



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**UNIVERSIDADE DE FORTALEZA**  
**DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA EM ASSOCIAÇÃO AMPLA**

**FRANCISCO ROGERLÂNDIO MARTINS DE MELO**

**MORTALIDADE RELACIONADA ÀS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS  
NO BRASIL, 2000-2011: MAGNITUDE, PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS E  
FATORES ASSOCIADOS**

**FORTALEZA**

**2015**

FRANCISCO ROGERLÂNDIO MARTINS DE MELO

MORTALIDADE RELACIONADA ÀS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS NO  
BRASIL, 2000-2011: MAGNITUDE, PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS E FATORES  
ASSOCIADOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia (Epidemiologia das doenças transmissíveis e não transmissíveis).

Orientador: Prof. Dr. Jorg Heukelbach  
Coorientador: Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- M485m      Melo, Francisco Rogerlândio Martins de.  
Mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000-2011: magnitude, padrões espaço-temporais e fatores associados / Francisco Rogerlândio Martins de Melo. – 2015. 443 f.: il. color., enc.; 30 cm.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Doutorado em Saúde Coletiva em Associação Ampla UECE/UFC/UNIFOR, Fortaleza, 2015.  
Área de Concentração: Epidemiologia (Epidemiologia das doenças transmissíveis e não transmissíveis).  
Orientação: Prof. Dr. Jorg Heukelbach.  
Coorientação: Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior.
1. Doenças Negligenciadas. 2. Mortalidade. 3. Epidemiologia. 4. Análise Espacial. 5. Estudos de Séries Temporais. 6. Determinantes Sociais da Saúde. 7. Brasil. I. Título.

---

CDD 362.10422

FRANCISCO ROGERLÂNDIO MARTINS DE MELO

MORTALIDADE RELACIONADA ÀS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS NO  
BRASIL, 2000-2011: MAGNITUDE, PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS E FATORES  
ASSOCIADOS

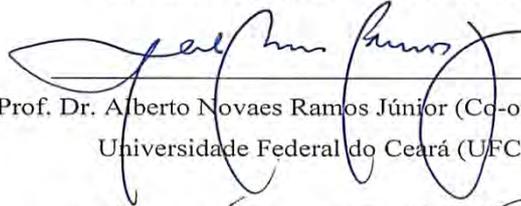
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Data de aprovação: 14/08/2015.

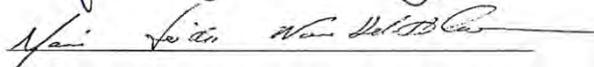
BANCA EXAMINADORA



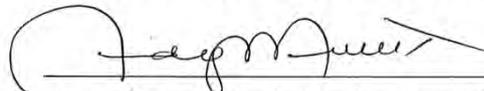
Prof. Dr. Jorg Heukelbach (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)



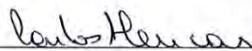
Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior (Co-orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Profª. Dra. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Profª. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão  
Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ)



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

Aos meus pais Ana e Raimundo (*in memoriam*).

Aos meus irmãos Rogério, Rosiel, Renato e Carina.

À minha esposa Mauricélia.

À minha filha Alice.

Àqueles que, como eu, labutam na dura batalha da vida e que de maneira alguma se deixam abater diante dos obstáculos que encontram pelo caminho.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorg Heukelbach, por ter aceitado ser meu orientador neste processo de doutoramento, dando continuidade na confiança em mim depositada durante a realização do mestrado. Agradeço por todo apoio durante o doutorado, pela compreensão, incentivo, dedicação e, sobretudo, paciência, por entender minhas dúvidas e inquietudes, pelo exemplo de vida e superação. Obrigado pelo interesse demonstrado, pelo apoio científico, disponibilidade para leituras e discussões, além das sugestões e críticas que foram relevantes para a construção deste trabalho.

A meus pais Ana Martins de Melo e Raimundo Ferreira de Melo (*in memoriam*), pela contribuição ética/moral e o caráter da formação pessoal. Agradeço por me conduzirem pelo caminho da compreensão, do diálogo e do respeito ao próximo.

Aos meus irmãos Rogério, Rosiel, Renato e Carina, pelo apoio dispensado e por acreditarem no meu esforço e trabalho.

À minha esposa Mauricélia, pela compressão e apoio para cursar o doutorado, por ter permanecido ao meu lado, me incentivando a percorrer este caminho, por compartilhar angústias, dúvidas, momentos de alegria e realização. Obrigado pelo companheirismo que demonstrou não só neste período, mas como em todos os momentos de nossas vidas.

À minha filha Alice, meu maior presente que aconteceu durante a realização do doutorado.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior, por sua importante colaboração intelectual e apoio técnico-científico na elaboração desta tese.

À Coordenação do Curso de Doutorado em Saúde Coletiva com Associação Ampla de IES (UECE/UFC/UNIFOR), pela oportunidade oferecida.

Ao corpo docente do Curso de Doutorado em Saúde Coletiva com Associação Ampla de IES (UECE/UFC/UNIFOR), pelos subsídios teórico-metodológicos e pela colaboração intelectual que contribuíram para concretização deste trabalho.

À banca de qualificação, composta pelos professores Carlos Henrique Morais de Alencar, Alberto Novaes Ramos Júnior e Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, pelas importantes sugestões e contribuições para o enriquecimento deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora da defesa de tese, os professores Alberto Novaes Ramos Júnior, Carlos Henrique Morais de Alencar, Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira e Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, que gentilmente aceitaram o convite de participação e pelas valiosas sugestões que contribuíram para o resultado final desta tese de doutorado.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar, pela sua prontidão e disponibilidade em contribuir com a pesquisa.

Às funcionárias Zenaide Queiroz (UFC) e Mairla Alencar (UECE), secretárias do doutorado, pelo apoio e disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Aos meus colegas de doutorado, que contribuíram para o processo de ensino-aprendizagem durante a realização do doutorado, além de proporcionarem agradáveis companhias e apoio nos momentos de dificuldade.

Aos meus colegas de trabalho do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE) - *Campus* Caucaia, especialmente à Andréa Acioly, Andréa Freitas, Thiago Oliveira e o Diretor Geral prof. Dr. Rodrigo Freitas Guimarães, pela compreensão, incentivo e apoio na realização do doutorado.

Ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)/Ministério da Saúde, pela disponibilização dos dados de mortalidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela disponibilização de bolsa de doutorado - Programa de Demanda Social, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de Doutorado Sanduíche no Exterior (SWE).

Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra estiveram presentes junto a mim e contribuíram para que este percurso pudesse ser concluído, o meu sincero agradecimento.

“Há coisas que definitivamente não têm graça,  
como a miséria e a fome.”

(Tiririca)

## RESUMO

O Brasil é responsável pela maior parte da carga de doença relacionada às Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) na América Latina. Foram analisadas as tendências temporais, padrões espaço-temporais e fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs no Brasil. Foi realizada uma série de estudos ecológicos baseados em dados secundários de mortalidade provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Foram incluídos todos os óbitos relacionados às DTNs registrados no Brasil no período de 2000 a 2011. A tese foi organizada em sete eixos temáticos de acordo com suas especificidades metodológicas e doenças analisadas: tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada ao grupo de DTNs (Eixo 1) e DTNs específicas com elevado impacto de mortalidade no Brasil (esquistossomose, hanseníase, neurocisticercose, leishmaniose visceral e coinfeção leishmaniose visceral e HIV/aids) (Eixos 2 a 6); análise dos fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde associados à mortalidade relacionada às DTNs em nível municipal no Brasil, utilizando modelos de regressão linear multivariada e regressão espacial local (Eixo 7). No período de estudo, 12.491.280 óbitos foram registrados no Brasil. Foram identificadas 100.814 (0,81%) declarações de óbitos em que pelo menos uma causa de morte relacionada às DTNs foi mencionada. A doença de Chagas foi a DTN mais mencionada (72.827; 72,0%), seguido pela esquistossomose (8.756; 8,7%) e hanseníase (7.732; 7,6%). O coeficiente médio padronizado de mortalidade foi de 5,67 óbitos/100.000 habitantes (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 5,56-5,77). Os maiores coeficientes de mortalidade foram observados em pessoas do sexo masculino, com  $\geq 70$  anos de idade, raça/cor preta e residente na região Centro-Oeste. Os coeficientes de mortalidade apresentaram tendência de declínio significativo em nível nacional no período (variação percentual anual [APC]: -2,1%; IC 95%: -2,8; -1,3), com diminuição da mortalidade nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, aumento na região Norte e estabilidade na região Nordeste. Foram identificados *clusters* de alto risco em todas as regiões brasileiras, destacando-se um *cluster* que abrange uma ampla área geográfica na região central do Brasil. A análise de regressão linear multivariada mostrou uma associação global positiva entre a mortalidade relacionada às DTNs e a taxa de urbanização, migração, índice de Gini, taxa de desemprego, saneamento inadequado, população de raça/cor preta, cobertura do Programa Bolsa Família e temperatura, enquanto houve uma relação negativa com a renda domiciliar, densidade de médicos, extrema pobreza, densidade domiciliar, umidade e precipitação. Os resultados da Regressão Geograficamente Ponderada (*GWR*) indicaram variações espaciais

significativas em todas as associações entre as variáveis explicativas e a mortalidade por DTNs ao longo de todo o país, em que cada fator ecológico teve efeito diferente sobre a mortalidade em diferentes regiões brasileiras. As DTNs continuam sendo importantes causas de morte preveníveis e um problema de saúde pública no Brasil. A sobreposição geográfica e as áreas de alto risco para óbitos relacionados às DTNs chamam atenção para implementação de medidas integradas de controle nas áreas com maior morbidade e mortalidade. A distribuição espacial da mortalidade relacionada às DTNs nos municípios brasileiros está correlacionada com indicadores socioeconômicos, demográficos e ambientais/climáticos, com variações geográficas significativas. Estratégias locais abrangentes e medidas de prevenção e controle para DTNs devem ser formuladas de acordo com essas características nas regiões endêmicas brasileiras.

**Palavras-chave:** Doenças Negligenciadas. Mortalidade. Epidemiologia. Análise Espacial. Estudos de Séries Temporais. Determinantes Sociais da Saúde. Brasil.

## ABSTRACT

Brazil accounts for most of the disease burden related to Neglected Tropical Diseases (NTDs) in Latin America. We analyzed temporal trends, spatiotemporal patterns and associated factors to NTD-related mortality in Brazil. We performed a series of ecological studies based on secondary mortality data from the Mortality Information System. We included all NTD-related deaths recorded in Brazil from 2000 to 2011. The thesis is organized into seven Thematic Axes according to their methodological characteristics and diseases analyzed: Time trends and spatiotemporal patterns of mortality related to NTDs' group (Axis 1) and specific NTDs with high mortality impact in Brazil (schistosomiasis, leprosy, neurocysticercosis, visceral leishmaniasis, and visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection) (Axes 2 to 6); analysis of socioeconomic, demographic, environmental and health care ecological factors associated with the NTD-related mortality at municipal level in Brazil, using multivariate linear regression and local spatial regression models (Axis 7). During the study period, 12,491,280 deaths were recorded in Brazil. We identified 100,814 (0.81%) death certificates in which at least one cause of death related to NTDs was mentioned. Chagas disease was the most commonly mentioned NTD (72,827; 72.0%), followed by schistosomiasis (8,756, 8.7%) and leprosy (7,732; 7.6%). The average annual age-adjusted mortality rate was 5.67 deaths/100.000 inhabitants (95% confidence interval [95% CI]: 5.56-5.77). The highest mortality rates were observed in males, age group  $\geq 70$  years, black race/color and residents in the Central-West region. The mortality rates presented a significant decreasing trend at national level during the period (annual percentage change [APC]: -2.1%; 95% CI: -2.8; -1.3), with decreasing mortality in the Southeast, South and Central-West regions, increase in the North region and stability in the Northeast region. We identified high-risk clusters in all Brazilian regions, highlighting a major cluster covering a wide geographical area in central Brazil. The multivariate linear regression analysis indicated a global positive relationship between NTD-related mortality rates and urbanization, migration, Gini index, unemployment, inadequate sanitation, black population, *Bolsa Família* Program coverage and temperature, while there was a negative relationship with household income, density of physicians, extreme poverty, household density, humidity and precipitation. The results of the Geographically Weighted Regression (GWR) models indicated significant spatial variations in all associations between the explanatory variables and NTD-related mortality throughout the country; each ecological factor had a different effect on mortality in the different regions. NTDs remain important causes of preventable death and a public health problem in Brazil.

The geographical overlap and areas of high-risk for NTD-related deaths identified call attention to implementation of integrated measures of control in areas with higher morbidity and mortality. The spatial distribution of NTD-related mortality in Brazilian municipalities is correlated with socioeconomic, demographic and environmental/climate factors, with significant geographic variations. Comprehensive local strategies and control and prevention measures for NTDs should be planned according to these characteristics in Brazilian endemic regions.

**Keywords:** Neglected Diseases. Mortality. Epidemiology. Spatial Analysis. Time Series Studies. Social Determinants of Health. Brazil.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição geográfica das DTNs no mundo.....	34
Figura 2 -	Distribuição espacial do percentual de pessoas vivendo em extrema pobreza (menos de R\$ 70,00 por mês) por estado de residência, Brasil, 2010.....	39
Figura 3 -	Bloco da declaração de óbito para preenchimento das condições e causas do óbito.....	45
Figura 4 -	Área do estudo: Brasil dividido politico-administrativamente em cinco macrorregiões, 27 estados e 5.570 municípios.....	57
Figura 5 -	Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.....	83
Figura 6 -	Sobreposição geográfica de óbitos relacionados às DTNs endêmicas por (a) estado e (b) município de residência, Brasil, 2000-2011.....	86
Figura 7 -	Distribuição espacial de municípios com pelo menos um óbito por diferentes DTNs endêmicas no Brasil, 2000-2011.....	87
Figura 8 -	Distribuição espacial dos óbitos relacionados às DTNs por município de residência, Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos (por 100.000 habitantes); (b) coeficientes suavizados (por 100.000 habitantes) por meio do método Bayesiano empírico local; (c) índice de Moran local – análise de autocorrelação local (Moran Map); (d) <i>clusters</i> de alto risco identificados por meio da estatística Scan espaço-tempo.....	90
Figura 9 -	Distribuição espacial dos óbitos relacionados às DTNs excluindo a doença de Chagas por município de residência, Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos (por 100.000 habitantes); (b) coeficientes suavizados (por 100.000 habitantes) por meio do método Bayesiano empírico local; (c) índice de Moran local – análise de autocorrelação local (Moran Map); (d) <i>clusters</i> de alto risco identificados por meio da estatística Scan espaço-tempo.....	93
Figura 10 -	Distribuição espacial dos coeficientes médios padronizados de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.....	105
Figura 11 -	Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à	

	esquistossomose (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.....	109
Figura 12 -	Tendências da mortalidade proporcional relacionada à esquistossomose ajustadas no Brasil e regiões, 2000-2011.....	109
Figura 13 -	Distribuição espacial coeficientes médios de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) por município de residência no Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes brutos; (b) coeficientes suavizados por meio do método Bayesiano empírico local.....	113
Figura 14 -	Análise de <i>cluster</i> espacial e espaço-temporal da mortalidade relacionada à esquistossomose por município de residência no Brasil, 2000-2011. (a) análise de autocorrelação espacial local (índice de Moran local); (b) análise de <i>clusters</i> pela estatística Scan espaço-tempo.....	113
Figura 15 -	Distribuição espacial dos coeficientes médios padronizados de mortalidade à hanseníase (por 100.000 habitantes) por estado de residência no Brasil, 2000-2011.....	127
Figura 16 -	Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.....	130
Figura 17 -	Distribuição espacial dos óbitos relacionados à hanseníase por município de residência, Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes); (b) coeficientes médios suavizados de mortalidade (por 100.000 habitantes); (c) análise de <i>cluster</i> LISA por meio índice de Moran local; (d) análise de <i>clusters</i> espaço-temporais verificados por meio da estatística Scan espaço-tempo.	133
Figura 18 -	Distribuição espacial dos coeficientes médios padronizados de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 habitantes) por estado de residência no Brasil, 2000-2011.....	145
Figura 19 -	Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.....	146
Figura 20 -	Distribuição espacial dos coeficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 100.000 habitantes) por município de residência no Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos; (b) coeficientes médios suavizados	150
Figura 21 -	Moran Map dos coeficientes de mortalidade relacionada à NCC por município de residência no Brasil, 2000-2011.....	151
Figura 22 -	Análise Scan espaço-temporal da mortalidade relacionada à NCC por	

	município de residência no Brasil, 2000-2011.....	152
Figura 23 -	Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.....	167
Figura 24 -	Tendências dos coeficientes de letalidade relacionada à LV no Brasil e regiões, 2000-2011.....	167
Figura 25 -	Distribuição espacial dos coeficientes brutos de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) por municípios de residência Brasil, 2000-2011.....	172
Figura 26 -	Distribuição espacial dos coeficientes de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) após a suavização pelo método Bayesiano empírico local por municípios de residência, Brasil, 2000-2011.....	173
Figura 27 -	Moran Map dos coeficientes de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) por municípios de residência, Brasil, 2000-2011.....	174
Figura 28 -	Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids (por 1.000.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.....	185
Figura 29 -	Tendências da mortalidade proporcional relacionada à coinfeção LV-HIV/aids em relação ao total de óbitos por LV no Brasil, 2000-2011.....	185
Figura 30 -	Distribuição espacial dos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids por município de residência, Brasil, 2000-2011.....	187
Figura 31 -	Coefficientes médios de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids (por 1.000.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.....	188
Figura 32 -	Distribuição espacial dos coeficientes médios suavizados de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) por município de residência no Brasil, 2009-2011.....	199
Figura 33 -	Distribuição espacial dos valores de $R^2$ local do modelo de regressão GWR.....	205
Figura 34 -	Variação espacial das estimativas dos parâmetros locais significativos do modelo GWR: (a) índice de Gini; (b) extrema pobreza; (c) taxa de analfabetismo; (d) taxa de desemprego; (e) renda domiciliar <i>per capita</i> ; (f) cobertura do Programa Bolsa Família; (g) saneamento inadequado;	

	(h) densidade de médicos (por 1.000 habitantes).....	208
Figura 35 -	Variação espacial das estimativas de parâmetros locais significativos de modelo GWR: (a) taxa de urbanização; (b) população raça/cor preta; (c) migração; (d) razão de sexos; (e) número médio de pessoas por domicílio; (f) temperatura; (g) umidade; (h) precipitação.....	209

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	DTNs priorizadas pela OMS, segundo seu agente causador, regiões endêmicas no mundo e transmissão autóctone no Brasil.....	28
Tabela 2 -	Carga global e distribuição regional das principais DTNs no mundo.....	35
Tabela 3 -	Carga e distribuição das principais DTNs endêmicas no Brasil.....	40
Tabela 4 -	Doenças tropicais negligenciadas (lista oficial da OMS) incluídas no estudo.....	59
Tabela 5 -	Variáveis explicativas incluídas no estudo.....	69
Tabela 6 -	Número total, coeficientes médios brutos e padronizados de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.....	76
Tabela 7 -	Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) estratificados por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.....	79
Tabela 8 -	Distribuição dos coeficientes médios de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.....	81
Tabela 9 -	Análise de regressão joinpoint dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, 2000-2011.....	84
Tabela 10 -	Distribuição dos <i>clusters</i> espaço-temporais significativos dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs verificado por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.....	91
Tabela 11 -	Distribuição dos <i>clusters</i> espaço-temporais significativos dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs sem a doença de Chagas, verificada por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.....	94
Tabela 12 -	Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) estratificada por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.....	103
Tabela 13 -	Coeficientes médios de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.....	106
Tabela 14 -	Análise da regressão joinpoint dos indicadores de mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil, 2000-2011.....	110
Tabela 15 -	<i>Clusters</i> espaço-temporais significativos de alto risco para mortalidade relacionada à esquistossomose verificado por meio da estatística Scan	

	espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.....	115
Tabela 16 -	Distribuição dos óbitos relacionados à hanseníase de acordo com as formas clínicas no Brasil, 2000-2011.....	123
Tabela 17 -	Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) por sexo, raça, faixa etária e região de residência, Brasil, 2000-2011.....	125
Tabela 18 -	Coeficientes médios de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) por estado de residência no Brasil, 2000-2011.....	128
Tabela 19 -	Análise de regressão joinpoint com seu correspondente APC dos coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100,000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.....	131
Tabela 20 -	<i>Clusters</i> espaço-temporais significativos dos óbitos relacionados à hanseníase definido utilizando a estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.....	134
Tabela 21 -	Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 de habitantes) por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.....	143
Tabela 22 -	Análise de regressão joinpoint com o correspondente APC dos coeficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.....	147
Tabela 23 -	<i>Clusters</i> espaço-temporais significativos dos óbitos relacionados à NCC definidos por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência no Brasil, 2000-2011.....	153
Tabela 24 -	Características epidemiológicas dos óbitos relacionados à LV no Brasil, 2000-2011.....	161
Tabela 25 -	Indicadores de mortalidade relacionada à LV no Brasil, 2000-2011.....	165
Tabela 26 -	Análise de regressão joinpoint dos indicadores de mortalidade relacionada à LV no Brasil, 2000-2011.....	168
Tabela 27 -	Características epidemiológicas dos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids no Brasil, 2000-2011.....	181
Tabela 28 -	Coeficientes médios de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids (por 1.000.000 habitantes) por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.....	183
Tabela 29 -	Causas de morte (doenças/agravos) mencionados nos óbitos relacionados	

	à co-infecção LV-HIV/aids como causa básica ou associada de morte, Brasil, 2000-2011.....	190
Tabela 30 -	Lista das DTNs prioritárias da OMS incluídos no estudo, segundo número total de óbitos e coeficientes médios brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes) no Brasil, 2009-2011.....	196
Tabela 31 -	Análise descritiva das variáveis selecionadas em nível municipal (n = 5.565).....	198
Tabela 32 -	Resultados do modelo de regressão global (MQO) (n = 5.565).....	201
Tabela 33 -	Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão local (GWR) (n = 5.565).....	203
Tabela 34 -	A análise de variância para os modelos MQO e GWR.....	205

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida/ <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AIC	Critério de Informação de Akaike
AICc	Critério de Informação de Akaike corrigido
ALC	América Latina e Caribe
APC	Variação percentual anual/ <i>Annual Percent Change</i>
AAPC	Variação percentual anual média/ <i>Average Annual Percent Change</i>
AVAI/DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade/ <i>Disability-Adjusted Life Years</i>
CEP	Comité de Ética em Pesquisa
DAB	Departamento de Atenção Básica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CO	Monóxido de Carbono
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DO	Declaração de Óbito
DP	Desvio Padrão
DTN	Doença Tropical Negligenciada
EP	Erro Padrão
GWR	Regressão Geograficamente Ponderada/ <i>Geographically Weighted Regression</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana/ <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTS	Helmintíases Transmitidas pelo Solo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Aplicadas
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
IQ	Intervalo interquartil
LISA	<i>Local Indicators of Spatial Association</i>
LR	Teste da razão de verossimilhança
LV	Leishmaniose Visceral
MDS	Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome
MQO	Método dos Mínimos Quadrados Ordinários
MS	Ministério da Saúde

NCC	Neurocisticercose
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMS/ <i>WHO</i>	Organização Mundial da Saúde/ <i>World Health Organization</i>
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS/ <i>PAHO</i>	Organização Pan-Americana da Saúde/ <i>Pan American Health Organization</i>
PBF	Programa Bolsa Família
PCE	Programa de Controle da Esquistossomose
PIB	Produto Interno Bruto
PM2,5	Material particulado 2,5 micrômetros
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicilio
PNUD	Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas
PSF	Programa de Saúde da Família
RR	Risco Relativo
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISAM	Sistema de Informações Ambientais Integrado à Saúde Ambiental
SISPCE	Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SUS	Sistema Único de Saúde
VIF	Fator de inflação da variância/ <i>Variance Inflation Factor</i>

## APRESENTAÇÃO

Esta tese foi organizada em sete eixos temáticos de acordo com as especificidades metodológicas e doenças analisadas, além de facilitar a leitura e contextualização dos temas abordados. Este trabalho buscou contribuir para o conhecimento de algumas lacunas acerca da mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas (DTNs) no Brasil no período de 2000 a 2011, especialmente sua magnitude, tendências temporais, padrões espaço-temporais e fatores associados. Cada eixo temático foi estruturado separadamente segundo resultados, discussão e conclusões específicas.

No eixo temático 1, foram analisadas a magnitude, tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada ao grupo das 17 DTNs consideradas prioritárias pela OMS, independentes de serem endêmicas ou não no Brasil.

Nos eixos temáticos 2 a 6, foram analisadas as tendências temporais e distribuição espacial da mortalidade relacionada a algumas DTNs com elevado impacto como causa de morte no Brasil, como a esquistossomose (eixo temático 2), hanseníase (eixo temático 3), neurocisticercose (eixo temático 4), leishmaniose visceral (eixo temático 5), além da coinfeção leishmaniose visceral e HIV/aids (eixo temático 6).

No eixo temático 7, foi investigada a associação entre a mortalidade relacionada ao grupo de DTNs e os fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde em nível municipal no Brasil, utilizando modelos de regressão global (MQO) e local (GWR).

No final da tese, são apresentados os artigos publicados relacionados à tese, assim como aqueles relacionados à linha de pesquisa de Doenças Negligenciadas. Os artigos foram submetidos em periódicos científicos de ampla repercussão e com elevado impacto nas áreas de Saúde Pública e Medicina Tropical.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>26</b>
1.1	Aspectos gerais.....	26
1.2	Características comuns das DTNs.....	31
1.3	Epidemiologia das DTNs no mundo.....	33
1.4	Situação epidemiológica das DTNs no Brasil .....	38
1.5	Coinfecção por DTNs e HIV/aids.....	41
1.6	Estratégias globais de prevenção e controle das DTNs.....	42
1.7	Utilização dos dados de mortalidade em epidemiologia.....	44
1.7.1	Causa básica e causas múltiplas de morte.....	46
1.8	Análise de dados espaciais em saúde pública.....	48
1.9	Pergunta de partida.....	52
1.10	Hipótese.....	52
1.11	Justificativa.....	52
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>55</b>
2.1	Objetivo geral.....	55
2.2	Objetivos específicos.....	55
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>56</b>
3.1	Desenho do estudo.....	56
3.2	Área do estudo.....	56
3.3	População do estudo.....	57
3.4	Fontes de dados.....	60
3.5	Processamento e análise dos dados.....	61
3.5.1	Análise descritiva.....	62
3.5.2	Análise de tendências temporais.....	63
3.5.3	Análise espacial e espaço-temporal.....	64
3.5.4	Análise dos fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs.....	67
3.6	Aspectos éticos.....	74
<b>4</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 1: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000-2011.....</b>	<b>75</b>
4.1	Resultados.....	75

4.1.1	Características epidemiológicas.....	78
4.1.2	Tendências temporais.....	83
4.1.3	Sobreposição geográfica dos óbitos relacionados às DTNs endêmicas.....	86
4.1.4	Análise de <i>cluster</i> espacial e espaço-temporal.....	88
<b>4.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>95</b>
<b>4.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>100</b>
<b>5</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 2: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil, 2000-2011.....</b>	<b>101</b>
<b>5.1</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>101</b>
5.1.1	Características epidemiológicas.....	101
5.1.2	Tendências temporais.....	108
5.1.3	Distribuição espacial.....	112
5.1.4	Análise de <i>cluster</i> espacial e espaço-temporal.....	112
<b>5.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>115</b>
<b>5.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>121</b>
<b>6</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 3: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à hanseníase no Brasil.....</b>	<b>122</b>
<b>6.1</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>122</b>
6.1.1	Características epidemiológicas.....	124
6.1.2	Tendências temporais.....	130
6.1.3	Distribuição espacial e análise de <i>clusters</i> espaciais e espaço-temporais.....	131
<b>6.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>136</b>
<b>6.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>140</b>
<b>7</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 4: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à neurocisticercose no Brasil.....</b>	<b>141</b>
<b>7.1</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>141</b>
7.1.1	Características epidemiológicas.....	141
7.1.2	Coeficientes de mortalidade.....	142
7.1.3	Tendências temporais.....	146
7.1.4	Distribuição espacial e análise de <i>clusters</i> de alto risco.....	149
<b>7.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>154</b>
<b>7.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>158</b>
<b>8</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 5: Magnitude, tendências temporais e distribuição</b>	

	<b>espacial da mortalidade relacionada à leishmaniose visceral no Brasil.....</b>	<b>160</b>
<b>8.1</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>160</b>
8.1.1	Características epidemiológicas.....	160
8.1.2	Tendências temporais.....	163
8.1.3	Padrões espaciais da mortalidade relacionada à LV.....	171
<b>8.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>175</b>
<b>8.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>179</b>
<b>9</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 6: Padrões epidemiológicos da mortalidade relacionada à co-infecção leishmaniose visceral e HIV/aids no Brasil.....</b>	<b>180</b>
<b>9.1</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>180</b>
<b>9.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>191</b>
<b>9.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>194</b>
<b>10</b>	<b>EIXO TEMÁTICO 7: Fatores associados a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil: um estudo ecológico em nível municipal.....</b>	<b>195</b>
<b>10.1</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>195</b>
10.1.1	Análise descritiva e distribuição geográfica.....	195
10.1.2	Regressão global.....	200
10.1.3	Resultados dos modelos de regressão local.....	202
<b>10.2</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>210</b>
<b>10.3</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>221</b>
<b>11</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>222</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>226</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>245</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>440</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos gerais

Doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintos) que afetam predominantemente populações pobres e vulneráveis na África, Ásia e América Latina e Caribe (ALC) (HOTEZ *et al.*, 2006, 2011; BRASIL, 2010; WHO, 2010b, 2013). Apesar das doenças serem típicas de países de renda baixa e média, sua ocorrência tem aumentado nos países desenvolvidos devido à intensificação dos fluxos migratórios internacionais, mudanças nos padrões climáticos e crises econômicas mundiais ocorridas nos últimos anos (WHO, 2010b; BLOOD-SIEGFRIED *et al.*, 2014).

A adoção do termo “negligenciado” tem como base o fato de tais enfermidades não despertarem interesse das grandes empresas farmacêuticas para a produção de medicamentos e vacinas (HOTEZ *et al.*, 2006; WHO, 2010). Os investimentos em pesquisas geralmente não revertem em desenvolvimento e ampliação de acesso a novos medicamentos, testes diagnósticos, vacinas e outras tecnologias para sua prevenção e controle (BRASIL, 2010; WHO, 2010b). Além disso, a baixa prioridade recebida no âmbito das políticas e serviços de saúde contribui para manutenção dessas doenças em populações pobres e marginalizadas (WHO, 2010b; WERNECK; HASSELMANN; GOUVEA, 2011).

As DTNs contribuem para a perpetuação dos ciclos de pobreza, desigualdade e exclusão social, principalmente devido ao seu impacto na saúde infantil, redução da produtividade da população trabalhadora e promoção do estigma social (HOTEZ *et al.*, 2007; BRASIL, 2010). Essas doenças não ocorrem apenas em consequência à pobreza, mas também induzem e promovem a pobreza por meio da desnutrição e anemia (helminthíases transmitidas pelo solo e esquistossomose), deficiência (oncocercose, tracoma, doença de Chagas e esquistossomose), deformidade e estigma social (leishmaniose cutânea, úlcera de Buruli, hanseníase e filariose) (ALLOTEY; REIDPATH; POKHREL, 2010; CONTEH; ENGELS; MOLYNEUX, 2010; SPIEGEL *et al.*, 2010). A maioria das DTNs causa enfermidades crônicas que podem reduzir a capacidade de aprendizagem, produtividade e capacidade de geração de renda. Assim, as DTNs são causa e consequência da pobreza (WHO, 2010b).

Embora especialistas concordem que as DTNs são problemas de saúde pública com elevada carga de morbimortalidade em populações pobres no mundo, não existe um consenso de quais doenças devem ser consideradas negligenciadas (BRASIL, 2010;

SALAAM-BLYTHER, 2011). As DTNs são agrupadas devido ao seu impacto frequentemente crônico, desfigurante e estigmatizante, sua estreita associação com a pobreza e sobreposição geográfica (WHO, 2010b). A lista de doenças negligenciadas varia de um país para outro. Embora existam inúmeras DTNs no mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma lista de 17 DTNs consideradas prioritárias: esquistossomose, dengue, doença de Chagas, leishmanioses, hanseníase, filariose linfática, oncocercose (cegueira dos rios), cisticercose, helmintíases transmitidas pelo solo (ascaridíase, tricuriase e ancilostomíase), tracoma, raiva, úlcera de Buruli (infecção por *Mycobacterium ulcerans*), dracunculíase (doença do verme-da-guiné), treponematoses endêmicas, tripanossomíase africana (doença do sono), equinococose e trematodoses transmitidas por alimentos (WHO, 2009, 2010b, 2013). Essa lista exclui HIV/aids, tuberculose e malária como negligenciadas, pois essas doenças geralmente recebem mais recursos e atenção internacional (grupo das três grandes doenças infecciosas – “*big three*”) (HOTEZ *et al.*, 2006, 2011). Apesar disso, alguns grupos consideram essas três doenças como negligenciadas, principalmente por sua ocorrência nos países de renda baixa e média ser claramente relacionada à pobreza e com dificuldade de acesso ao tratamento (WHO, 2012b). No Brasil, a tuberculose e malária são consideradas doenças negligenciadas prioritárias pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2010).

A Tabela 1 fornece uma visão abrangente das 17 DTNs segundo seus agentes causadores, distribuição geográfica mundial e presença de áreas endêmicas com transmissão ativa no Brasil.

Tabela 1 - DTNs priorizadas pela OMS, segundo seu agente causador, regiões endêmicas no mundo e transmissão autóctone no Brasil.

DTNs	Agente causador	Áreas endêmicas	Transmissão no Brasil <sup>a</sup>
<b>Infecções por</b>			
<b>Helmintos</b>			
Helmintíases			
transmitidas pelo			
solo			
• Ascariíase	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Distribuição global	Sim
• Tricuríase	<i>Trichuris trichiura</i>	Distribuição global	Sim
• Ancilostomíase	<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>	Distribuição global	Sim
Esquistossomose	<i>Schistosoma haematobium</i>	África Subsaariana, Oriente Médio, algumas ilhas do Oceano Índico	Não
	<i>S. guineensis</i> , <i>S. intercalatum</i>	Partes de África Central e Ocidental	Não
	<i>S. japonicum</i>	China, Indonésia, Filipinas	Não
	<i>S. mansoni</i>	África Subsaariana, partes da América do Sul, algumas ilhas do Caribe	Sim
	<i>S. mekongi</i>	Camboja, Laos	Não
Cisticercose/ teníase	<i>Taenia solium</i>	Distribuição global (criação de suínos), principalmente na América Central e do Sul, África Subsariana e Ásia	Sim
	<i>Taenia saginata</i>	Distribuição global (criação de gado), principalmente na África Subsaariana, Oriente Médio, América do Sul e Central	Sim
Oncocercose	<i>Onchocerca volvulus</i>	África, pequenos focos na	Sim

Dracunculíase	<i>Dracunculus medinensis</i>	América do Sul e Central Etiópia, Mali, Sudão do Sul e Chade	Não
Equinococose	<i>Echinococcus granulosus</i>	Distribuição global (comunidades pastorais), especialmente na América do Sul, Mediterrâneo, Europa Oriental, Oriente Médio, África Oriental, Ásia Central, China e Rússia	Sim
	<i>Echinococcus multilocularis</i>	Europa Central e Oriental, Oriente Médio, Rússia, China e norte do Japão	Não
Filaríase linfática	<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> , <i>B. timori</i>	África, Ásia, América do Sul e Central	Sim
Trematodoses transmitidas por alimentos			
• Fasciolíase	<i>Fasciola gigantica</i> , <i>F. hepatica</i>	Bolívia, Chile, Cuba, Equador, Egito, França, República Islâmica do Irã, Peru, Portugal, Espanha	Sim ( <i>F. hepática</i> )
• Clonorquíase	<i>Clonorchis sinensis</i>	China, República da Coreia, Taiwan	Não
• Paragonimíase	<i>Paragonimus</i> spp.	Camarões, China, Costa Rica, Equador, Guiné Equatorial, Gabão, Guatemala, Índia, Japão, Laos, Libéria, Malásia, México, Nepal, Nigéria, Paquistão, Panamá, Peru, Filipinas, República da	Não

		Coreia, na Sibéria, Sri Lanka, Taiwan, Tailândia e Vietnã	
• Opistorquíase	<i>Opisthorchis viverrini/O. felineus</i>	Laos, Tailândia, Vietnã, Camboja, Cazaquistão, Rússia, Sibéria, Ucrânia	Não

**Infecções por protozoários**

Doença de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	América Latina e sul dos Estados Unidos	Sim
Tripanossomíase Africana	<i>Trypanosoma brucei gambiense, T. brucei rhodesiense</i>	África	Não
Leishmanioses	Leishmaniose visceral (calazar): <i>Leishmania donovani, L. chagasi, L. infantum;</i> Leishmaniose cutânea/mucocutânea: <i>L. major, L. tropica, L. braziliensis, L. mexicana</i> e outras <i>Leishmania spp.</i>	Índia, Ásia, África, bacia do Mediterrâneo e América do Sul	Sim

**Infecções por bactérias**

Hanseníase	<i>Mycobacterium leprae</i>	Brasil, China, Guiné, Índia, Indonésia, Madagáscar, Moçambique, Myanmar, Nepal, Filipinas, Sudão, Vietnã, outras regiões tropicais e subtropicais	Sim
Tracoma	<i>Chlamydia</i>	África, Oriente Médio,	Sim

	<i>trachomatis</i>	México, grandes partes da Ásia e América do Sul, Austrália	
Úlcera de Buruli	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Austrália, Guiana, Malásia, México, Papua Nova Guiné, Peru, Sri Lanka, África Ocidental e Central	Desconhecido (casos autóctones registrados)
Treponematoses endêmicas (Bejel, Pinta e Bouba)	<i>Treponema pallidum</i>	Distribuição global (maiores taxas em regiões tropicais)	Bejel (não), Pinta e Bouba (desconhecido – casos registrados no passado)
<b>Infecções por vírus</b>			
Dengue	Vírus da dengue (gênero: <i>Flavivirus</i> )	Sudeste da Ásia, América Central e do Sul, Ilhas do Pacífico, Índia, partes da África e norte da Austrália	Sim
Raiva	Vírus da raiva (gênero: <i>Lyssavirus</i> )	Distribuição global (maior incidência na África, Ásia, América do Sul e Central, Europa Oriental)	Sim

Adaptado de UTZINGER *et al.*, 2012; WHO, 2010b, 2013.

<sup>a</sup>Doenças com transmissão reconhecidamente autóctone em áreas no Brasil.

## 1.2 Características comuns das DTNs

As DTNs compartilham diversas características em comum (WHO, 2010b, 2012b):

- **Um correlato de pobreza e exclusão:** As DTNs têm enorme impacto sobre indivíduos, famílias e comunidades em termos de carga de doença, qualidade de vida, perda de produtividade e agravamento da pobreza, além do alto custo de tratamentos de longo prazo. Essas doenças contribuem para a desvantagem ao longo da vida em grupos já

desfavorecidos, constituindo um grave obstáculo ao desenvolvimento socioeconômico e à qualidade de vida em todos os níveis;

- **Afetam populações que têm baixa visibilidade e pouca voz política:** Esse grupo de doenças afeta principalmente populações de baixa renda e politicamente marginalizadas, que vivem em áreas rurais e urbanas, assim como em zonas de guerra e conflito, além de populações deslocadas internamente, refugiados e pessoas afetadas pelas consequências das catástrofes naturais. Essas pessoas não podem influenciar facilmente as decisões administrativas e governamentais que afetam sua saúde e, aparentemente, muitas vezes não dispõem de representantes que falem por elas;

- **Não se disseminam amplamente:** Diferentemente da influenza, do HIV/aids, da malária e, em menor grau, da tuberculose, a maioria das DTNs não se dissemina amplamente e, portanto, essas doenças representam uma pequena ameaça para os habitantes de países de alta renda. Mais precisamente, sua distribuição é restringida por fatores climáticos e por seus efeitos sobre a distribuição de vetores e reservatórios;

- **Provocam estigma e discriminação:** Muitas DTNs provocam desfiguração e deficiência, resultando em estigma e discriminação social. As razões para isso podem incluir o medo ou desconhecimento das doenças. A estigmatização e marginalização podem ter consequências econômicas e sociais para o indivíduo afetado;

- **Possuem importante impacto sobre morbidade e mortalidade:** Foram amplamente refutadas as suposições anteriormente difundidas na comunidade internacional, de que pessoas em risco de DTNs apresentariam relativamente pouca morbidade, e de que essas doenças teriam baixos coeficientes de mortalidade. Um vasto conjunto de evidências analisadas em resenhas feitas por pesquisadores e publicadas em revistas médicas e científicas demonstrou a natureza e a extensão dos efeitos adversos das DTNs;

- **São relativamente negligenciadas pelas pesquisas:** Há necessidade de pesquisas para o desenvolvimento de novos diagnósticos e medicamentos, e para tornar acessíveis intervenções para prevenção, controle e gestão das complicações decorrentes das DTNs. Enquanto não há uma necessidade urgente de novas ferramentas e tecnologias inovadoras para combater as DTNs, a ausência de percepção do mercado significa que há um financiamento limitado disponível para desenvolvê-las;

- **Têm maior impacto onde os sistemas de saúde são frágeis:** Os sistemas de saúde de muitos países endêmicos são visivelmente frágeis. Muitos pacientes não podem

pagar ou não têm acesso a medicamentos adequados, enquanto que os recursos humanos e de infraestrutura estão sobrecarregados pela grande demanda;

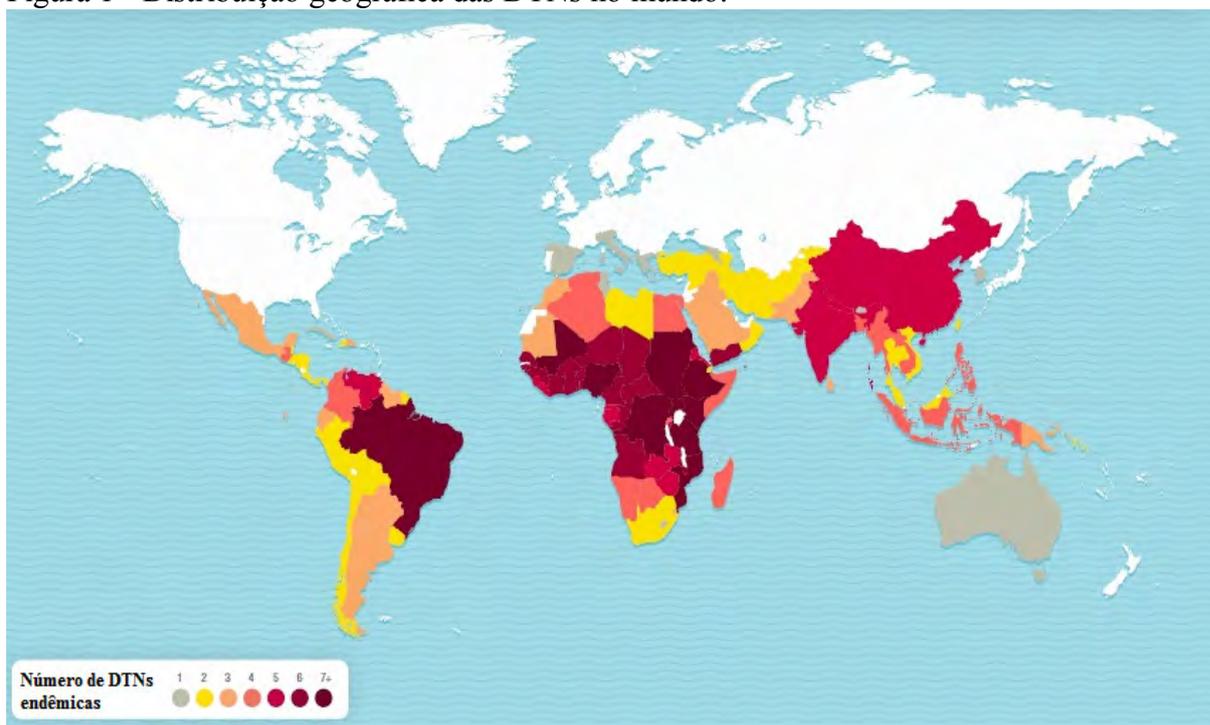
- **Podem ser controladas, evitadas e possivelmente eliminadas pelo emprego de soluções efetivas e factíveis:** As cinco intervenções estratégicas recomendadas pela OMS – quimioterapia preventiva; técnicas inovadoras e intensificadas para o controle de doenças; controle de vetores e administração de pesticidas; provimento de água potável, saneamento e higiene adequada e educação em saúde; e serviços de saúde pública veterinária – tornam factíveis a prevenção, o controle e até mesmo a eliminação de algumas DTNs. Os custos são relativamente baixos (WHO, 2010b, 2013). Embora uma abordagem possa predominar no controle de uma doença específica ou um grupo de doenças, as evidências sugerem que os resultados são efetivos quando as cinco abordagens são associadas e aplicadas localmente (WHO, 2010b).

### 1.3 Epidemiologia das DTNs no mundo

As DTNs afetam cerca de 1,4 bilhão de pessoas (um sexto da população mundial) no mundo, incluindo 500 milhões de crianças. Em muitas áreas, a população pode sofrer de uma ou mais destas doenças (WHO, 2010b, 2013; HOTEZ *et al.*, 2011). Estima-se que aproximadamente dois bilhões de pessoas estão em risco de contrair uma ou mais DTNs (HOTEZ *et al.*, 2011). Na ALC, cerca de 100-200 milhões de pessoas são afetadas por uma ou mais DTNs (HOTEZ *et al.*, 2008). Estima-se que essas doenças causam cerca de 152.000 a 534.000 de óbitos anualmente (HOTEZ *et al.*, 2006; 2014; WHO, 2010b) e 26 a 57 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years - DALYs*). A maior parte da carga relacionada às DTNs está concentrada na África, Ásia e ALC (WHO, 2010b; HOTEZ *et al.*, 2014).

As DTNs são endêmicas em cerca de 150 países (WHO, 2010b, 2013). Pelo menos 100 destes são endêmicos para duas ou mais doenças e 30 países são endêmicos para seis ou mais doenças (Figura 1) (WHO, 2009, 2010b). Os principais acometidos por DTNs vivem principalmente em áreas rurais, áreas urbanas de extrema pobreza e regiões de conflito, e sofrem de diferentes tipos de carência – água potável, escolaridade, saneamento básico, moradia e acesso aos serviços de saúde (WHO, 2010b, 2013).

Figura 1 - Distribuição geográfica das DTNs no mundo.



Fonte: Uniting to Combat NTDs ([www.unitingtocombatntds.org](http://www.unitingtocombatntds.org)).

A Tabela 2 resume as principais DTNs segundo estimativas de carga global da doença, número de casos e óbitos, população em risco e regiões geográficas mundiais mais afetadas.

Tabela 2 - Carga global e distribuição regional das principais DTNs no mundo.

<b>Doença</b>	<b>DALYs<sup>a</sup> (milhões)</b>	<b>População acometida/ número de casos (milhões)</b>	<b>Óbitos/ano</b>	<b>População em risco (bilhões)</b>	<b>Regiões mais afetadas</b>
Helminthíases					
transmitidas pelo					
solo					
• Ascaridíase	1,3-10,5	819	2.700- 60.000	4,2-5,4	Sudoeste da Ásia/Pacífico, América Latina e África Subsaariana
• Tricuríase	0,6-6,4	465	3.000- 10.000	3,2-5,3	Sudoeste da Ásia/Pacífico, América Latina e África Subsaariana
• Ancilostomíase	3,2-22,1	439	3.000- 65.000	3,2-5,3	Sudoeste da Ásia/Pacífico, América Latina e África Subsaariana
Esquistossomose	3,3-4,5	252	11.700- 280.000	0,8	Ásia, América Latina e África Subsaariana
Filariose linfática	2,8-5,8	36	<500	1,0-1,3	Sudoeste da Ásia/Pacífico, e África

Tracoma	0,3-2,3	4,4	<500	0,6	Subsaariana Sudoeste da Ásia/Pacífico, América Latina, Oriente Médio/Norte da África e África
Dengue	0,7-0,8	0,5	12.500- 14.700	2,5	Subsaariana Regiões tropicais e subtropicais
Onconcerose	0,5	30,4	<500	0,09-0,12	América Latina e África
Leishmanioses	2,1-3,3	10,1	51.000- 70.000	0,35	Subsaariana Sul da Ásia, América Latina e África
Doença de Chagas	0,6-0,7	7,5	10.300- 14.000	0,12	Subsaariana Estados Unidos e América Latina
Hanseníase	<0,01-0,2	0,4	6.000	NC	Índia, América Latina e África
Tripanossomíase Humana Africana	0,6-1,5	0,4	9.100- 48.000	0,06	Subsaariana África Subsaariana

Cisticercose/Teníase	0,5	1,4	1.200	NC	Ásia, América Latina e África Subsaariana
Raiva	1,5	0,01	26.400	NC	Ásia, América Latina e África Subsaariana
Equinococose	0,1	1,1	1.200	NC	África Subsaariana
Trematodoses transmitidas por alimentos	1,9	16	NC	NC	África Subsaariana
Úlcera de Buruli	NC	0,05	NC	NC	África Subsaariana
Dracunculíase	<0,01	0,01	NC	NC	África Subsaariana

Adaptado de HOTEZ *et al.*, 2006, 2007; 2014; WHO, 2010b; SALAAM-BLYTHER, 2011; UTZINGER *et al.*, 2012.

NC: Não conhecido.

<sup>a</sup>DALY: *disability-adjusted life years*/anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.

Apesar do uso comum das estimativas citadas, o número de pessoas infectadas com DTNs é desconhecido. A incerteza sobre o número de pessoas que sofrem de DTNs está relacionada a várias questões. Os sistemas de informações em saúde de muitos países em desenvolvimento são ineficientes e não estão equipados para fornecer dados precisos sobre a prevalência de doenças, deixando de documentar o verdadeiro impacto das DTNs. Os dados disponíveis muitas vezes são desatualizados e/ou baseados em pequenos inquéritos domiciliares (SALAAM-BLYTHER, 2011). A maioria das pessoas afetadas por DTNs vivem em comunidades marginalizadas que não têm cuidados de saúde adequados, possivelmente obscurecendo um diagnóstico (WHO, 2010b). Além disso, a extensão total da carga global das DTNs pode também estar escondida por trás dos sintomas causados por essas doenças. Esquistossomose, por exemplo, pode causar anemia ou câncer de bexiga (HOTEZ *et al.*, 2011; SALAAM-BLYTHER, 2011). Estima-se que um caso de DTN seja relatado para cada 40 ocorrências (MUSGROVE; HOTEZ, 2009).

#### 1.4 Situação epidemiológica das DTNs no Brasil

O Brasil oferece um exemplo paradigmático da relação entre DTNs e pobreza, em que é responsável pela maior carga de doença devida às DTNs na ALC (HOTEZ, 2008). O País possui o maior produto interno bruto (PIB) da ALC e a sétima maior economia mundial, mas tem uma das maiores disparidades entre ricos e pobres do mundo com base no índice de Gini (HOTEZ, 2008; HOTEZ; FUJIWARA, 2014). Apesar do crescimento econômico e redução da pobreza ocorrida nos últimos anos, cerca de 4% da população brasileira estavam em situação de pobreza extrema em 2013 (pessoas com renda abaixo de R\$ 70) (IPEA, 2015). A pobreza no Brasil se concentra principalmente em estados das regiões Norte e Nordeste (Figura 2).

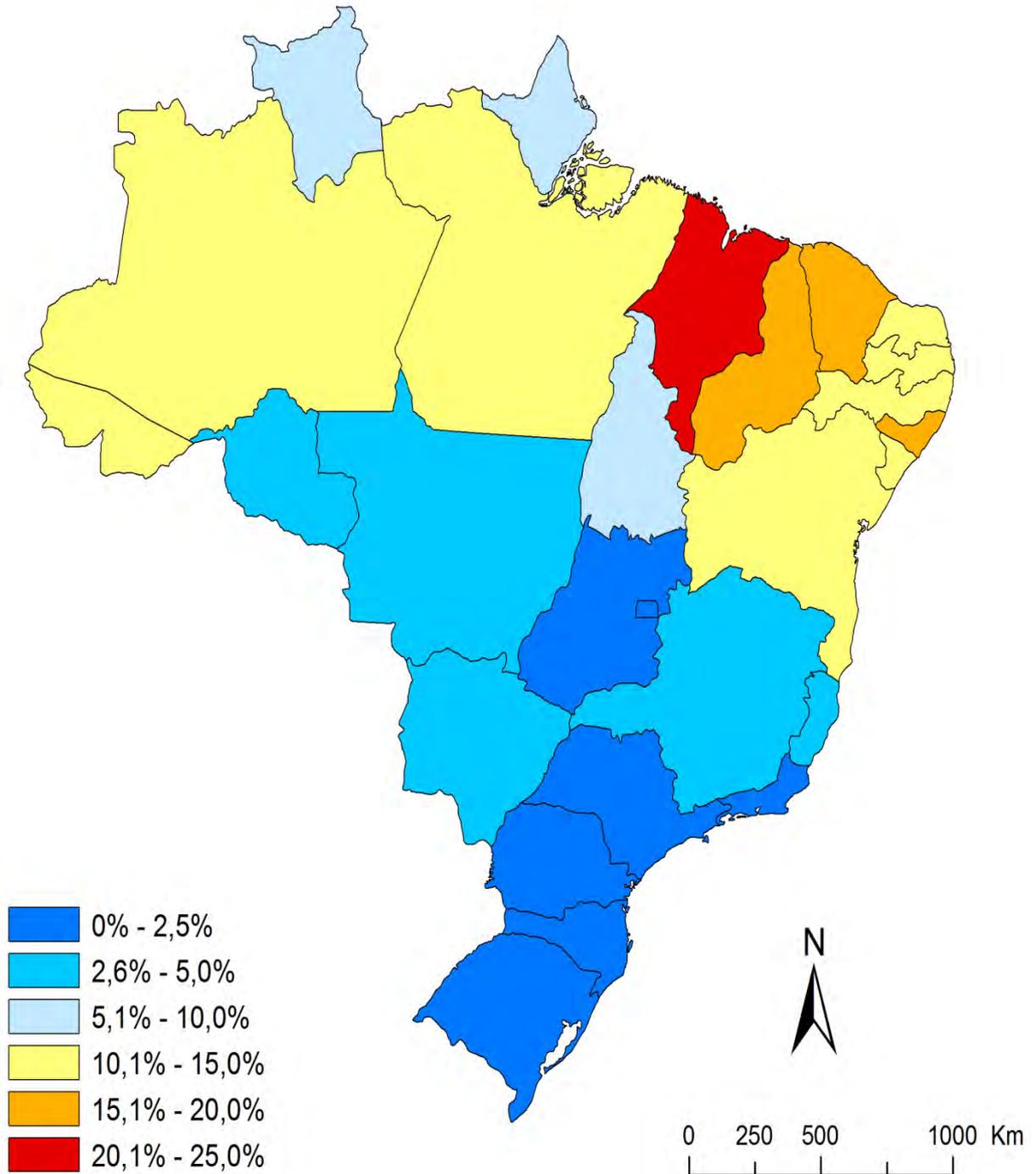
A maioria das DTNs mais importantes do mundo ocorre no Brasil. No entanto, o impacto dessas doenças difere por região (LINDOSO; LINDOSO, 2009). A maioria delas ocorre principalmente em regiões de baixo nível socioeconômico do País, especialmente no Norte e Nordeste (LINDOSO; LINDOSO, 2009).

A Tabela 3 apresenta a magnitude e distribuição geográfica das principais DTNs no Brasil, incluindo o impacto em relação ao total de casos na ALC. O Brasil responde praticamente por quase todos os casos registrados de hanseníase, esquistossomose, tracoma e leishmaniose visceral, bem como maior parte dos casos de dengue, doença de Chagas, helmintíases transmitidas pelo solo e leishmaniose tegumentar na ALC (STEINMANN *et al.*, 2006; HOTEZ, 2008; HOTEZ *et al.*, 2008). Apesar de responsável por importante morbidade e mortalidade, a carga das DTNs é subestimada no Brasil (BRASIL, 2012e). Estima-se que aproximadamente 100 milhões de pessoas estão em risco de desenvolver uma ou mais DTNs no País (ARAÚJO-JORGE, 2012).

Doença de Chagas, leishmanioses, esquistossomose, dengue, hanseníase, tracoma, helmintíases transmitidas pelo solo são as DTNs com as maiores prevalências e/ou incidências e com larga distribuição geográfica no Brasil (Tabela 3). A filariose linfática e oncocercose apresentam distribuição focal no Brasil, com áreas de transmissão ativa na região metropolitana de Recife e região Amazônica, respectivamente (HOTEZ; FUJIWARA, 2014). Tuberculose e malária, que não são consideradas doenças negligenciadas na lista da OMS (WHO, 2010b, 2013), também são altamente prevalentes no Brasil (LINDOSO; LINDOSO, 2009). Estas duas doenças, juntamente com dengue, doença de Chagas, leishmanioses, hanseníase e esquistossomose foram definidas pelo Ministério da Saúde do Brasil como as

sete prioridades de atuação que compõem o programa em doenças negligenciadas no Brasil (BRASIL, 2010).

Figura 2 - Distribuição espacial do percentual de pessoas vivendo em extrema pobreza (menos de R\$ 70,00 por mês) por estado de residência, Brasil, 2010.



Fonte: Adaptado de HOTEZ; FUJIWARA, 2014. Dados originais provenientes do Censo Demográfico de 2010 ([http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/indicadores\\_sociais\\_municipais/tabelas\\_pdf/tab24.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/indicadores_sociais_municipais/tabelas_pdf/tab24.pdf)).

Tabela 3 - Carga e distribuição das principais DTNs endêmicas no Brasil.

<b>Doença</b>	<b>Número de casos ou pessoas em risco</b>	<b>Percentual de casos em relação à América Latina</b>	<b>Distribuição geográfica atual</b>
Doença de Chagas	1,9-4,6 milhões	25%	Em todo o território nacional (transmissão vetorial por <i>Triatoma infestans</i> interrompida)
Leishmaniose tegumentar	72.800-119.600 (incidência)	39%	Em todo o território nacional
Leishmaniose visceral	4.200-6.300 (incidência)	93%	Em todo o território nacional (endêmica em 21 estados, principalmente na região Nordeste)
Esquistossomose	2,5-6 milhões; 25 milhões em risco	96%	Endêmica em 19 estados (principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste)
Dengue	1.452.489 casos registrados em 2013 (incidência)	40-63%	Em todo o território nacional
Helmintíases transmitidas pelo solo	Ascaridíase: 10,7-29,7 milhões Ancilostomíase: 4,7-5,8 milhões Tricuríase: 10,0-19,2 milhões	24%	Em todo o território nacional
Hanseníase	31.044 casos em 2013 (incidência)	86-93%	Em todo o território nacional (maior endemicidade nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste)
Filariose linfática	30.000-60.000; 1,7 milhões em risco	8-13%	Pernambuco (região metropolitana de Recife)

Tracoma	1,1 milhões; 50 milhões de pessoas em risco	97%	Em todo o território nacional
Onconcerose	9.000-14,000 pessoas em risco	2%	Região Amazônica (foco Roraima-Amazonas – território indígena Yanomami)

Adaptado de HOTEZ, 2008; SCHOLTZE *et al.*, 2013; HOTEZ; FUJIWARA, 2014; OPAS, 2014; BRASIL, 2014a, 2014b.

NC: não conhecido.

O Brasil participa do esforço global com o objetivo de controlar algumas doenças negligenciadas para as quais existem estratégias prontas para o seu enfrentamento. O combate às doenças relacionadas à pobreza foi incluído como um dos objetivos do Plano Nacional de Enfrentamento à Extrema Pobreza – Plano Brasil Sem Miséria. Este plano tem como um dos principais eixos de atuação a garantia de acesso da população mais pobre aos serviços de saúde. As doenças em eliminação são consideradas prioritárias para o enfrentamento da redução da pobreza no país (FIOCRUZ, 2011; BRASIL, 2012). Em 2012, o Ministério da Saúde do Brasil lançou o “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, de 2011 a 2015” (BRASIL, 2012). O plano tem como principal objetivo o desenvolvimento e implementação de políticas públicas integradas para a eliminação como problema de saúde pública ou redução das doenças em eliminação, definindo as metas e prioridades até 2015. A essência do plano está na priorização de estratégias relacionadas à detecção precoce e ao tratamento oportuno dos grupos populacionais mais vulneráveis (BRASIL, 2012).

### 1.5 Coinfecção por DTNs e HIV/aids

A sobreposição geográfica de extensas áreas com alta prevalência de DTNs e HIV/aids na África, Ásia e LAC está relacionada ao aumento da susceptibilidade ou agravamento dessas doenças (HOTEZ *et al.*, 2006, 2011). A coinfecção por DTNs e HIV/aids pode também afetar negativamente a história natural dessas enfermidades, cursando com manifestações clínicas mais graves ou levando à falta de resposta a tratamentos específicos (HOTEZ *et al.*, 2011). De todas as regiões globais, a África Subsaariana é a mais afetada pela

coinfecção por DTNs e HIV/aids (HOTEZ *et al.*, 2011). Na verdade, a coinfecção com HIV e DTNs é um novo tipo de comorbidade que exige conhecimentos adicionais e uma maior integração de pesquisas entre HIV e DTNs (HOTEZ *et al.*, 2011).

Houve um aumento da carga das DTNs em pacientes infectados por HIV em todo o mundo. Desde 1980, a LV ressurgiu nos países mediterrâneos, principalmente entre usuários de drogas infectados com HIV. Atualmente, foi observado um aumento no número de pacientes coinfetados com *Leishmania*/HIV, com apresentação clínica diferente ou que não respondem aos tratamentos específicos (LINDOSO; LINDOSO, 2009). De fato, a LV tem emergido como uma importante infecção oportunista ao HIV/aids (NOBLICK; SKOLNIK; HOTEZ, 2011). A LV pode modificar a progressão da doença pelo HIV e a imunodepressão causada por este vírus facilita a progressão da LV (BRASIL, 2009b). A taxa de falha de tratamento com anfotericina B lipossomal em pacientes com LV é maior em pacientes coinfetados com HIV do que naqueles não coinfetados (LINDOSO; LINDOSO, 2009). No sul da Europa, até 70% dos casos de LV em adultos estão associados com a infecção por HIV (LINDOSO *et al.*, 2014). No Brasil, aproximadamente 8,5% de todos os casos de LV foram relatados em pacientes infectados por HIV em 2012 (LINDOSO *et al.*, 2014). Isso se deve ao fato do aumento da sobreposição geográfica entre as duas doenças, com o processo de urbanização da LV e interiorização do HIV/aids ocorrido no País nos últimos anos (ALVAR *et al.*, 2008; SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; LINDOSO *et al.*, 2014).

A forma crônica da doença de Chagas na presença do HIV reativa a forma aguda da doença devido à imunodepressão grave causada pela infecção por HIV (LINDOSO; LINDOSO, 2009). De fato, a reativação da doença de Chagas tem sido reconhecida como uma doença oportunista e foi incluída como um evento definidor de aids no Brasil em 2003 (RAMOS JÚNIOR, 2004). A hanseníase pode cursar com manifestação clínica mais grave em pacientes infectados por HIV (LINDOSO; LINDOSO, 2009). Coinfecção entre esquistossomose e HIV/Aids está associada a uma maior carga viral do HIV e pessoas com esquistossomose são mais susceptíveis ao HIV (NOBLICK; SKOLNIK; HOTEZ, 2011; HOTEZ *et al.*, 2011).

## **1.6 Estratégias globais de prevenção e controle das DTNs**

As DTNs são problemas de saúde de impacto em escala global e uma questão que requer a atenção de todos os países. Nos últimos anos, o reconhecimento da importância dessas doenças pela comunidade internacional estimulou o desenvolvimento de alianças

globais, reunindo parceiros públicos e privados comprometidos com a resolução do dilema de doença e pobreza (WHO, 2010b, 2012a). Maior atenção e conscientização para as DTNs e sua relação com a pobreza está sendo dada por diversas organizações. Seu controle e eliminação são reconhecidos como prioridade pela Organização das Nações Unidas (ONU) para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), que busca a redução sustentável da pobreza, da fome e de doenças até 2015 (HOTEZ *et al.*, 2007).

Em 2007, a OMS lançou o Plano Global de Combate às Doenças Tropicais Negligenciadas, que delineou vários objetivos e metas para o controle global e eliminação de DTNs até 2015, bem como áreas estratégicas e estrutura política para implementação, monitoramento e avaliação das ações de controle dessas doenças (WHO, 2007, 2010b). As três principais metas incluídas no plano são: eliminar ou erradicar as doenças focalizadas nas resoluções da Assembleia Mundial da Saúde e dos comitês regionais da OMS; reduzir significativamente a carga de outras doenças para as quais existem intervenções e, garantir que novas abordagens ao tratamento estejam disponíveis, sejam promovidas e acessíveis para doenças que têm poucas estratégias de tratamento ou controle (WHO, 2007, 2010b). Em 2011, o Grupo Consultivo Estratégico e Técnico para Doenças Tropicais Negligenciadas da OMS e parceiros divulgaram um plano abrangente de metas para o controle, eliminação e erradicação das DTNs a ser alcançado no período 2012-2020 (*WHO's Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: A Roadmap for Implementation – "WHO Roadmap"*) (WHO, 2012a). Esse documento serviu como uma convocação à comunidade internacional e iniciou muitas discussões globais sobre a melhor forma de apoiar a OMS e os países endêmicos para atingir os objetivos (WHO, 2012a). Em 2012, um grupo de parceiros públicos e privados - incluindo empresas farmacêuticas, doadores e governos - lançou a Declaração de Londres sobre Doenças Tropicais Negligenciadas, apoiando o *WHO Roadmap*, com o compromisso de controlar, eliminar ou erradicar 10 das 17 DTNs até 2020 (filariose linfática, tracoma, helmintíases transmitidas pelo solo, oncocercose, esquistossomose, hanseníase, dracunculíase, leishmaniose visceral, doença de Chagas e tripanossomíase africana). Esse grupo de organizações se comprometeu a concentrar no combate a essas doenças com o objetivo de trabalhar em conjunto para melhoria de vida de pessoas afetadas em todo o mundo. As propostas feitas foram para garantir o fornecimento de medicamentos, avançar em pesquisas e desenvolvimento, melhorar a colaboração e coordenação a nível nacional e internacional, permitir um financiamento adequado e monitorar programas (UNITING TO COMBAT NEGLECTED TROPICAL DISEASES, 2012).

Assim, controlar ou eliminar DTNs representa uma oportunidade acessível para melhorar a saúde de comunidades pobres, o que pode vir a promover o desenvolvimento social (WHO, 2010b).

### **1.7 Utilização dos dados de mortalidade em epidemiologia**

As informações sobre mortalidade desempenham importante papel no planejamento de saúde local, regional e nacional, contribuem para a identificação da situação de saúde do país e permitem fazer inferências sobre o futuro (SANTO; PINHEIRO, 1995). As estatísticas de mortalidade são de grande relevância em saúde pública, por constituírem importantes indicadores das condições de saúde da população, permitindo a identificação de grupos de maior risco e orientando o planejamento e implantação de programas de saúde, bem como avaliando seus resultados (ISHITANI; FRANÇA, 2001; SANTO, 2007). Em epidemiologia, representam uma das principais fontes de informação para numerosos tipos de estudos (ISHITANI; FRANÇA, 2001).

No Brasil, as estatísticas de mortalidade têm origem nas Declarações de Óbito (DO) (Anexo A), que são preenchidas por médicos ou a partir de relatos de testemunhas para registro em cartório de registro civil (BRASIL, 2001; SANTO, 2009). A DO é o documento-padrão do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde para coleta das informações sobre mortalidade em todo o País, que servem de base para o cálculo de estatísticas vitais e epidemiológicas (BRASIL, 2009a, 2011a). Os dados registrados na DO possibilitam o fornecimento de informações para o conhecimento da situação de saúde populacional e permitem gerar ações para a sua melhoria. O SIM foi desenvolvido e implantado em 1975, cujo objetivo é captar dados de óbitos com a finalidade de fornecer informações sobre mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde (BRASIL, 2001). Talvez seja o único sistema de vigilância epidemiológica com características de continuidade, padronização e cobertura nacional na área da saúde, permitindo a elaboração de estatísticas de mortalidade para todo o País (SANTO; PINHEIRO, 1995; SANTO, 2000).

Na DO, além de constarem informações sobre a identificação e características sociodemográficas do falecido, é apresentado o modelo internacional de atestado médico de causa de morte (denominada Condições e Causas de Morte), que dispõe as causas a serem preenchidas em duas partes, que devem ser declaradas respeitando a sequência de eventos (Figura 3). A parte I se destina às doenças relacionadas com a cadeia de acontecimentos patológicos que levaram diretamente à morte e apresenta quatro linhas (a, b, c, d). Nessa parte

devem ser preenchidas as causas antecedentes, declarando a causa básica do óbito inicialmente (linha d), seguindo uma sequência de baixo para cima, até o estabelecimento da causa terminal ou imediata (linha a). Na parte II, são declaradas outras condições pré-existentes, sem relação direta com o óbito e que contribuíram para a morte (Figura 3) (BRASIL, 2001, 2011a). Todas as doenças, estados mórbidos ou lesões, circunstâncias do acidente ou violência que produziram ou contribuíram para o óbito devem ser declarados na DO, obedecendo à décima revisão da atual Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (SANTO, 2000; WHO, 2010a).

Figura 3 - Bloco da declaração de óbito para preenchimento das condições e causas do óbito.

29 CAUSAS DA MORTE		ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA		Tempo aproximado entre o início da doença e a morte		CID	
<b>PARTE I</b> Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte		a	<b>Causa imediata ou terminal</b>				
<b>CAUSAS ANTECEDENTES</b> Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica		b	<b>Causa intermediária</b>				
		c	<b>Causa intermediária</b>				
		d	<b>Causa básica da morte</b>				
<b>PARTE II</b> Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.		<b>Outros estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, não estando, entretanto, relacionados com o estado patológico que a produziu.</b>					

Fonte: BRASIL, 2011a.

A causa de morte tem sido usada por epidemiologistas para a geração de hipóteses sobre a etiologia de doenças, para o seguimento ao longo do tempo de mudanças nos padrões de doenças e para a descrição da morbimortalidade de doenças em grupos populacionais e áreas geográficas (SANTO, 2007). O conhecimento de padrões de mortalidade segundo a causa de morte permite a pesquisa de eventuais fatores etiológicos e a tomada de decisões com vistas a evitar esses fatores (SANTO; PINHEIRO, 1995). Assim, estudos de mortalidade se constituem em procedimentos simples e de baixo custo para gerar informações de morbimortalidade, podendo fornecer subsídios importantes para se avaliar a mortalidade por DTNs nos países endêmicos, tanto como causa básica quanto causa associada de morte (MARTINS-MELO, 2011).

### 1.7.1 Causa básica e causas múltiplas de morte

Tradicionalmente, a mortalidade é apresentada por meio de uma única causa, denominada causa básica de morte (SANTO; PINHEIRO, 1999; ISHITANI; FRANÇA, 2001; SANTO, 2007), que é definida como: (a) a doença ou lesão que iniciou a sucessão de eventos mórbidos que levou diretamente à morte, ou (b) as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal (LAURENTI; BUCHALLA, 2000; WHO, 2010a).

Os dados de mortalidade apresentados segundo a causa básica de morte são considerados unidimensionais, de fácil compreensão e extensamente utilizados em saúde pública, atribuindo a razão de óbito a apenas uma doença, lesão ou violência (SANTO; PINHEIRO, 1999; SANTO, 2007). Este enfoque baseado em uma causa única tem sido empregado por permitir comparabilidade entre diferentes locais, pela sua importância na análise das tendências de mortalidade e por seu uso tradicional de orientar medidas de prevenção de ocorrência, gravidade ou morte por determinada doença (ISHITANI; FRANÇA, 2001).

Embora seja de grande importância, a utilização do enfoque de causa básica nas análises de mortalidade apresenta algumas limitações devido a uma perda considerável de informações contidas nas DOs, quando se ignoram outras causas ou diagnósticos mencionados no atestado de óbito. Muitas afecções mencionadas frequentemente na DO não aparecem como causas básicas de morte mais comuns nessas estatísticas. Isto ocorre, por exemplo, com a hipertensão arterial e o diabetes, dificultando a avaliação dos programas específicos para o controle dessas doenças (ISHITANI; FRANÇA, 2001). Atualmente, com o aumento da expectativa de vida e importância das doenças crônico-degenerativas como causas de óbito, um maior número de diagnósticos tem sido informado nas DOs (ISHITANI; FRANÇA, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Considerando as limitações das estatísticas de mortalidade que levam em conta somente a causa básica, bem como para evitar a perda de informações relativas às afecções que geralmente não são selecionadas como causa básica de morte, uma proposta alternativa é a utilização do enfoque de causas múltiplas de morte (ISHITANI; FRANÇA, 2001; GOLDACRE *et al.*, 2004; REDELINGS; SORVILLO; SIMON, 2006; SANTO, 2007; MARTINS-MELO, 2011), na qual aproveita todas as causas, básica e associadas, informadas na DO (LAURENTI; BUCHALLA, 2000; SANTO, 2007; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a). As causas múltiplas têm caráter multidimensional, pois não apenas a causa básica, mas todas

as afecções são levadas em consideração e envolvem interpretação complexa de sua relação com o óbito (SANTO; PINHEIRO, 1999).

O uso de causas múltiplas de morte vem sendo atualmente preconizado para descrever e analisar os determinantes patológicos da mortalidade em populações, como complemento ao uso tradicional da causa básica de morte. A importância de se obter tabulações segundo causas múltiplas e não somente pela causa básica de morte, reside no fato de que raramente uma morte é devida a uma só doença. O estudo das causas múltiplas pode se realizar por meio da apresentação de todas as menções das causas básicas e associadas de morte e por meio de associações de causas (SANTO; PINHEIRO, 1999).

Ao ocorrer uma morte, o evento será, então, relacionado a diversos diagnósticos, tornando-se difícil a seleção de apenas uma causa para descrever um processo tão complexo (OLIVEIRA *et al.*, 2009). A análise da mortalidade sob o enfoque das causas múltiplas de morte permite a identificação de doenças presentes no momento da morte e que podem ter participado no processo que evoluiu para o óbito (ISHITANI; FRANÇA, 2001). As estatísticas de mortalidade por causas múltiplas podem fornecer informações sobre todo o processo letal que culminou com a morte, oferecendo novos elementos e perspectivas para a sua prevenção (SANTO, 2009).

As estatísticas de mortalidade por causas múltiplas não são afetadas pelas mudanças das regras de seleção da causa de morte. Assim, o conhecimento das várias doenças que contribuem para um óbito permite que seja avaliada a importância das causas que normalmente não estariam privilegiadas nas estatísticas de mortalidade ou raramente são consideradas como causa básica, reconhecendo a magnitude dessas doenças (LAURENTI; BUCHALLA, 2000). Ainda existe a possibilidade de descobrir novas associações de doenças e conhecer informações sobre a natureza das lesões em casos de morte por causas externas (acidentes e violências) (LAURENTI; BUCHALLA, 2000).

O estudo das causas múltiplas de morte representa um avanço na análise das estatísticas de mortalidade. Entretanto, não visa substituir o enfoque da causa básica de morte que, apesar de apresentar limitações, possuem objetivos e benefícios bem estabelecidos. A utilização da metodologia das causas múltiplas de morte é um importante instrumento complementar na avaliação e planejamento das ações de saúde, especialmente neste momento em que se verifica um aumento do número de diagnósticos informados por DO (ISHITANI; FRANÇA, 2001).

## 1.8 Análise de dados espaciais em saúde pública

O estudo da ocorrência de doenças a partir de sua localização espacial é bastante difundido, particularmente para explorar possíveis relações causais, sejam estas relacionadas ao ambiente, utilização de serviços de saúde ou análise comportamental dos usuários. A análise espacial dos dados possibilita a localização de casos segundo sua distribuição em determinada área geográfica. Esta 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). Incorporando o conhecimento sobre processos estocásticos espaciais e a dependência das observações no espaço, o uso dessa metodologia tem fornecido contribuições relevantes aos estudos de distribuição espacial da ocorrência de doenças (SZWARCOWALD *et al.*, 2001), especialmente por meio das técnicas de geoprocessamento (BORGES; MORAES, 2001).

A tecnologia do geoprocessamento vem sendo amplamente difundida a nível mundial e se observa uma demanda crescente de sua incorporação em saúde pública no Brasil (BORGES; MORAES, 2001). O geoprocessamento pode ser definido como um conjunto de ferramentas necessárias para manipular informações espacialmente referidas. Aplicado a questões de saúde pública, permite o mapeamento de doenças e avaliação de riscos (BARCELLOS; RAMALHO, 2002). As técnicas de geoprocessamento vêm sendo utilizadas na análise de difusão das doenças e suas inter-relações com o ambiente e condições socioeconômicas, na análise e avaliação de riscos à saúde coletiva, identificação de regiões e grupos sob alto risco de adoecimento e auxílio nas atividades de vigilância epidemiológica, especialmente na análise de doenças emergentes e reemergentes (HINO *et al.*, 2006). O objetivo dessas aplicações é a viabilização do desenvolvimento de técnicas de análise onde a localização geográfica é fator fundamental na determinação de situação de saúde (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005). Os produtos computacionais desta tecnologia são sistemas capazes de capturar, modelar, manipular, recuperar, analisar e apresentar dados referenciados geograficamente, denominados de Sistemas de Informações Geográficas (SIG) (BORGES; MORAES, 2001).

Os SIG são sistemas computacionais usados para o entendimento de fatos e fenômenos que ocorrem no espaço geográfico. 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; VILA, 2002).

Em um SIG, os dados são referenciados geograficamente e associados a imagens ou mapas para compor conjuntos de planos de informação, os quais formam os bancos de dados geográficos. A visualização de um padrão espacial proporciona uma melhor alternativa de resolver problemas relacionados a quaisquer aplicações que envolvam uma localização geográfica (BORGES; MORAES, 2001). A importância de separar informações específicas em planos de informação distintos e posteriormente combiná-las entre si é a razão pela qual o SIG oferece grande potencial como ferramenta de pesquisa de apoio à tomada de decisão. Nesse sentido, 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 seus possíveis determinantes (BARCELLOS; RAMALHO, 2002).

No entanto, ressalta-se que é preciso conhecer o intercâmbio conceitual entre a epidemiologia e a geografia da saúde, não se limitando apenas a técnicas de geoprocessamento. O uso do espaço precisa integrar os elementos espaciais que compartilhem 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 (BARCELLOS, 2000). 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).

Considerando o espaço geográfico como um espaço social onde se dão as relações humanas, busca-se a integração da epidemiologia com a geografia em saúde, possibilitando compreender e explicar o processo saúde-doença, bem como identificar na estrutura espacial e nas relações sociais, associações com os processos de adoecimento e morte nas populações (SANTOS; BARCELOS, 2006). Os modelos utilizados atualmente integram as informações, buscando estabelecer redes de transmissão extremamente complexas, a partir da compreensão dos processos da doença e sua inter-relação com o espaço (CZERESNIA; RIBEIRO, 2000).

As análises das relações entre saúde e espaço precisam fazer uso de estudos que abordem escalas ecológicas para identificar os fatores que possam estar envolvidos nestas relações. As características estudadas serão sempre atributos de uma população e do ambiente onde o grupo específico de pessoas está inserido. Padrões de morbimortalidade e a difusão de

doenças somente podem ser explicados, tendo-se em consideração os níveis ecológicos (SANTOS; BARCELOS, 2006).

A análise da distribuição espacial das doenças e seus determinantes possibilita inferir os riscos no qual a população se encontra exposta, permitindo acompanhar o grau de disseminação de ocorrência desses agravos, fornecendo parâmetros para os esclarecimentos causais, além da definição de prioridades e avaliação do impacto das intervenções realizadas (HINO *et al.*, 2006). 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).

A disponibilização de bancos de dados em saúde com a informação do endereço e a estruturação de SIG em diversos municípios brasileiros tem possibilitado o uso crescente da análise de padrões espaciais de morbimortalidade (SANTOS *et al.*, 2001). A necessidade de monitoramento e controle efetivo das doenças infecciosas e parasitárias tornou-se prerrogativa máxima e o SIG tem contribuído para a eficiência na formulação de políticas de intervenção intersectorial, por meio das análises de dados espaciais em saúde (BASTOS *et al.*, 2009). Nesta forma de abordagem, o mapeamento de eventos se torna um instrumento importante para a saúde pública, tanto no diagnóstico quanto no planejamento, auxiliando na compreensão do caráter geográfico da ocorrência desses eventos. Muitos avanços nas técnicas de análise têm sido desenvolvidos com o objetivo de produzir mapas cuja construção deve estar livre de “ruídos aleatórios” ou de artefatos relacionados à extensão da área geográfica e à população existente nas regiões enfocadas (SANTOS *et al.*, 2001).

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. 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).

Dentre as técnicas de análise de dados espaciais que podem ser empregadas no estudo do padrão de distribuição espacial da mortalidade por 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).

A concentração de eventos pode ocorrer no espaço, no tempo ou em ambos. Um “*cluster*” ou agrupamento de eventos pode ser definido como foco particular de alta morbimortalidade ou como grupo delimitado de ocorrências relacionadas entre si mediante algum mecanismo social ou biológico, ou tendo em comum a relação com outro evento ou circunstância. O seu valor, entretanto, está no entendimento do impacto dos processos e das estruturas de organização social na determinação dos eventos de saúde. A análise espacial é obviamente muito importante para a identificação de áreas onde a saúde é precária, necessitando de atenção diferenciada (SANTOS *et al.*, 2001). Esta permite a implantação de programas de saúde que contemplem vários municípios ou regiões de um estado ou mesmo bairros de uma cidade (NASCIMENTO *et al.*, 2007)

As ferramentas de tratamento de dados geográficos atualmente disponíveis permitem que áreas com concentração aparentemente alta de eventos tais como óbitos ou casos de DTNs sejam facilmente visualizados. No entanto, a questão que passa a dominar é saber se o aparente aglomerado de alta incidência ou mortalidade ocorreu por mero acaso, ou se o excesso de casos observados é causado por risco mais elevado. Uma investigação acerca das causas da existência do aglomerado só é justificada no segundo caso (BEATO FILHO *et al.*, 2001).

Apesar de seu grande potencial, as técnicas de representação espacial ainda não são amplamente utilizadas na área da saúde devido às dificuldades inerentes à manipulação deste tipo de informação, mesmo com a crescente disponibilização de tecnologias de tratamento de informações gráficas e mapas em microcomputadores (HINO; SANTOS; VILLA, 2005). Apesar do seu alto custo de implantação e das grandes dificuldades na montagem das bases de dados cartográficos, no georreferenciamento das bases tabulares e na edição das diferentes bases cartográficas, o cenário atual da aplicação do geoprocessamento em saúde no Brasil é extremamente favorável e pode ser sumarizado segundo quatro eixos de desenvolvimento: a disponibilização de bases de dados, os programas disponíveis, o desenvolvimento tecnológico e a capacitação de pessoal. Esses eixos são inter-relacionados, já

que cada solução tecnológica pode ter reflexos sobre os programas e exigir um redirecionamento das iniciativas de capacitação. As soluções para a democratização desse conjunto de ferramentas são, portanto, integradas e exigem a coordenação de esforços do setor saúde e de outros setores (BARCELLOS; RAMALHO, 2002).

Em resumo, os métodos de análise espacial em saúde pública vêm sendo usados principalmente em estudos ecológicos, na detecção de aglomerados espaciais ou espaço-temporais, na avaliação e monitoramento ambiental e aplicado ao planejamento e avaliação de uso de serviços de saúde. Desse modo, o principal desafio dessa área é o desenvolvimento de métodos específicos para a análise de riscos à saúde, subsidiado pela disponibilidade e qualidade dos dados existentes, a partir do estabelecimento de perguntas precisas que serão respondidas pelo sistema (BARCELLOS; RAMALHO, 2002). No que concerne à difusão espacial e temporal da doença, as informações, sendo localizáveis, fornecem elementos para se construir a cadeia explicativa dos problemas do território e aumentam o poder de se orientar ações intersetoriais específicas, criando subsídios para a tomada de decisões (HINO; SANTOS; VILLA, 2005). Dessa maneira, tendências de mortalidade relacionadas às DTNs estudadas ao longo do tempo e do espaço, associadas ao conhecimento de seus fatores determinantes, podem contribuir para a formulação de políticas públicas que envolvam a saúde da população brasileira.

### **1.9 Pergunta de partida**

Qual a magnitude e os padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada às DTNs no Brasil e sua relação com fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de assistência à saúde nos municípios brasileiros?

### **1.10 Hipótese**

As DTNs apresentam elevada mortalidade no Brasil e sua distribuição heterogênea nos municípios brasileiros não é aleatória, mas está relacionada a fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde.

### **1.11 Justificativa**

Diante do exposto, este estudo se justifica pelos seguintes motivos:

- A importância das DTNs como problema de saúde pública no Brasil, com historicidade negligenciável e com elevado impacto em territórios e populações negligenciadas;
- Desconhecimento do real impacto da carga de doença e escassez de trabalhos sistematizados de base populacional que investigam a dinâmica espaço-temporal da mortalidade relacionada às DTNs no Brasil;
- O conhecimento sobre a carga da mortalidade permite uma comparação do impacto das DTNs dentro e entre regiões, fundamentais para análise do impacto das intervenções e para decisões informadas sobre alocação de recursos;
- A análise da mortalidade tradicional utilizando apenas a causa básica de morte pode perder informações importantes sobre a real magnitude da mortalidade relacionada à DTNs, bem como suas inter-relações com outras doenças e/ou complicações que levam à morte. Um estudo utilizando metodologia das causas múltiplas de morte é capaz de traçar de forma mais aproximada o perfil da mortalidade relacionada às DTNs na população;
- Algumas DTNs ou formas clínicas destas (por exemplo: cisticercose, doença de Chagas crônica, helmintíases transmitidas pelo solo e esquistossomose) não são consideradas doenças de notificação compulsória em todo o território nacional, o que inviabiliza o uso de dados de morbidade em estudos epidemiológicos para estimar a magnitude dessas doenças. Portanto, o estudo da mortalidade relacionada à DTNs se mostra útil para o conhecimento de suas características epidemiológicas e distribuição geográfica, bem como instrumento indispensável para orientar o planejamento dos programas de prevenção e controle dessas doenças;
- Necessidade de investigar a influência das condições socioeconômicas, demográficas, ambientais e de assistência à saúde como determinantes e condicionantes da ocorrência e gravidade das DTNs 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 mortalidade relacionada às DTNs, no sentido de se estruturarem de forma mais clara as ações de prevenção e controle;
- A fim de melhor prevenir, monitorar e tratar as DTNs no Brasil, é essencial ter informações sobre a carga epidemiológica e a distribuição geográfica de cada doença. A utilização de geoprocessamento é útil na compreensão e explicação da distribuição espacial das DTNs, bem como a relação potencial dessas doenças com fatores socioeconômicos,

demográficos e ambientais. Além do maior potencial explicativo, as técnicas de análise espacial permitem identificar os padrões de distribuição espacial da morbimortalidade relacionada às DTNs, assim como a detecção de áreas de risco e definição de áreas prioritárias para vigilância dessas doenças.

Assim, o desenvolvimento do estudo de mortalidade aqui proposto poderá fornecer subsídios importantes para se avaliar a magnitude de como a mortalidade relacionada às DTNs acometem a população brasileira e o impacto das medidas de controle na prevalência dessas doenças, disponibilizando informações úteis para o planejamento dos serviços de saúde quanto às medidas preventivas e de controle, bem como proporcionando discussões acerca de modelos de intervenção a serem adotados.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Caracterizar os padrões espaço-temporais e fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs no Brasil no período de 2000 a 2011.

### **2.2 Específicos**

- Caracterizar os padrões epidemiológicos e as tendências temporais da mortalidade relacionada às DTNs, de acordo com sexo, faixa etária, período e local de residência;

- Identificar padrões de distribuição e presença de aglomerados espaço-temporais da mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, utilizando diferentes métodos de análise espacial;

- Identificar áreas de risco e de superposição dos óbitos relacionados às DTNs no Brasil, definindo as áreas prioritárias para o planejamento de ações de vigilância e controle;

- Identificar fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde associados à mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, utilizando modelos de regressão global e local.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo ecológico de base populacional nacional. Foram analisadas as tendências temporais e os padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, com identificação de áreas de risco. Investigou-se a relação entre fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde com a mortalidade relacionada às DTNs nos municípios brasileiros.

#### **3.2 Área do estudo**

O Brasil, localizado na América do Sul, possui uma área territorial de 8,5 milhões km<sup>2</sup> e uma população estimada de aproximadamente 203 milhões de habitantes em 2014. 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 4) (IBGE; [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)). O país tem o maior PIB da ALC e o sétimo do mundo, mas possui umas das maiores e disparidades 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; [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)).

Figura 4 - Área do estudo: Brasil dividido politicamente-administrativamente em cinco macrorregiões, 27 estados e 5.570 municípios.



### 3.3 População do estudo

Foram incluídos todos os óbitos relacionados às DTNs registrados no Brasil, no período de 2000 a 2011. Os óbitos relacionados às DTNs foram selecionados a partir de suas menções como causa de morte na Declaração de Óbito (DO) (Anexo A), independente de ser qualificada como causa básica ou causa associada (não básica) de morte (causas múltiplas de

morte). A causa básica da morte é definida como a doença ou lesão que iniciou a cadeia de eventos que conduziram à morte ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal (WHO, 2010a). Para cada óbito, apenas uma única causa básica é selecionada entre todas as condições relatadas. A causa associada de morte é definida como as causas (imediatas, intermediárias e contribuintes), exceto a causa básica, que foram determinantes para o óbito. Estas abrangem condições que contribuíram para a morte de forma significativa. As causas múltiplas de morte representam todas as doenças ou agravos relatados na DO, isto é, qualquer causa que contribui para a morte (causa básica + causas associadas = causas múltiplas de morte) (AIHW, 2012).

Foram incluídas todas as 17 DTNs que fazem parte da lista oficial da OMS, independente de serem autóctones ou não (casos importados) no Brasil (WHO, 2010b, 2013) (Tabela 4). Foram selecionadas as causas de morte correspondentes às categorias e subcategorias incluídas na Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (WHO, 2010a).

Tabela 4 - Doenças tropicais negligenciadas (lista oficial da OMS) incluídas no estudo.

<b>Doenças/infeções</b>	<b>Códigos da CID-10</b>	<b>Autóctones no Brasil<sup>a</sup></b>
<b>Causadas por protozoários</b>		
Doença de Chagas	B57	Sim
Leishmanioses	B55	Sim
Tripanossomíase humana africana (doença do sono)	B56	Não
<b>Causadas por helmintos</b>		
Esquistossomose	B65	Sim
Helmintíases transmitidas pelo solo		
<i>Ascaridíase</i>	B77	Sim
<i>Ancilostomíase</i>	B76	Sim
<i>Tricuríase</i>	B79	Sim
Oncocercose (cegueira dos rios)	B73	Sim
Cisticercose/Teníase	B68-B69	Sim
Equinococose	B67	Sim
Filariose linfática	B74	Sim
Dracunculíase	B72	Não
Trematodíases transmitidas por alimentos		
<i>Opistorquíase</i>	B66.0	Não
<i>Clonorquíase</i>	B66.1	Não
<i>Fasciolíase</i>	B66.3	Sim
<i>Paragonimíase</i>	B66.4	Não
<b>Causadas por bactérias</b>		
Hanseníase	A30	Sim
Tracoma	A71	Sim
Úlcera de Buruli <sup>b</sup>	A31.1	Desconhecido
Treponematoses endêmicas		
<i>Bouba<sup>c</sup></i>	A66	Desconhecido
<i>Pinta<sup>d</sup></i>	A67	Desconhecido
<i>Sífilis endêmica (Bejel)</i>	A65	Não

### Causadas por vírus

Raiva	A82	Sim
Dengue	A90-A91	Sim

CID-10: Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.

<sup>a</sup>Presença de áreas endêmicas (regiões, estados ou municípios).

<sup>b</sup>Casos autóctones reportados, mas endemicidade não determinada.

<sup>c</sup>O Brasil foi endêmico para a boubá no passado e a doença é considerada eliminada. A situação atual é desconhecida.

<sup>d</sup>Casos registrados no passado, mas nenhum caso foi relatado desde 1990.

### 3.4 Fontes de dados

Os dados referentes aos óbitos foram obtidos a partir do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. O documento-padrão do SIM é a DO, que consiste em um documento padronizado preenchido por profissionais médicos em todo o Brasil. A DO contém informações demográficas (sexo, idade, escolaridade, estado civil, raça/cor, local de residência, local de ocorrência e ano de ocorrência do óbito) e clínicas referentes às causas múltiplas de morte (Anexo A) (BRASIL, 2011a). Os dados do SIM são de domínio público e foram obtidos a partir do site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS; [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm)).

O processo de obtenção dos dados de mortalidade envolveu inicialmente a disponibilização dos arquivos para cada unidade da federação referente aos óbitos não fetais de indivíduos residentes ocorridos em cada ano (2000-2011). Como o período envolveu 12 anos e as 27 unidades da federação, no total foram baixados e processados 324 arquivos do SIM (realizado em julho de 2013). Após esta etapa, procedeu-se a padronização e consolidação das bases de dados para cada unidade da federação. As variáveis não consideradas para a análise foram eliminadas. Ressalta-se ainda que, no atestado médico da DO poderia haver mais de uma causa em uma mesma linha e que nem todas as linhas eram necessariamente preenchidas. Procedeu-se à criação de novas categorias, caso uma mesma linha na DO fosse preenchida com mais de uma causa (exemplo: linha a1, linha a2, linha b1, etc.). Após esta etapa, procedeu-se à consolidação do banco de dados nacional reunindo todos os arquivos das unidades da federação conformando uma única base de dados. Em seguida, foram identificadas todas as DOs em que alguma DTN foi registrada em qualquer linha ou parte do modelo internacional de atestado médico de causa de morte (atestado médico da causa de morte), como causa básica ou associada de morte.

Os dados populacionais utilizados para o cálculo dos indicadores foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados oriundos dos Censos Demográficos de 2000 e 2010. Para os anos intercensitários (2000-2009, 2011), foram utilizadas as estimativas populacionais estimadas por projeção pelo IBGE e disponibilizadas a partir do site do DATASUS

(<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>).

Para análise ecológica dos fatores associados, os dados socioeconômicos e demográficos por municípios de residência foram obtidas do IBGE, com base principalmente em dados do Censo Demográfico 2010

(<http://www.sidra.ibge.gov.br/cd/defaultcd2010.asp?o=4&i=P>). Também foram utilizadas outras fontes de dados para coleta de dados socioeconômicos e de assistência de saúde, como Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA; <http://www.ipeadata.gov.br>), Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (PNUD;

[http://www.pnud.org.br/IDH/Default.aspx?indiceAccordion=1&li=li\\_AtlasMunicipios](http://www.pnud.org.br/IDH/Default.aspx?indiceAccordion=1&li=li_AtlasMunicipios)),

Ministério de Desenvolvimento Social e Combate à Fome (MDS;

[http://aplicacoes.mds.gov.br/sagi-data/misocial/tabelas/mi\\_social.php](http://aplicacoes.mds.gov.br/sagi-data/misocial/tabelas/mi_social.php)) e bases de dados do DATASUS (<http://datasus.saude.gov.br>).

As variáveis ambientais/climáticas foram obtidas do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) e disponibilizadas pelo Sistema de Informações Ambientais Integrados à Saúde Ambiental (SISAM;

<http://sisam.cptec.inpe.br/sisam/>). Para o georreferenciamento das informações e análise espacial foi utilizada a malha digital de regiões, unidades federativas e municípios brasileiros de 2010, obtidas a partir das bases cartográficas disponíveis no site do IBGE ([www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)).

### **3.5 Processamento e análise dos dados**

Esta tese foi organizada em sete eixos temáticos de acordo com suas especificidades metodológicas e doenças analisadas, além de facilitar a leitura e contextualização dos temas abordados. Os dados de mortalidade relacionada às DTNs foram analisados de forma agrupada (mortalidade pelo grupo de DTNs selecionadas neste estudo) e estratificada por DTNs específicas que apresentam elevado impacto em termos de mortalidade no Brasil (esquistossomose, hanseníase, neurocisticercose, leishmaniose visceral e coinfeção leishmaniose visceral e HIV/aids).

No eixo temático 1 foram analisadas a magnitude, tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada ao grupo das 17 DTNs consideradas prioritárias pela OMS, independentes de serem endêmicas ou não no Brasil. Nos eixos temáticos 2 a 6 foram analisadas as tendências temporais e distribuição espacial da mortalidade relacionada a algumas DTNs com elevado impacto como causa de morte no Brasil, como a esquistossomose (eixo temático 2), hanseníase (eixo temático 3), neurocisticercose (eixo temático 4), leishmaniose visceral (eixo temático 5), além da coinfeção leishmaniose visceral e HIV/aids (eixo temático 6). No eixo temático 7 foi investigada a associação entre a mortalidade relacionada ao grupo de DTNs e os fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde em nível municipal no Brasil.

A seguir são descritas as análises estatísticas utilizadas nesta tese segundo eixo temático: análise descritiva, tendência temporal e análise espacial (eixos temáticos 1 a 6); estudo ecológico dos fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs (eixo temático 7).

### 3.5.1 Análise descritiva

A partir da obtenção dos dados, foram descritas as características da população do estudo dentre as variáveis disponíveis na DO: sexo, idade, raça/cor, escolaridade, estado civil, ano de ocorrência, local de residência e causa de morte (básica e associada de morte). A estatística descritiva consistiu no cálculo da média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas (com seu respectivo intervalo de confiança de 95% [IC 95 %]) para variáveis categóricas.

Para analisar a situação epidemiológica das DTNs no Brasil, foram calculados indicadores de mortalidade segundo local de residência (macrorregiões, unidades federativas e municípios), sexo, faixa etária, raça/cor e ano de ocorrência do óbito. Os indicadores foram calculados para cada doença e de forma agregada para o grupo de DTNs. Os indicadores de mortalidade foram calculados para os óbitos em que as DTNs forem identificadas como causa básica ou associada, bem como pelo total de menções (causas múltiplas).

Foram calculados coeficientes brutos de mortalidade relacionados às DTNs (com seu respectivo IC 95%) estratificados por sexo, faixa etária, raça/cor e local de residência (regiões, estados e municípios), dividindo-se o número de óbitos por DTNs pela população do meio do ano-calendário, multiplicando-se este quociente por 100.000 ou 1.000.000 (quando o número de óbitos por determinada DTN era pequeno). Para controlar o efeito das diferenças nas estruturas etárias entre populações das regiões e unidades federativas brasileiras ao longo

do período de análise e possibilitar comparações entre as mesmas, foram calculados coeficientes de mortalidade padronizados por idade. Realizou-se a padronização dos coeficientes de mortalidade pelo método direto, considerando como padrão a população brasileira do Censo 2010. As seguintes faixas foram utilizadas para o cálculo dos coeficientes específicos por idade: 0 a 4 anos; 5 a 9 anos; 10 a 14 anos; 15 a 19 anos; 20 a 39 anos; 40 a 59 anos; 60 a 69 anos e 70 anos ou mais. Ressalta-se que foram estratificados diferentes faixas etárias na análise das DTNs separadamente, conforme características clínico-epidemiológicas específicas de cada doença. Para o cálculo dos indicadores, foram excluídas as observações com dados ignorados.

Para análise dos óbitos por LV, estimaram-se coeficientes de letalidade por região de residência (2000-2011), sexo e faixa etária (2001-2011), dividindo-se o número de óbitos relacionados à LV pelo número total de casos novos de LV notificados no Brasil, com o valor multiplicado por 100. Os dados de casos novos de LV foram provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN; <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>).

Foi calculada também a mortalidade proporcional por meio da divisão entre o número de óbitos relacionados às DTNs pelo total de óbitos em cada área geográfica e ano de estudo, com o resultado multiplicado por 100. Para a análise dos óbitos pela coinfeção LV-HIV/aids, foram calculados a mortalidade proporcional dos óbitos relacionados à coinfeção em relação ao total de óbitos por LV em nível nacional.

Com base nos valores dos coeficientes brutos de mortalidade, foram estimados Riscos Relativos (RRs) ou razão de coeficientes de mortalidade (com respectivo IC 95%) para determinar as diferenças entre as características do estudo (sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência). A significância estatística das diferenças entre os grupos foi avaliada por meio do teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson. Foi utilizado o teste t de Student para comparar a idade média ao morrer (em anos) entre os grupos. Foi considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ .

Organização dos dados, cálculo dos indicadores e análises estatísticas foram realizadas utilizando planilhas do Microsoft Office Excel 2010 (*Microsoft Corporation; Redmond, WA, USA*) e no software STATA versão 11.2 (*StataCorp LP, College Station, TX, EUA*).

### 3.5.2 Análise de tendências temporais

As análises das tendências dos indicadores de mortalidade foram realizadas por meio de modelos de regressão joinpoint (regressão linear segmentada) (KIM *et al.*, 2000). As

tendências temporais foram calculadas utilizando os indicadores de mortalidade como variáveis dependentes e o ano de ocorrência do óbito como variável independente. Essa análise identifica pontos de inflexão (joinpoints) por meio de um modelo log-linear em que a direção/magnitude das linhas das tendências muda significativamente. A análise permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de joinpoints (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de um ou mais joinpoints (até três joinpoints na análise deste estudo) no modelo é estatisticamente significativa. Assim, este método testa se vários segmentos de reta (com vários joinpoints) explicam melhor uma tendência no tempo do que uma reta única. No modelo final, cada joinpoint (se houver algum) indica uma mudança significativa na queda ou aumento da tendência (KIM *et al.*, 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 variação percentual anual (*annual percent change* - APC) (com seu respectivo IC 95%) para cada segmento com a função de descrever e quantificar a tendência, bem como avaliar se esta tendência é estatisticamente significativa. Para simplificar a comparação das tendências para os indicadores com mais de uma inclinação significativa no período, foi calculada também a variação percentual anual média (*average annual percent change* - AAPC) para o período completo. Este foi estimada como a média geométrica ponderada do APC, com os pesos iguais ao comprimento de cada intervalo de tempo do segmento. As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando a APC e AAPC apresentaram  $p < 0,05$ .

As análises de regressão Joinpoint foram realizadas utilizando o *Joinpoint Regression Program* versão 4.0.4 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA).

### 3.5.3 Análise espacial e espaço-temporal

Métodos de análise espacial e técnicas de geoprocessamento foram utilizados para analisar a distribuição espacial e padrões espaço-temporais dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs no Brasil. Foi aplicada a estratégia de análise espacial de dados de áreas (polígonos). Foram utilizados os municípios de residência como unidades geográficas de análise (5.565; divisão territorial brasileira de 2010).

### Análise espacial descritiva

Foram calculados os coeficientes médios brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes) por município de residência durante o período de estudo. Em seguida, para corrigir flutuações aleatórias e proporcionar uma maior estabilidade dos coeficientes de mortalidade, principalmente nos municípios com populações pequenas e com poucos eventos, também foram calculados coeficientes suavizados utilizando o método de alisamento Bayesiano empírico local (ASSUNÇÃO *et al.*, 1998). Além disso, foram criados mapas temáticos que apresentam a distribuição espacial e sobreposição geográfica dos óbitos relacionados às DTNs por estados e municípios de residência. Foi apresentada também a distribuição espacial de municípios com pelo menos um óbito relacionado com DTNs específicas, dentre aquelas que registram mais de 1.000 óbitos no período.

### Análise de dependência espacial

A presença de dependência espacial global foi avaliada usando o índice de Moran global. Este método de autocorrelação espacial global mede a correlação de uma variável com ela própria no espaço, variando de  $-1$  a  $+1$ : valores próximos de zero indicam ausência de autocorrelação espacial - diferença entre os vizinhos, os valores positivos indicam autocorrelação espacial positiva, ou seja, a existência de semelhança entre municípios vizinhos, e valores negativos mostram autocorrelação espacial negativa (CLIFF; ORD, 1981). Este método permite analisar até que ponto o nível de uma variável para uma área é similar ou não às áreas vizinhas e identificar aglomerados de áreas com riscos semelhantes para ocorrência do desfecho de interesse (CLIFF; ORD, 1981). Seu teste de significância estatística é feito por simulação, onde os valores do indicador são permutados entre as áreas. Foi utilizado como critério de significância o valor de  $p < 0,05$ .

Em seguida, foi avaliada a ocorrência de autocorrelação local (*Local Indicators of Spatial Association* - LISA) por meio do índice de Moran local (ANSELIN, 1995). Este método determina a dependência de dados locais em relação a seus vizinhos e permitem identificar padrões de associação espacial que podem caracterizar a ocorrência de *clusters* espaciais de municípios que compõem o banco de dados (ANSELIN, 1995).

Para identificação de áreas críticas ou de risco, foi utilizado o diagrama de espalhamento de Moran com base no índice de Moran local, que permite comparar o valor de cada um dos municípios estudados com os municípios vizinhos e apresentar dependência

espacial, bem como a identificação de padrões espaciais. Os quadrantes gerados nesta técnica são interpretados da seguinte forma: “*hotspots*” - Alto/Alto (valores positivos, médias positivas) e “*coldspots*” - Baixo/Baixo (valores negativos, médias negativas): indicam pontos de associação espacial positiva ou semelhante a seus vizinhos, ou seja, representam municípios com altos e baixos valores dos indicadores cercados por municípios com elevados e baixos valores, respectivamente; “*outliers*” - Alto/Baixo (valores positivos, médias negativas) e Baixo/Alto (valores negativos, médias positivas): indicam pontos de associação espacial negativa, ou seja, municípios com baixos e altos valores cercados por municípios com altos e baixos valores, respectivamente. As duas primeiras categorias representam áreas de concordância e as duas últimas áreas de transição (ANSELIN, 1995).

Para a representação espacial do diagrama de espalhamento de Moran, foram utilizados os Mapas de Moran (*Moran Maps*) que consideram o mapeamento apenas dos municípios com diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Foram consideradas áreas de alto risco ou crítica para ocorrência de óbitos relacionados às DTNs no Brasil, aquelas formadas por municípios abrangidos pelo grupo “Alto/Alto” do Moran Map.

#### Análise espacial de varredura - estatística Scan espaço-temporal

Adicionalmente, foi utilizada a estatística Scan espaço-tempo para identificar *clusters* espaço-temporais (quando existe proximidade espacial e temporal simultânea entre os casos/óbitos) de alto risco para mortalidade relacionada às DTNs, tendo como base o número de óbitos registrados por município de residência e estimativas da população para o período do estudo (KULLDORF; NAGARWALLA, 1995; KULLDORFF, 1997, 2009). Para identificação dos *clusters* espaço-temporais, os dados foram analisados por meio de estatística de varredura, com o tipo de análise espaço-tempo retrospectivo, utilizando-se o modelo de distribuição de probabilidade de Poisson e obedecendo aos seguintes parâmetros: aglomerados com formato circular, não ocorrência de sobreposição geográfica ou temporal dos *clusters*, tamanho máximo do *cluster* espacial igual a 20% da população em risco e tamanho máximo do *cluster* temporal igual a 50% do período de estudo. O *cluster* mais importante (primário) e os *clusters* secundários foram detectados através do teste da razão de verossimilhança (KULLDORFF, 2009). A significância estatística foi calculada usando 999 permutações de Monte Carlo, obtendo-se um valor de p de maior validade estatística.

Os softwares ArcGIS versão 9.3 (*Environmental Systems Research Institute - ESRI, Redlands, CA, EUA*) e TerraView versão 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais,

INPE, São José dos Campos, SP, Brasil) foram utilizados para entrada, processamento, análise de autocorrelação espacial e construção de mapas temáticos. A estatística Scan espaço-temporal foi realizada utilizando o software SaTScan versão 9.1.1 (*Harvard Medical School, Boston e Information Management Service Inc, Silver Spring, MD, EUA*).

### 3.5.4 Análise dos fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs

Foram utilizados modelos de regressão global e local para verificar a relação entre a mortalidade relacionada às DTNs e os fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde, utilizando os municípios de residência como unidades geográficas de análise. Foram incluídos todos os óbitos relacionados às DTNs registradas no Brasil entre 2009 e 2011.

#### Variável desfecho/dependente: coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs

Foram utilizados os coeficientes médios suavizados de mortalidade relacionada às DTNs por município de residência como variável dependente. Foram calculados coeficientes de mortalidade (por 100.000 habitantes) como média trienal do período de 2009 a 2011, dividindo o número médio de óbitos relacionados às DTNs pelo tamanho da população do meio do período (Censo Demográfico 2010). Para reduzir as variações aleatórias e proporcionar uma maior estabilidade dos coeficientes de mortalidade nos municípios com populações pequenas e eventos raros, foi utilizado o método de alisamento Bayesiano empírico local para calcular os coeficientes suavizados de mortalidade (por 100.000 habitantes). Foram excluídos os óbitos com município de residência desconhecido/ignorado.

#### Variáveis explicativas/independentes

As variáveis ecológicas ao nível municipal usadas neste estudo foram compostas por 28 indicadores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde. As variáveis foram selecionadas por causa da associação e impacto sobre as DTNs e outros desfechos de saúde como demonstrado por meio da literatura, bem como sua disponibilidade nas bases de dados (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; NERY *et al.*, 2014; SCHOLTE *et al.*, 2014). Essas variáveis incluem múltiplos determinantes que têm efeitos sobre os

resultados de saúde, tais como renda, situação de emprego, pobreza, educação, habitação, saneamento, raça/etnia, transferência de renda, acesso a cuidados de saúde, dados climáticos e poluição. A maioria das variáveis estava compilada e disponibilizada na íntegra e outras foram criadas com o uso de informações da mesma ou de diferentes bases de dados. As variáveis selecionadas agregadas em nível municipal são descritas na Tabela 5.

Tabela 5 - Variáveis explicativas incluídas no estudo.

<b>Categoria</b>	<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Fonte de dados</b>	<b>Ano</b>
<b>Socioeconômico</b>	IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (medida composta pela média de três dimensões: renda, educação e longevidade, com pesos iguais). O índice varia de 0 a 1. Quanto mais próximo de 1, maior o desenvolvimento humano	PNUD	2010
	Razão de renda	Razão entre a renda dos 20% mais ricos e a renda dos 20% mais pobres	IBGE	2010
	Índice de Gini	Índice de Gini de renda domiciliar <i>per capita</i> (grau de concentração da distribuição de renda domiciliar <i>per capita</i> : valor 0 corresponde uma igualdade perfeita e 1 uma desigualdade perfeita)	IBGE	2010
	Taxa de analfabetismo	Porcentagem de pessoas com 15 anos ou mais que não consegue ler ou escrever pelo menos um bilhete simples	IBGE	2010
	Taxa de pobreza	Porcentagem de pessoas abaixo da linha de pobreza, ou seja, com renda domiciliar mensal <i>per capita</i> de até R\$ 140,00	IPEA	2010
	Taxa de extrema pobreza	Percentual de pessoas abaixo da linha de extrema pobreza definida para o Brasil, ou seja, com renda domiciliar mensal <i>per capita</i> de até R\$ 70,00	IPEA	2010
	Renda média domiciliar <i>per capita</i>	Renda mensal total das pessoas residentes no domicílio dividido pelo número destes membros	IBGE	2010
	Taxa de desemprego	Porcentagem da população com 16 anos ou mais sem emprego	IBGE	2010
	PIB <i>per capita</i>	Produto Interno Bruto (PIB) per capita. Valor do PIB em moeda corrente (R\$) dividido pelo total da população residente	IBGE	2010
	Cobertura do	Porcentagem de cobertura do Programa Bolsa Família – PBF. Cobertura	MDS	2010

	Programa Bolsa Família – PBF (população alvo)	da população-alvo (pobres e extremamente pobres): número de famílias beneficiárias incluídos no programa por município dividido pelo número de famílias elegíveis (de acordo com os critérios do PBF) no mesmo município		
<b>Demográfico</b>	Saneamento inadequado	Porcentagem de domicílios sem abastecimento de água, esgotamento sanitário e coleta de lixo	IBGE	2010
	População total	Número total de residentes no município	IBGE	2010
	Taxa de urbanização	Porcentagem da população residente em áreas urbanas	IBGE	2010
	Razão de sexo	Número de homens para cada grupo de 100 mulheres	IBGE	2010
	Densidade demográfica	Número de habitantes por Km <sup>2</sup>	IBGE	2010
	Densidade domiciliar	Número médio de pessoas por domicílios particulares permanentes	IBGE	2010
	População da raça/cor preta	Porcentagem de pessoas residentes da raça/cor preta	IBGE	2010
	Migração	Porcentagem de pessoas com menos de cinco anos de residência ininterrupta no município atual	IBGE	2010
<b>Assistência à saúde</b>	Taxa de mortalidade infantil	Número de óbitos menores de um ano de idade por 1.000 nascidos vivos	DATASUS	2010
	Cobertura do Programa de Saúde da Família – PSF	Porcentagem de cobertura da população municipal pelo Programa Saúde da Família – PSF	DAB/ DATASUS	2010
	Leitos hospitalares	Número de leitos hospitalares por 1.000 habitantes	IBGE	2009
	Densidade de	Número de médicos por 1.000 habitantes	IBGE	2009

<b>Ambiental/ Climática</b>	médicos			
	Concentração média do poluente - monóxido de Carbono (CO)	Concentração média anual do poluente monóxido de carbono (CO): emissões de monóxido de carbono em ppb (partes por bilhão)	SISAM/ INPE	2010
	Concentração média do poluente – material particulado (PM 2,5)	Concentração média anual do poluente material particulado inalável com tamanho de 2,5 micrómetros (PM 2,5): emissões medidas em microgramas por metro cúbico ( $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ )	SISAM/ INPE	2010
	Umidade relativa	Umidade relativa do ar média anual (%)	SISAM/ INPE	2010
	Temperatura	Temperatura média anual do ar em graus Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ )	SISAM/ INPE	2010
	Focos de queimadas	Número acumulado de focos de queimadas ativos detectados no ano	SISAM/ INPE	2010
Precipitação anual	Precipitação anual acumulada medida em milímetros (mm)	SISAM/ INPE	2010	

---

PNUD: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; IPEA: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; DAB: Departamento de Atenção Básica; DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde; SISAM: Sistema de Informações Ambientais Integrado à Saúde Ambiental; INPE: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais.

## Regressão Global

Foram utilizados análises de regressão global e local para investigar a relação e as variações espaciais da mortalidade relacionada às DTNs com os fatores de risco selecionados em nível municipal.

Primeiramente, foram utilizados modelos clássicos de regressão linear por meio do método dos mínimos quadrados ordinários (MQO) para calcular um parâmetro global ou único para toda a área de estudo. O modelo MQO é baseado na suposição de estacionariedade espacial na relação entre as variáveis ao longo de toda a área de estudo (FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002). A análise dos dados preliminares mostrou que os coeficientes suavizados de mortalidade relacionada às DTNs nos municípios não apresentavam uma distribuição normal. Foi realizada uma transformação logarítmica natural ( $\ln$ ) dos dados para se aproximar de uma distribuição normal. Para escolher o melhor modelo para a calibração da regressão MQO e GWR, foi realizada análise bivariada para seleção das variáveis a serem incluídas no modelo final. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para verificar a associação entre as variáveis independentes e o desfecho. Nesta fase, foram selecionadas para o modelo multivariado todas as variáveis com valores de  $p < 0,20$  e que não apresentaram correlação importante ( $r > 0,9$ ) entre as variáveis independentes. A multicolinearidade entre as variáveis foi avaliada por meio do fator de inflação da variância (VIF) e as variáveis com valores de  $VIF > 10$  foram retiradas da análise (MENARD, 2002). Em seguida, foi utilizado o método *backward* para seleção das variáveis independentes, na qual foram incluídas todas as variáveis selecionadas na análise bivariada e removida as variáveis com valores de  $p > 0,05$  no modelo final. Utilizaram-se valores dos critérios de informação de Akaike (*Akaike Information Criterion* [AIC]) para selecionar o modelo mais parcimonioso, considerando que todas as variáveis no modelo final apresentaram valores de  $p < 0,05$ . Foi utilizado o teste de *Breusch-Pagan* para avaliar a heterocedasticidade e não-estacionariedade no conjunto de dados com um nível de confiança de  $p < 0,05$ .

## Análise de regressão linear geograficamente ponderada (GWR)

Foi utilizados modelos de regressão geograficamente ponderada (*Geographically Weighted Regression* [GWR]) para explorar não-estacionariedade nas relações entre a mortalidade relacionada às DTNs e as variáveis independentes consideradas estatisticamente significativas no modelo final da regressão linear multivariada. O modelo GWR é uma

extensão do modelo de regressão linear clássica que permite que os parâmetros espaciais (local em vez de global) possam ser estimados (FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002). O modelo GWR gera uma equação de regressão separada para cada observação e avalia o grau de heterogeneidade espacial na relação entre as variáveis dependentes e independentes. O modelo GWR segue uma abordagem estatística local, introduzindo um conjunto de estimativas de parâmetros localmente que demonstram como uma relação entre as variáveis variaram geograficamente entre as áreas estudadas. O modelo assume que o relacionamento varia dependendo da localização, além gerar estimativas de parâmetros locais para cada município (FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002).

Para determinar um tamanho de largura de banda considerada ótima, foi escolhido um kernel adaptativo com uma forma bi-quadrado para estimar as regressões. A largura de banda foi escolhida levando em consideração os resultados para a minimização do critério de informação Akaike (*corrected Akaike Information Criterion* [AICc]). Foi comparado o desempenho dos modelos global e local com base no coeficiente de determinação ( $R^2$  ajustado) e AICc. Valores elevados de  $R^2$  denotam uma maior explicação das variâncias, enquanto um menor valor de AICc indica um melhor ajuste do modelo (FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002). Foi realizado também o teste de análise de variância (ANOVA) para avaliar a significância estatística das comparações (BRUNSDON; FOTHERINGHAM; CHARLTON, 1999; FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002). Para medir a não-estacionariedade espacial das estimativas dos parâmetros locais, utilizou-se um índice de estacionariedade calculado como a razão entre o intervalo interquartil (IQ) dos coeficientes GWR e duas vezes o erro padrão (EP) do coeficiente da regressão global para a mesma variável (GAO; LI, 2011; XIAO *et al*, 2013). Este índice fornece uma medida aproximada da estacionariedade, onde valores superiores a um indicam não-estacionariedade entre os parâmetros estimados (GAO; LI, 2011). Além disso, foram calculados os índices I de Moran para os resíduos dos modelos GWR e MQO para comparar a capacidade destas análises de regressão de lidar com autocorrelação espacial (MORAN, 1950). Os valores de Moran variam de -1 (indicando dispersão perfeita) a +1 (correlação perfeita). Um valor zero indica um padrão espacial aleatório (MORAN, 1950).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Stata versão 11.2 (*StataCorp LP, College Station, TX, USA*) e software GeoDA versão 1.6 (*GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation, GeoDa Center for Geospatial Analysis and Computation School of Geographical Sciences and Urban Planning, Tempe, AZ, USA*). Os

modelos de regressão GWR foram calculados no software GWR 4.0 (*National Centre for Geocomputation, National University of Ireland Maynooth, Co. Kildare, Ireland/Department of Geography, Ritsumeikan University, Kyoto, Japan*) e as estimativas dos parâmetros locais foram exportados para o software ArcGIS versão 9.3 (*Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA*) para o mapeamento dos padrões espaciais. Foram criados mapas temáticos das estimativas locais de  $R^2$  e para cada uma das variáveis independentes com as áreas de variação espacial significativa (valores de t:  $\pm 1,96$ ).

### **3.6 Aspectos éticos**

A pesquisa foi realizada seguindo os princípios da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade). O estudo foi baseado em dados secundários acessíveis ao público por meio do site do DATASUS e não apresentam variáveis relacionadas à identificação dos indivíduos. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (UFC), com o parecer nº 751.109 de 26/06/2014 (Anexo B).

## **4 EIXO TEMÁTICO 1: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000-2011**

### **4.1 Resultados**

No período de 2000 a 2011, foram registrados 12.491.280 óbitos no Brasil. Foram identificadas 100.814 DOs com registro de pelo menos uma DTN. Em 266 DOs, duas ou mais DTNs foram mencionadas (um total de 101.080 causas relacionadas às DTNs mencionadas) (Tabela 6). Desses óbitos, 76.847 (76,2%) foram mencionados como causa básica e 23.967 (23,8%) como causa associada. O número médio de óbitos relacionados às DTNs foi 8.401,2 por ano (IC 95%: 8.092,8-8.907,6), variando de 7.865 em 2001 para 9.280 em 2010. O coeficiente médio bruto de mortalidade no período foi de 4,53 óbitos por 100.000 habitantes (IC 95%: 4,43-4,63) e o coeficiente padronizado foi de 5,67 óbitos por 100.000 habitantes (IC 95%: 5,56-5,77) (Tabela 6). A mortalidade proporcional foi de 0,81% (IC 95%: 0,80-0,81).

A doença de Chagas foi responsável por 72,0% de todas as menções de óbitos relacionados às DTNs, seguido por esquistossomose (8,7%) e hanseníase (7,6%) (Tabela 6). No Brasil, o total de óbitos relacionados às DTNs representou 0,7 do total de óbitos relacionados ao HIV/aids no período. Houve um número similar aos óbitos relacionados à tuberculose, e os óbitos relacionados às DTNs foram 61 vezes mais frequentes do que os óbitos relacionados à malária (Tabela 5).

Tabela 6 - Número total, coeficientes médios brutos e padronizados de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.

Doenças (CID-10)	Total (causas múltiplas de morte)		Número médio anual de óbitos (IC 95%)	Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficientes padronizados (IC 95%) <sup>a,b</sup>
	N	%			
Doença de Chagas (B57)	72.827	72,0	6.068,9 (5.956,1-6.181,8)	3,27 (3,19-3,36)	4,18 (4,09-4,27)
Esquistossomose (B65)	8.756	8,7	729,7 (699,9-759,4)	0,39 (0,37-0,42)	0,49 (0,46-0,52)
Hanseníase (A30-B92)	7.732	7,6	644,3 (620,8-667,9)	0,35 (0,32-0,37)	0,44 (0,41-0,47)
Leishmanioses (B55)	4.645	4,6	387,1 (342,0-422,8)	0,21 (0,19-0,23)	0,22 (0,20-0,24)
Dengue (A90-A91)	3.698	3,7	308,2 (116,8-499,5)	0,17 (0,15-0,19)	0,18 (0,17-0,21)
Teníase/Cisticercose (B68, B69) <sup>c</sup>	2.020	2,0	168,3 (159,5-177,2)	0,09 (0,08-0,11)	0,11 (0,09-0,12)
Helminthíases transmitidas pelo solo (B76, B77, B79) <sup>d</sup>	853	0,8	71,1 (61,1-81,0)	0,04 (0,03-0,05)	0,03 (0,03-0,05)
Filariose (B74)	163	0,2	13,6 (10,9-16,3)	0,01 (0,00-0,01)	0,01 (0,00-0,01)
Raiva (A82)	121	0,1	10,1 (3,7-16,4)	0,01 (0,00-0,01)	0,01 (0,00-0,01)
Equinococose (B67)	115	0,1	9,6 (7,1-12,0)	0,01 (0,0-0,01)	0,01 (0,00-0,01)
Tracoma (A71)	48	<0,1	4,0 (2,3-5,6)	NC	NC
Úlcera de Buruli (A31.1)	35	<0,1	2,9 (0,6-5,2)	NC	NC
Treponematoses endêmicas (A65, A66, A67) <sup>e</sup>	31	<0,1	2,6 (1,3-3,8)	NC	NC

Tripanossomíase Humana					
Africana (B56)	19	<0,1	1,6 (0,6-2,5)	NC	NC
Oncocercose (B73)	7	<0,1	0,6 (0,2-1,0)	NC	NC
Dracunculíase (B72)	6	<0,1	0,5 (0,1-0,9)	NC	NC
Trematodíases transmitidas por alimentos (B66.0, B66.1, B66.3, B66.4) <sup>f</sup>					
	4	<0,1	0,3 (<0,1-0,6)	NC	NC
<b>Total de registros de</b>					
<b>DTNs</b>	101.080	100,0	8.401,2 (8.092,8-8.709,6) <sup>g</sup>	4,53 (4,43-4,63) <sup>g</sup>	5,67 (5,56-5,77) <sup>g</sup>
<b>HIV/aids (B20-B24)</b>	144.175	NC	12.014,6 (11.474,0-12.555,2)	6,48 (6,36-6,59)	7,17 (7,05-7,29)
<b>Tuberculose (A15-A19)</b>	92.144	NC	7.678,7 (7.464,1-7.893,2)	4,14 (4,05-4,23)	4,83 (4,74-4,94)
<b>Malária (B50-B54)</b>	1.654	NC	137,8 (105,0-170,6)	0,07 (0,06-0,09)	0,07 (0,06-0,09)

CID-10: Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NC: não calculado devido ao pequeno número de óbitos.

<sup>a</sup>Coefficientes médios brutos e padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes).

<sup>b</sup>Coefficientes padronizados pela população brasileira do Censo 2010.

<sup>c</sup>Cisticercose – B69: 2.007 óbitos; Teníase – B68: 13 óbitos.

<sup>d</sup>Ascaridíase – B77: 827 óbitos; Ancilostomíase – B76: 25 óbitos; Tricuríase – B79: 1 óbito.

<sup>e</sup>Bouba – A66: 23 óbitos; Pinta – A67: 4 óbitos; Bejel (sífilis endêmica) – A65: 4 óbitos.

<sup>f</sup>Fasciolíase – B66.3: 4 óbitos; Opistorquíase – B66.0: 1 óbito; Paragonimíase – B66.4: 1 óbito; Clonorquíase – B66.3: 0 óbito.

<sup>g</sup>Número médio anual e coeficientes calculados usando as DOs com registro de pelo menos uma DTN (100.814 óbitos).

#### 4.1.1 Características epidemiológicas

As características sociodemográficas dos óbitos relacionados às DTNs são mostradas na Tabela 7. A proporção de óbitos foi maior entre os homens (57,4%), na faixa etária  $\geq 70$  anos (37,4%) e raça/cor branca (48,9%). A média de idade ao morrer foi de 62,0 anos (DP  $\pm 18,6$ anos), com mediana de 64,7 e variando de 0 a 109,2 anos.

A região Sudeste registrou o maior número de óbitos (47,4%), seguido das regiões Nordeste (25,7%) e Centro-Oeste (18,0%) (Tabela 7). O estado de São Paulo teve a maior proporção de óbitos (23,3%), seguido de Minas Gerais (21,2%) e Goiás (12,0%) (Tabela 8).

Os coeficientes padronizados de mortalidade foram significativamente maiores entre os homens quando comparado às mulheres (Tabela 7). Os coeficientes de mortalidade específicos por idade aumentaram progressivamente nas faixas etárias mais avançadas, com um coeficiente médio de 45,83 óbitos por 100.000 habitantes na faixa etária de  $\geq 70$  anos (Tabela 7). O coeficiente de mortalidade foi maior entre os indivíduos com raça/cor preta em comparação com a raça/cor branca (Tabela 7).

As regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste tiveram os maiores coeficientes regionais quando comparado com a região Sul (Tabela 7). Os maiores coeficientes médios de mortalidade por estado de residência foram observados em Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, Alagoas e Tocantins (Tabela 8).

Tabela 7 - Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) estratificados por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.

Características	Número de óbitos		Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficientes padronizados (IC 95%) <sup>a,b</sup>	RR	IC 95%	P-valor
	N	%					
<b>Total de óbitos relacionados às DTNs</b>	<b>100.814</b>	<b>100,0</b>	<b>4,53 (4,43-4,63)</b>	<b>5,67 (5,56-5,77)</b>			
<b>Sexo<sup>c</sup></b>							
Masculino	57.861	57,4	5,28 (5,13-5,43)	6,54 (6,38-6,71)	1,39	1,33-1,45	<0,001
Feminino	42.943	42,6	3,80 (3,68-3,93)	4,81 (4,67-4,95)	1,00		
<b>Faixa etária (anos)<sup>c</sup></b>							
0-4	2.070	2,1	0,96 (0,83-1,11)	-	1,00		
5-9	530	0,5	0,24 (0,18-0,33)	-	0,25	0,18-0,35	<0,001
10-14	395	0,4	0,17 (0,12-0,24)	-	0,18	0,12-0,26	<0,001
15-19	553	0,5	0,24 (0,18-0,31)	-	0,24	0,18-0,34	<0,001
20-39	7.649	7,6	1,05 (0,97-1,14)	-	1,10	0,93-1,30	0,286
40-59	28.662	28,5	6,90 (6,63-7,18)	-	7,19	6,16-8,19	<0,001
60-69	23.129	23,0	21,81 (20,85-22,80)	-	22,71	19,43-26,53	<0,001
≥70	37.594	37,4	45,83 (44,25-47,46)	-	47,72	40,94-55,63	<0,001
<b>Região de residência</b>							
Norte	3.181	3,2	1,78 (1,08-2,01)	2,85 (2,59-3,14)	1,02	0,87-1,18	0,832

Nordeste	25.933	25,7	4,21 (4,04-4,39)	5,32 (5,12-5,52)	2,40	2,17-2,65	<0,001
Sudeste	47.827	47,4	5,04 (4,89-5,20)	5,91 (5,74-6,08)	2,87	2,61-3,16	<0,001
Sul	5.716	5,7	1,75 (1,60-1,92)	2,07 (1,91-2,25)	1,00		
Centro-Oeste	18.157	18,0	11,51 (10,94-12,10)	18,69 (17,96-19,44)	6,56	5,92-7,27	<0,001
<b>Raça/cor</b>							
Branca	44.359	48,9	4,05 (3,93-4,19)	-	1,00		
Preta	10.179	11,2	6,77 (6,33-7,24)	-	1,67	1,55-1,80	<0,001
Amarela	433	0,5	2,54 (1,83-3,51)	-	0,63	0,45-0,87	0,005
Parda	35.669	39,3	4,03 (3,89-4,17)	-	0,99	0,95-1,04	0,789
Indígena	165	0,2	1,77 (1,05-2,99)	-	0,44	0,26-0,74	0,002

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo/razão de coeficientes brutos; -: não calculado.

<sup>a</sup>Coeficientes médios brutos e padronizados por idade (por 100.000 habitantes) calculados utilizando o número médio de óbitos relacionados às DTNs como numerador e o tamanho da população do meio do período do estudo (ano central: 2005.5) como denominador. Os dados populacionais por raça/cor foram obtidos a partir dos Censos de 2000 e 2010. O tamanho da população em relação à raça/cor para o meio do período foi derivado de um cálculo da média dos Censos de 2000 e 2010.

<sup>b</sup>Coeficientes padronizados pela população brasileira do Censo 2010.

<sup>c</sup>Dados não disponíveis em todos os casos (sem preenchimento ou ignorado) (sexo: 10, faixa etária: 232 e raça/cor: 10.009).

Tabela 8 - Distribuição dos coeficientes médios de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.

Região	Unidade federativa	Número de óbitos		Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficientes padronizados (IC 95%) <sup>a,b</sup>
		n	%		
Norte	Rondônia	470	0,47	2,53 (1,85-3,46)	4,65 (3,69-5,85)
	Acre	129	0,13	1,59 (0,88-2,86)	2,83 (1,81-4,81)
	Amazonas	310	0,31	0,79 (0,54-1,16)	1,34 (1,00-1,80)
	Roraima	81	0,08	1,70 (0,81-3,55)	2,77 (1,55-4,96)
	Pará	1.086	1,08	1,29 (1,05-1,58)	1,79 (1,50-2,13)
	Amapá	53	0,05	0,73 (0,30-1,80)	1,29 (0,65-2,56)
	Tocantins	1.052	1,04	6,65 (5,39-8,19)	9,84 (8,29-11,68)
Nordeste	Maranhão	1.526	1,51	2,07 (1,74-2,46)	2,47 (2,10-2,89)
	Piauí	1.581	1,57	4,36 (3,68-5,17)	5,53 (4,75-6,44)
	Ceará	2.216	2,20	2,26 (1,96-2,61)	2,67 (2,34-3,05)
	Rio Grande do Norte	530	0,53	1,46 (1,09-1,96)	1,68 (1,28-2,21)
	Paraíba	853	0,85	1,97 (1,56-2,48)	2,18 (1,75-2,72)
	Pernambuco	5.769	5,72	5,68 (5,20-6,22)	6,92 (6,80-7,50)
	Alagoas	2.539	2,52	6,98 (6,10-7,98)	9,93 (8,87-11,11)
	Sergipe	671	0,67	2,82 (2,17-3,66)	3,73 (2,97-4,68)
	Bahia	10.248	10,17	6,15 (5,75-6,58)	8,02 (7,56-8,51)
Sudeste	Minas Gerais	21.373	21,20	9,20 (8,78-9,64)	11,13 (10,67-11,61)
	Espírito Santo	661	0,66	1,60 (1,23-2,09)	2,02 (1,60-2,55)

	Rio de Janeiro	2.337	2,32	1,26 (1,09-1,45)	1,29 (1,13-1,49)
	São Paulo	23.456	23,27	4,80 (4,59-5,01)	5,79 (5,56-6,03)
Sul	Paraná	4.595	4,56	3,71 (3,36-4,10)	4,77 (4,36-5,21)
	Santa Catarina	232	0,23	0,33 (0,21-0,51)	0,40 (0,27-0,60)
	Rio Grande do Sul	889	0,88	0,68 (0,54-0,85)	0,72 (0,57-0,89)
Centro-Oeste	Mato Grosso do Sul	1.219	1,21	4,45 (3,67-5,41)	6,00 (5,08-7,09)
	Mato Grosso	1.634	1,62	4,81 (4,07-5,69)	8,21 (7,22-9,34)
	Goiás	12.084	11,99	17,74 (16,68-18,87)	27,44 (26,11-28,83)
	Distrito Federal	3.220	3,19	11,38 (10,10-12,82)	22,07 (20,26-24,05)
	<b>Total Brasil</b>	<b>100.814</b>	<b>100,00</b>	<b>4,53 (4,43-4,63)</b>	<b>5,67 (5,56-5,78)</b>

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Coeficientes médios brutos e padronizados de mortalidade (óbitos por 100.000 habitantes);

<sup>b</sup>Coeficientes padronizados pela população brasileira do Censo 2010.

#### 4.1.2 Tendências temporais

Os coeficientes padronizados de mortalidade apresentaram tendências de declínio significativo em nível nacional (APC: -2,1%; IC 95%: -2,8 a -1,3) durante o período de estudo, com diferentes padrões entre as regiões (Figura 5, Tabela 9). Houve uma diminuição significativa dos coeficientes de mortalidade nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, enquanto a região Norte apresentou aumento significativo e a região Nordeste se manteve estável no período (Figura 5, Tabela 9).

Tanto o sexo masculino como o feminino apresentaram tendências de declínio significativo de seus coeficientes de mortalidade (Tabela 9). A maioria das faixas etárias apresentaram tendências decrescentes, com uma diminuição significativa mais proeminente na faixa etária de 40-59 anos de idade (Tabela 9). No entanto, tendências de aumento significativo foram observadas nas faixas etárias de 5-9 anos e 10-14 anos (Tabela 9).

Figura 5 -Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.

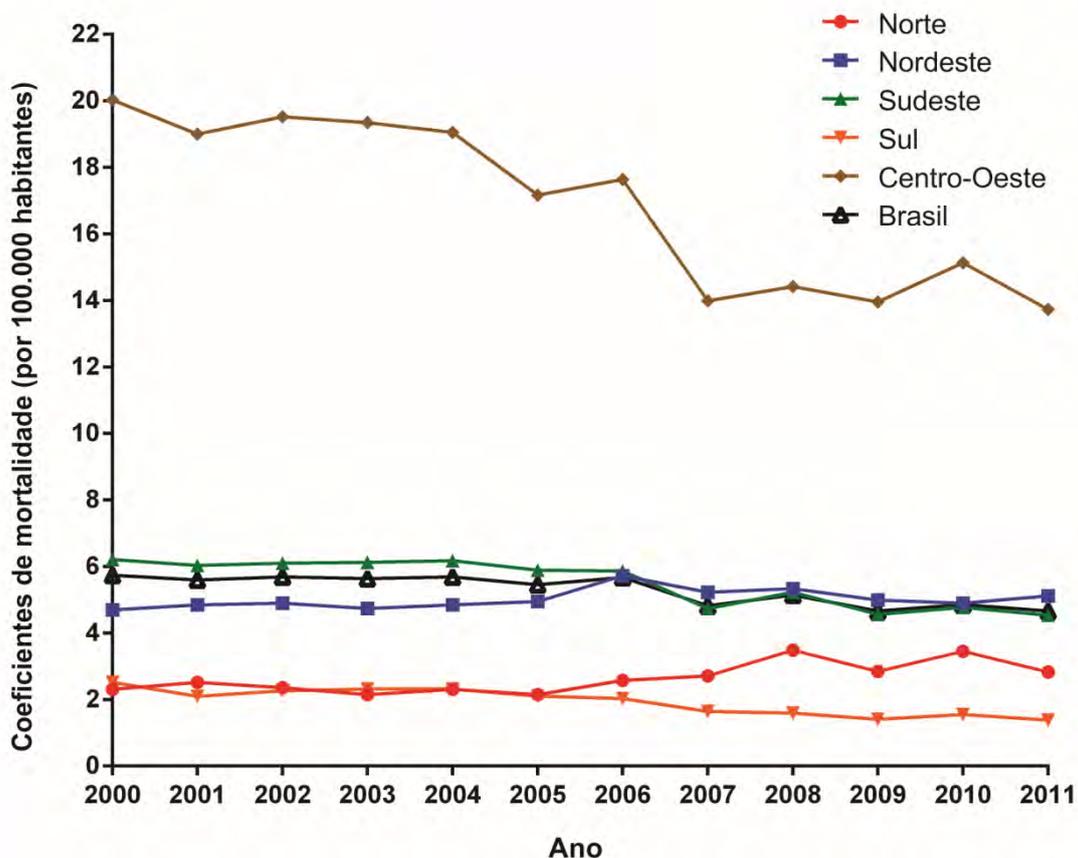


Tabela 9 - Análise de regressão joinpoint dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, 2000-2011.

Indicador/ variável	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			Período inteiro	
	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	AAPC	IC 95%
<b>Sexo<sup>a</sup></b>											
Masculino	2000-2011	-2,4*	-3,2 a -1,5							-2,4*	-3,2 a -1,5
Feminino	2000-2011	-1,6*	-2,3 a -0,9							-1,6*	-2,3 a -0,9
<b>Faixa etária (anos)<sup>b</sup></b>											
0-4	2000-2011	0,6	-1,9 a 3,0							0,6	-1,9 a 3,0
5-9	2000-2011	13,0*	3,8 a 22,9							13,0*	3,8 a 22,9
10-14	2000-2011	11,3*	6,5 a 16,2							11,3*	6,5 a 16,2
15-19	2000-2005	-12,5	-27,0 a 4,9	2005-2008	31,2	-39,0 a 182,1	2008-2011	-11,9	39,3 a 28,0	-2,1	-17,7 a 16,5
20-39	2000-2011	-2,1*	-3,1 a -0,9							-2,1*	-3,1 a -0,9
40-59	2000-2011	-4,1*	-5,2 a -1,9							-4,1*	-5,2 a -1,9
60-69	2000-2011	-2,7*	-3,4 a -2,0							-2,7*	-3,4 a -2,0

						2,0
≥70	2000-2011	-0,1	-1,2 a 1,0			-0,1 -1,2 a 1,0
<b>Região de residência<sup>a</sup></b>						
Norte	2000-2011	3,6*	1,2 a 6,0			3,6* 1,2 a 6,0
Nordeste	2000-2011	0,7	-0,3 a 1,7			0,7 -0,3 a 1,7
Sudeste	2000-2011	-3,2*	-4,2 a -2,1			-3,2* -4,2 a - 2,1
Sul	2000-2011	-5,3*	-6,8 a -3,8			-5,3* -6,8 a - 3,8
Centro-Oeste	2000-2011	-3,7*	-4,8 a -2,6			-3,7* -4,8 a - 2,6
Brasil	2000-2011	-2,1*	-2,8 a -1,3			-2,1* -2,8 a - 1,3

APC: variação percentual anual; AAPC: variação percentual anual média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

\*Significativamente diferente de 0 (p < 0,05).

<sup>a</sup>Coefficientes de mortalidade padronizados por idade (por 100.000 habitantes) (população brasileira do Censo 2010).

<sup>b</sup>Coefficientes brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes).

#### 4.1.3 Sobreposição geográfica dos óbitos relacionados às DTNs endêmicas

As regiões Nordeste e Sudeste registraram óbitos para as 13 DTNs consideradas endêmicas no Brasil. Dezssete estados apresentaram sobreposição geográfica de pelo menos 10 (ou mais) DTNs. Os estados de Minas Gerais (13), Rio de Janeiro (12), São Paulo (12), Alagoas (12) e Pará (12) concentraram o maior número de óbitos relacionados às DTNs simultaneamente (Figura 6). As regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste tiveram uma elevada concentração de municípios com sobreposição geográfica de óbitos por cinco ou mais DTNs simultaneamente (Figura 6). Para as causas de morte por DTNs mais importantes, os óbitos relacionados à doença de Chagas foram registrados em municípios de todos os estados brasileiros (3.363 municípios registraram pelo menos um óbito), com maior concentração nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figura 7). Óbitos relacionados à hanseníase também apresentaram uma distribuição ampla, com registro em 2.039 municípios em todos os estados brasileiros. A esquistossomose foi registrada em municípios concentrados principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste, cisticercose nas regiões Sudeste e Sul, leishmanioses na região Nordeste e a dengue nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figura 7).

Figura 6 - Sobreposição geográfica de óbitos relacionados às DTNs endêmicas por (a) estado e (b) município de residência, Brasil, 2000-2011.

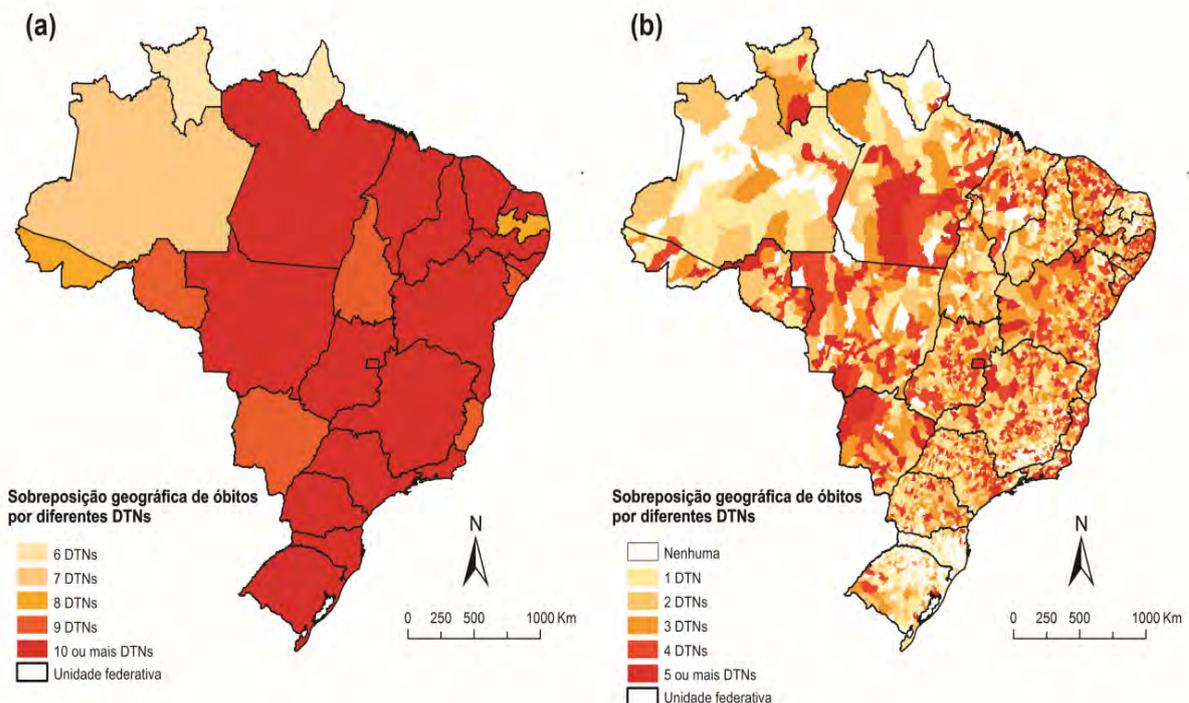
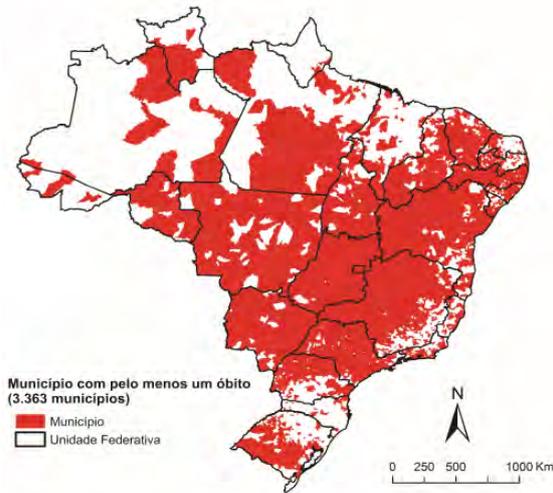
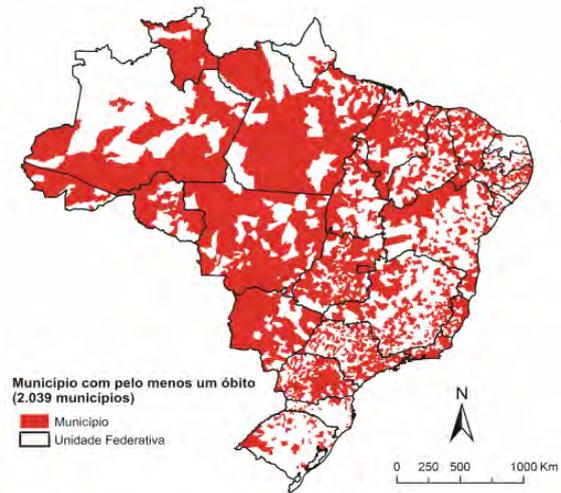


Figura 7 - Distribuição espacial de municípios com pelo menos um óbito por diferentes DTNs endêmicas no Brasil, 2000-2011.

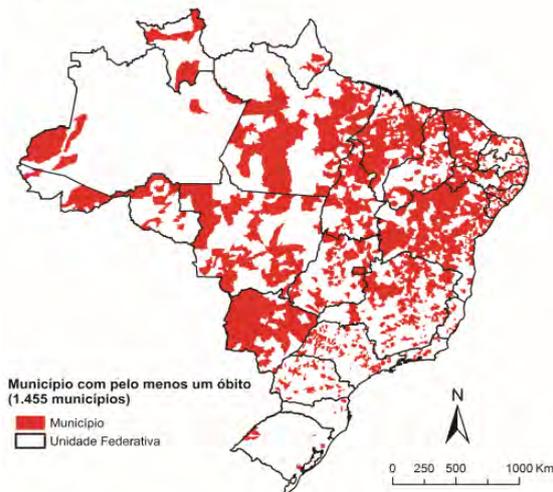
**Doença de Chagas**



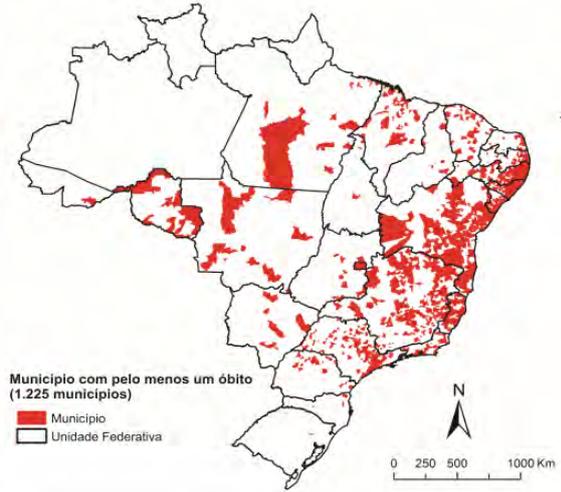
**Hanseníase**



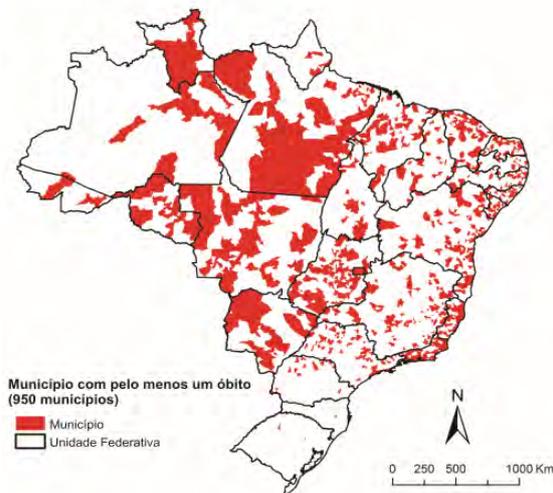
**Leishmanioses**



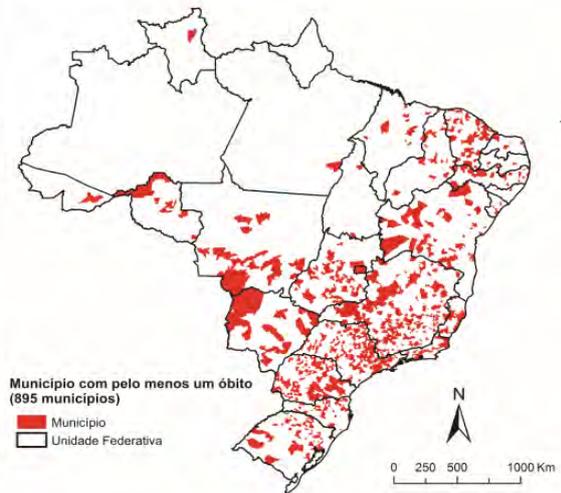
**Esquistossomose**



**Dengue**



**Cisticercose/Teníase**



#### 4.1.4 Análise de *cluster* espacial e espaço-temporal

##### Mortalidade relacionada às DTNs

Durante o período de estudo, 80,5% (4.482/5.565) dos municípios brasileiros em todos os 27 estados registraram pelo menos um óbito relacionado às DTNs. As Figuras 8-A e B apresentam a distribuição espacial dos coeficientes médios brutos e suavizados de mortalidade, respectivamente. O método Bayesiano empírico local forneceu coeficientes de mortalidade corrigidos mais estáveis (Figura 8-B). Os coeficientes brutos variaram de 0 a 136,4 óbitos por 100.000 habitantes entre os municípios brasileiros e os coeficientes suavizados de 0 a 83,0 óbitos por 100.000 habitantes. Foram observados municípios e/ou grupos de municípios com maiores coeficientes de mortalidade (>10,0 óbitos por 100.000 habitantes) localizados principalmente nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. Observaram-se importantes áreas com altos coeficientes concentrados principalmente na região central do Brasil, que abrange os estados de Goiás, Minas Gerais, Distrito Federal, São Paulo, Tocantins, Bahia e Piauí (Figura 8-A e B).

O índice de Moran global para período de estudo mostrou autocorrelação espacial positiva e significativa (0,32;  $p < 0,001$ ), evidenciando a existência de dependência espacial entre os coeficientes de mortalidade dos municípios com padrões semelhantes. A Figura 8-C apresenta os *clusters* de municípios identificados de acordo com o índice de Moran local para os coeficientes de mortalidade. Durante o período, foram identificados *clusters* de alto risco (Alto/Alto) abrangendo áreas das regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Identificou-se um grande *cluster* concêntrico na região central do Brasil abrangendo a maioria dos municípios dos estados de Goiás e Minas Gerais, Distrito Federal, estendendo-se a outros estados vizinhos. Identificaram-se também *clusters* de alto risco menores localizados nos estados do Piauí, Bahia, São Paulo e Paraná. *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de mortalidade (Baixo/Baixo) estavam localizados em áreas das regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Norte (Figura 8-C).

A análise Scan espaço-tempo identificou 13 *clusters* espaço-temporais significativos de alto risco para a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil (Figura 8-D; Tabela 10). O *cluster* mais provável (*cluster* primário) foi detectado entre 2000 e 2005 e incluiu 689 municípios distribuídos em diversos estados na região central do Brasil. O RR foi 4,48 e o coeficiente de mortalidade de 17,8 óbitos por 100.000 habitantes. *Clusters* secundários foram localizados em estados das regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Sul. Os RRs

dos *clusters* secundários variaram de 1,11 a 8,77 e os coeficientes de mortalidade de 5,1 a 40,2 óbitos por 100.000 habitantes. O segundo *cluster* mais significativo foi identificado no período de 2006 a 2011, com um coeficiente de mortalidade de 9,1 óbitos por 100.000 habitantes e RR de 2,02. Este *cluster* incluiu 173 municípios localizados abrangendo áreas do nordeste do estado da Bahia (Figura 8-D; Tabela 10).

Figura 8 - Distribuição espacial dos óbitos relacionados às DTNs por município de residência, Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos (por 100.000 habitantes); (b) coeficientes suavizados (por 100.000 habitantes) por meio do método Bayesiano empírico local; (c) índice de Moran local – análise de autocorrelação local (Moran Map); (d) *clusters* de alto risco identificados por meio da estatística Scan espaço-temporal.

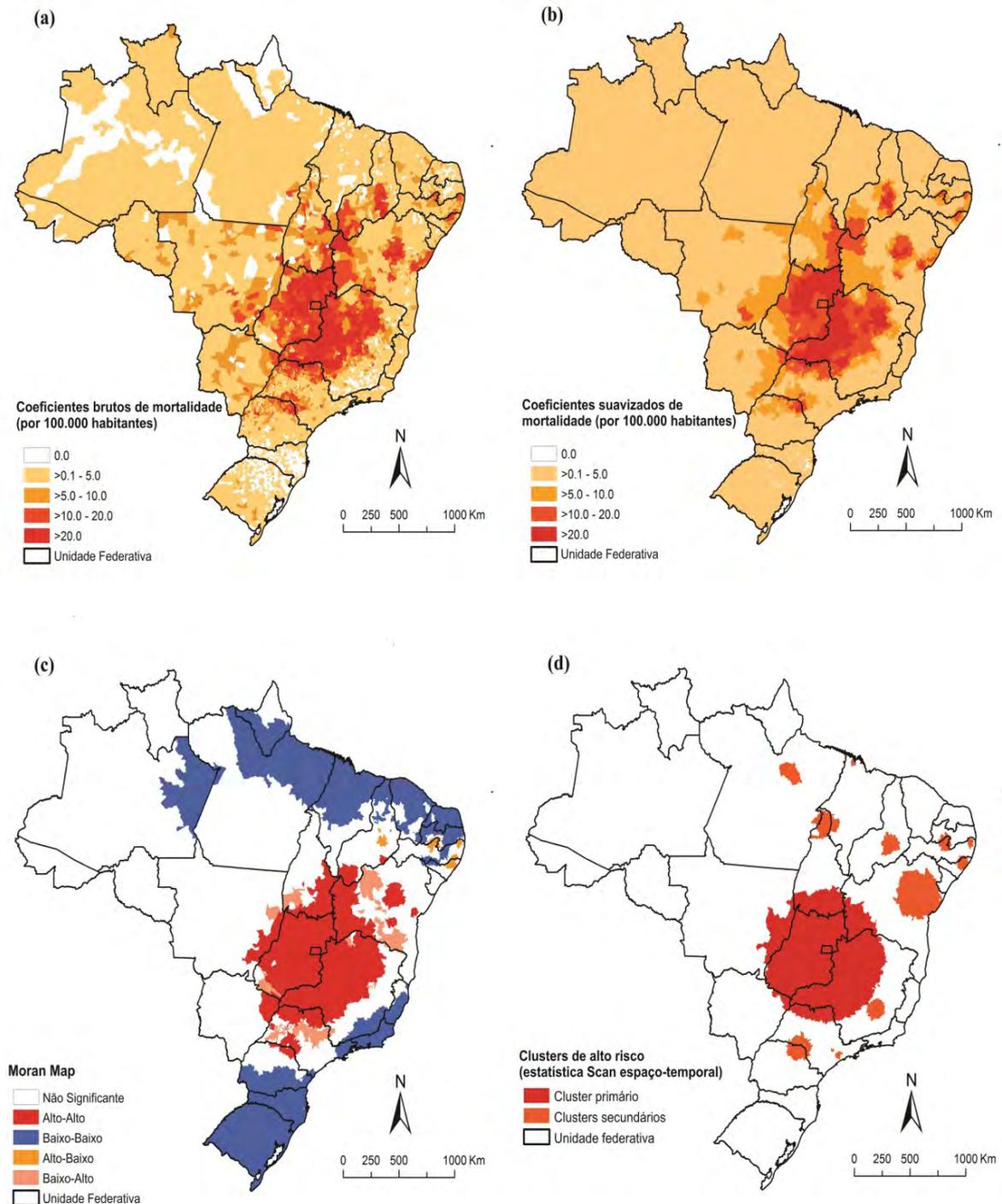


Tabela 10. Distribuição dos *clusters* espaço-temporais significativos dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs verificado por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.

<i>Cluster</i>	<i>Período</i>	<i>Número de municípios</i>	<i>Estados</i>	<i>Região</i>	<i>Raio (km)</i>	<i>Coefficiente de mortalidade<sup>a</sup></i>	<i>RR</i>	<i>P-valor</i>
1	2000-2005	689	Tocantins, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul	Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste	550,5	17,8	4,48	<0,001
2	2006-2011	173	Bahia	Nordeste	206,5	9,1	2,02	<0,001
3	2000-2005	99	São Paulo e Paraná	Sudeste e Sul	106,2	12,3	2,70	<0,001
4	2000-2005	42	Alagoas e Pernambuco	Nordeste	57,9	11,5	2,52	<0,001
5	2006-2011	22	Pernambuco	Nordeste	36,5	12,3	2,69	<0,001
6	2006-2011	24	Piauí	Nordeste	83,3	27,3	5,97	<0,001
7	2001-2006	71	Minas Gerais	Sudeste	80,3	6,4	1,40	<0,001
8	2004-2009	32	Paraíba e Pernambuco	Nordeste	62,2	10,3	2,25	<0,001
9	2000-2005	1	São Paulo	Sudeste	0,0	14,1	3,07	<0,001
10	2007-2010	36	Pará, Maranhão e Tocantins	Norte e Nordeste	102,7	8,2	1,80	<0,001
11	2000-2005	14	São Paulo	Sudeste	28,7	5,1	1,11	<0,001
12	2005-2005	1	Maranhão	Nordeste	0,0	40,2	8,77	0,005
13	2004-2004	1	Paraná	Norte	0,0	33,5	7,32	0,037

RR: risco relativo para o *cluster* em comparação com o resto do País.

<sup>a</sup>Coefficientes de mortalidade relacionados às DTNs (por 100.000 habitantes) durante o período do *cluster*.

### Óbitos relacionados às DTNs excluindo a doença de Chagas

Como os dados mostraram que 72% dos óbitos relacionados às DTNs foram associados com a doença de Chagas (Tabela 6), foi realizada uma análise independente excluindo os óbitos registrados como doença de Chagas para destacar a dinâmica espacial das outras DTNs (Figura 9-A a D; Tabela 11).

Observou-se uma concentração de municípios com altos coeficientes de mortalidade ( $>2,0$  óbitos por 100.000 habitantes) abrangendo áreas importantes nas regiões Centro-Oeste, Norte, Nordeste e Sudeste (Figura 9-A e B). O índice de Moran global apresentou autocorrelação espacial positiva e altamente significativa (0,29;  $p<0,001$ ). No período de estudo, foram identificados *clusters* de municípios com altos coeficientes (Alto/Alto) localizados principalmente nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte (Figura 9-C). Observou-se importante *cluster* concêntrico abrangendo a maioria dos estados da região Centro-Oeste e o estado do Tocantins, estendendo-se para o sudeste do estado do Pará, a maior parte do estado do Maranhão, oeste e região central do estado do Piauí e oeste do estado do Ceará. Nas regiões Nordeste e Sudeste, foram identificados outros *clusters* de alto risco, com destaque para um *cluster* que abrange o litoral da região Nordeste, que se estende desde o leste do estado de Paraíba para o nordeste do estado da Bahia (Figura 9-C). *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de mortalidade (Baixo/Baixo) foram encontrados englobando quase toda a região Sul e o estado de São Paulo, se estendendo ao sul do estado de Minas Gerais e oeste do estado do Rio de Janeiro, bem como em áreas isoladas nos estados das regiões Norte e Nordeste (Figura 9-C).

Foram identificados 12 *clusters* espaço-temporais significativos de alto risco abrangendo áreas em todas as regiões do Brasil (Figura 9-D; Tabela 11). O *cluster* primário foi identificado entre 2001 e 2006, abrangendo 181 municípios dos estados da Paraíba, Pernambuco e Sergipe. O RR foi de 4,10 e o coeficiente de mortalidade foi 4,9 óbitos por 100,000 habitantes. *Clusters* secundários foram localizados abrangendo grandes áreas das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste. Os RRs dos *clusters* secundários variaram de 1,56 a 31,36 e os coeficientes de mortalidade de 1,9 a 40,1 óbitos por 100.000 habitantes (Figura 9-D; Tabela 11).

Figura 9 - Distribuição espacial dos óbitos relacionados às DTNs excluindo a doença de Chagas por município de residência, Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos (por 100.000 habitantes); (b) coeficientes suavizados (por 100.000 habitantes) por meio do método Bayesiano empírico local; (c) índice de Moran local – análise de autocorrelação local (Moran Map); (d) *clusters* de alto risco identificados por meio da estatística Scan espaço-tempo.

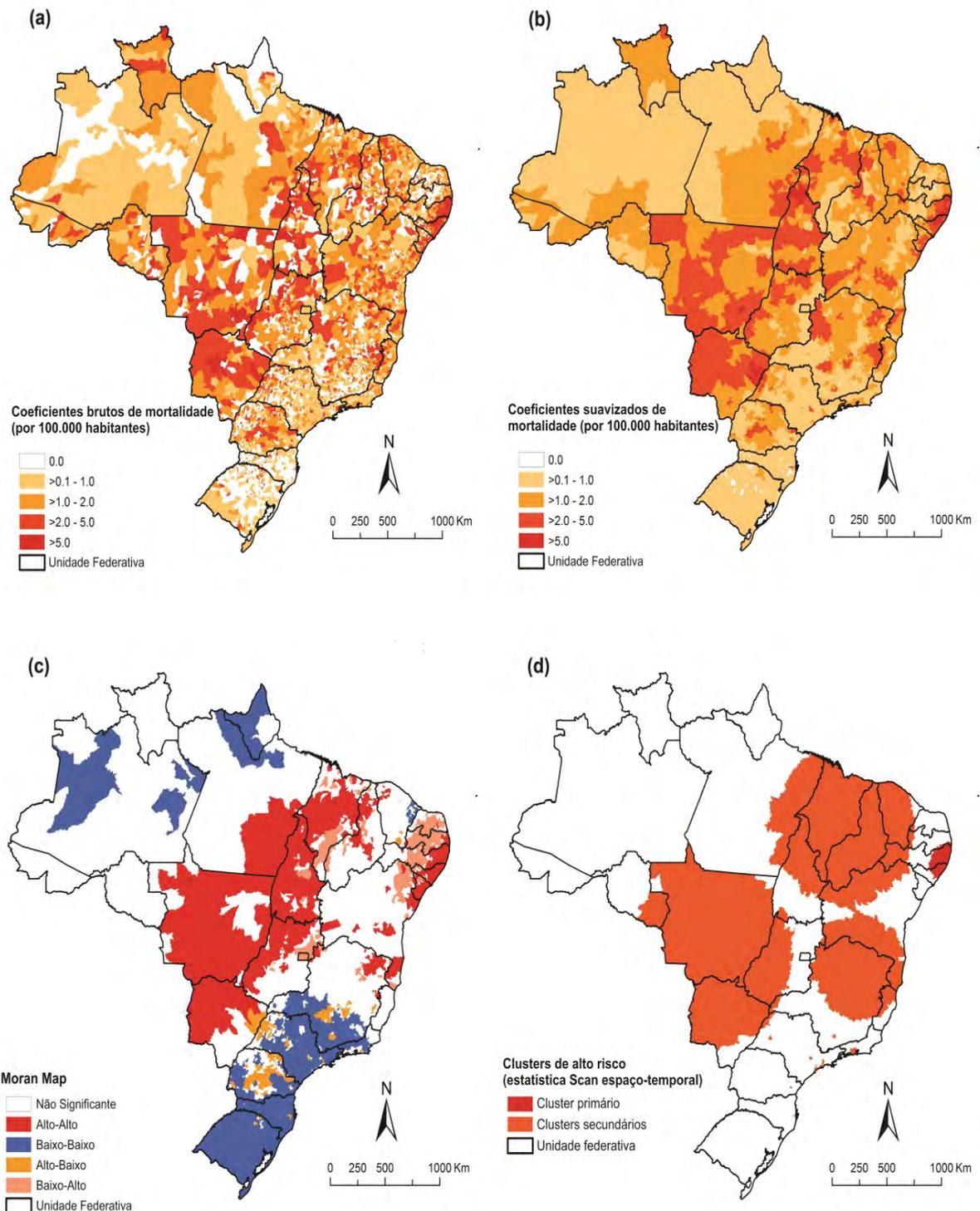


Tabela 11 - Distribuição dos *clusters* espaço-temporais significativos dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs sem a doença de Chagas, verificada por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.

<i>Cluster</i>	<i>Período</i>	<i>Número de municípios</i>	<i>Estado</i>	<i>Região</i>	<i>Raio (km)</i>	<i>Coefficiente de mortalidade<sup>a</sup></i>	<i>RR</i>	<i>P-valor</i>
1	2001-2006	181	Paraíba, Pernambuco e Sergipe	Nordeste	173,1	4,9	4,10	<0,001
2	2006-2011	884	Pará, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco e Bahia	Norte e Nordeste	681,9	2,0	1,66	<0,001
3	2007-2011	395	Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Goiás, Minas Gerais e São Paulo	Norte, Centro-Oeste e Sudeste	769,2	2,5	2,03	<0,001
4	2006-2011	596	Bahia, Goiás, Minas Gerais e Espírito Santo	Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste	432,8	1,9	1,56	<0,001
5	2000-2005	1	São Paulo	Sudeste	0,0	10,9	8,57	<0,001
6	2008-2008	11	Rio de Janeiro	Sudeste	34,4	3,3	2,63	<0,001
7	2010-2010	8	São Paulo	Sudeste	39,3	5,2	4,11	<0,001
8	2000-2004	1	Paraná	Sul	0,0	8,1	6,31	<0,001
9	2000-2004	1	Minas Gerais	Sudeste	0,0	7,8	6,06	<0,001
10	2001-2006	1	Santa Catarina	Sul	0,0	40,1	31,36	<0,001
11	2010-2010	4	São Paulo	Sudeste	11,8	20,9	16,31	0,002
12	2001-2004	1	São Paulo	Sudeste	0,0	3,5	2,72	0,005

RR: risco relativo para o *cluster* em comparação com o resto do País.

<sup>a</sup>Coefficientes de mortalidade relacionados às DTNs (por 100.000 habitantes) durante o período do *cluster*.

## 4.2 Discussão

Este estudo de base populacional nacional analisou sistematicamente os padrões epidemiológicos da mortalidade relacionada às DTNs no Brasil em um período de 12 anos, utilizando dados de mortalidade como causas múltiplas de morte. Observou-se uma diminuição significativa da mortalidade em nível nacional no período, com diferentes padrões entre as regiões brasileiras. A doença de Chagas teve a maior carga de mortalidade entre todas as DTNs. Os maiores coeficientes de mortalidade foram observados entre os indivíduos do sexo masculino, raça/cor preta, idosos e residentes na região Centro-Oeste. Os dados mostraram um padrão de heterogeneidade geográfica da mortalidade com a ocorrência de óbitos relacionados às DTNs persistindo em muitas regiões do País. Foram identificados *clusters* espaciais e espaço-temporais de alto risco da mortalidade relacionada às DTNs abrangendo várias áreas do Brasil. A ocorrência de diferentes DTNs se sobrepõe consideravelmente, o que pode ter implicações para o desenvolvimento de medidas integradas de controle.

Os resultados mostram claramente que as DTNs são importantes causas de morte para homens e mulheres. Em geral, os coeficientes padronizados de mortalidade foram maiores entre os homens. Isso indica padrões específicos de exposição às doenças infecciosas, uma vez que a relação entre o sexo e o risco de infecção é condicionada por diversos fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais, que podem aumentar o risco de transmissão (MARTINS-MELO, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b; MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013). Em geral, atividades ocupacionais e socioeconômicas são variáveis mais úteis do que sexo em relação ao risco e vulnerabilidade às doenças infecciosas (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; MARTINS-MELO *et al.*, 2014b).

No Brasil, os coeficientes e riscos para óbitos relacionados às DTNs foram maiores entre as faixas etárias mais idosas. A mortalidade aumentou proporcionalmente com a idade, com um valor máximo em indivíduos acima de 70 anos de idade. Isso pode ser explicado principalmente pela cronicidade das principais DTNs com elevado impacto de mortalidade no Brasil, como a doença de Chagas, esquistossomose e hanseníase, resultado da exposição a essas infecções no passado (SANTO, 2007; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a; 2014b; RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013). Chama-se a atenção para as comorbidades crônicas frequentes nesses grupos etários, como doenças cardiovasculares e neoplasias, que pode aumentar o risco de óbitos relacionados às DTNs (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). Ressalta-se que este grupo de risco deve ser monitorado

de forma intensiva no caso de suspeita clínica de alguma DTN e possíveis coinfeções com outras DTNs, e a presença de condições crônicas que aumentam o risco de complicações devem ser investigadas (MARTINS-MELO *et al.*, 2012c, 2014b; MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013). Apesar disso, a mortalidade relacionada às DTNs entre as populações adulta e idosa apresentaram declínio no período. Ressalta-se que, apesar de terem os menores coeficientes de mortalidade, as faixas etárias entre 5 e 15 anos de idade apresentaram tendências de aumento no período. Este padrão pode estar relacionado em parte ao aumento das formas graves e óbitos por dengue em crianças menores de 15 anos ocorridos no Brasil nos últimos anos, principalmente devido à circulação simultânea de diferentes sorotipos em muitas áreas do País (ROCHA; TAUIL, 2009; TEIXEIRA *et al.*, 2009).

Indivíduos da raça/cor preta apresentaram coeficientes de mortalidade mais elevados em comparação com a população branca. A diferença pode ser atribuída a fatores socioeconômicos, uma vez que a população negra possui uma proporção muito maior de pessoas com nível socioeconômico mais baixo e com menor acesso aos serviços de saúde, tornando-se mais vulneráveis às doenças negligenciadas e relacionadas à pobreza (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b; MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013). No entanto, um número importante de dados ignorados/em branco sobre raça/cor e o registro diferente desta variável nas bases de dados (no IBGE, essa variável é autorrelatada, enquanto no SIM, é registrada por profissionais de saúde) limita sua validade e a interpretação dessa informação deve ser realizada com cautela.

Observou-se uma importante heterogeneidade na mortalidade relacionada às DTNs entre as regiões brasileiras, com registro de óbitos em todos os 27 estados brasileiros. As diferenças regionais se devem à distribuição geográfica da prevalência humana, vetores e reservatórios, bem como as condições socioeconômicas e ambientais, migrações humanas, saneamento e acesso aos serviços de saúde, que favorecem a manutenção, transmissão e propagação da maioria das DTNs no País (HOTEZ, 2008; HOTEZ; FUJIWARA, 2014; MARTINS-MELO *et al.*, 2014b, 2015a). Os coeficientes mais elevados e o risco de óbitos relacionados às DTNs foram observados nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste, principalmente nos estados de Goiás, Distrito Federal e Minas Gerais. Este padrão é devido ao elevado impacto dos óbitos por doença de Chagas nessas regiões, que apresentaram importantes áreas endêmicas para a doença no passado (SILVEIRA; SILVA; PRATA, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b, 2014b). Destaca-se também o impacto de alta mortalidade por esquistossomose e leishmanioses na região Nordeste, hanseníase e dengue na região Centro-Oeste. Estas regiões tiveram os coeficientes mais elevados para essas doenças

em comparação com o nível nacional e as outras regiões. A região Sul, uma das regiões mais desenvolvidas socioeconomicamente no Brasil, apresentou os menores valores dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs no período (LINDOSO; LINDOSO, 2009).

No período, observou-se uma diminuição significativa dos coeficientes de padronizados de mortalidade no Brasil e na maioria das regiões. A tendência de queda ocorreu principalmente em importantes regiões endêmicas para diferentes DTNs, podendo ser atribuída em parte ao impacto das medidas dos programas de controle aplicadas para algumas DTNs nas últimas décadas (AMARAL *et al.*, 2006; OSTERMAYER *et al.*, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a). Para a doença de Chagas, principal causa de morte entre as DTNs, com a implementação de vigilância entomológica sistemática e triagem de doadores de sangue, o controle da transmissão vetorial e por transfusão sanguínea foi alcançado nas regiões mais endêmicas, com conseqüente redução do número de casos novos e óbitos nos últimos anos (RAMOS JÚNIOR *et al.*, 2010; OSTERMAYER *et al.*, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2012b, 2014a, 2014c). No entanto, nas regiões Norte e Nordeste, onde a ocorrência é conhecida ser relativamente baixa, os coeficientes de mortalidade teve aumento ou permaneceu estável ao longo dos anos. Isso pode ser explicado em parte pelo baixo impacto sobre a dinâmica de transmissão causada pela eliminação da transmissão da doença de Chagas por seu principal vetor, o *Triatoma infestans*, uma vez que este não era frequente nas regiões Norte e Nordeste (SILVEIRA, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2012b, 2012d; NÓBREGA; ARAÚJO; VASCONCELOS, 2014). Vetores considerados secundários como o *Triatoma brasiliensis* e *Triatoma pseudomaculata* parecem ter um papel importante na manutenção da transmissão da doença na região Nordeste e novos casos por transmissão oral têm sido frequentemente relatados principalmente na região Amazônica (MARTINS-MELO *et al.*, 2012d).

Para a esquistossomose, devido ao impacto das medidas do programa de controle implementado nas últimas décadas, baseadas principalmente no tratamento em larga escala de populações em risco nas áreas endêmicas, a prevalência, internações hospitalares e mortalidade pela doença foram reduzidas no Brasil e nas regiões endêmicas importantes (AMARAL *et al.*, 2006; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). Ressalta-se que outros fatores não relacionados aos programas específicos de controle podem ter contribuído para o declínio da mortalidade para algumas DTNs no Brasil, como melhorias gerais nas condições socioeconômicas e sanitárias, migração humana, aumento da urbanização e melhoria do acesso aos serviços de saúde (MARTINS-MELO *et al.*, 2014b).

Houve uma clara sobreposição da mortalidade relacionada às DTNs mais comuns. A distribuição geográfica foi heterogênea, com a ocorrência de óbitos concentrados em algumas regiões do Brasil. Independentemente da abordagem estatística espacial utilizada, foram identificados *clusters* espaciais e espaço-temporais de alto risco para os óbitos relacionados às DTNs abrangendo áreas em todas as regiões brasileiras. Os principais *clusters* foram localizados principalmente em áreas de alta endemicidade e transmissão vetorial para doença de Chagas no passado (SILVEIRA, 2011; SILVEIRA; SILVA; PRATA, 2011). Além disso, após a exclusão de óbitos relacionados à doença de Chagas, destacou-se a presença de *clusters* com alta mortalidade localizados principalmente em áreas de alta endemicidade para importantes DTNs, como a esquistossomose na costa leste da região Nordeste, a leishmaniose visceral nas regiões Norte e Nordeste e a hanseníase e dengue na região Centro-Oeste (PENNA, 2009; MARTINS-MELO *et al.*, 2014a, 2014b, 2015a, 2015b).

A concentração observada de municípios com óbitos por cinco ou mais DTNs simultâneas em diversas áreas no Brasil mostra a interação mútua dessas doenças e chama a atenção para um controle integrado multisetorial e interdisciplinar. A distribuição geográfica está relacionada a aspectos comuns da maioria das DTNs, como a presença natural de vetores e/ou reservatórios associados a cada doença, bem como as baixas condições de vida, saneamento inadequado e deficiências na organização dos serviços de saúde, que influenciam a ocorrência de casos e óbitos por essas doenças (BRASIL, 2012; MARTINS-MELO *et al.*, 2014a). Assim, reafirma-se que a concentração das intervenções em áreas de alto risco pode ser uma estratégia eficaz para o controle e vigilância dessas doenças, não apenas reduzindo os custos operacionais, mas também contribuindo para a sustentabilidade dos programas de controle das DTNs (MARTINS-MELO *et al.*, 2012b, 2014a).

Em consonância com as iniciativas em curso da OMS (WHO, 2010b, 2012b, 2013), o Brasil lançou um plano integrado de ações estratégicas (2012-2015) para eliminar a hanseníase, filariose linfática, esquistossomose e oncocercose como problemas de saúde pública, o tracoma como uma importante causa de cegueira, e controle mais efetivo para helmintíases transmitidas pelo solo (BRASIL, 2012). Este plano é inserido em um dos eixos do Plano Brasil Sem Miséria do governo federal, com a proposta de reduzir a carga das doenças em eliminação por meio da priorização da estratégia de busca ativa e disponibilização oportuna de tratamento aos grupos populacionais mais vulneráveis (BRASIL, 2012). No entanto, para um controle eficaz e sustentável das DTNs, medidas específicas de controle devem ser desenvolvidas em conjunto com outras ações intersetoriais integradas, como a expansão da rede de saneamento e estratégias de educação em saúde, melhorias sociais e de

acesso, qualidade e efetividade das ações e serviços de saúde, especialmente em áreas pobres onde é mais comum a presença dessas doenças. Além disso, deve-se dar uma maior prioridade para o desenvolvimento de pesquisas e expansão e melhoria das tecnologias de saúde (medicamentos, vacinas, diagnósticos e métodos de controle) para as DTNs, bem como uma maior prioridade política nos diferentes níveis de gestão da saúde, com o fortalecimento da gestão descentralizada, tanto financeiramente e tecnicamente para os governos estaduais e municipais, para a capacidade de estruturação para intervenções de vigilância, controle e prevenção de casos e óbitos por DTNs nas áreas endêmicas (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a; HOTEZ; FUJIWARA, 2014; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014).

Este estudo tem algumas limitações. A utilização de dados secundários de mortalidade podem apresentar inconsistências na quantidade e qualidade das informações. Os óbitos podem estar subnotificados, apesar do progresso alcançado em termos de cobertura do SIM e qualidade da informação sobre causas de morte nos últimos anos (SANTO, 2007; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b). A cobertura (proporção de óbitos informados e estimados) apresenta variações entre as regiões do país, principalmente nas regiões Norte e Nordeste (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b). A cobertura do SIM em 2011 foi de 94,2% no Brasil, variando de 85,9% na região Norte e 98,5% na região Sul (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/a1801b.htm>). A proporção de óbitos por causas mal definidas, um importante indicador de qualidade dos dados de mortalidade, também é distribuído de forma desigual entre as regiões, variando de 11,0% na região Norte e 4,4% na região Centro-Oeste em 2011 (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c05.def>). O crescimento no número de óbitos também pode estar relacionado ao aumento da cobertura e melhorias de registros de óbitos do SIM, bem como pela melhoria do acesso aos serviços de saúde (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a). A interpretação dos dados de tendências e diferenças regionais devem considerar estas circunstâncias.

Deficiências na qualidade do preenchimento da DO e o estabelecimento das causas de morte também foram verificadas. As causas básicas de morte podem ter sido codificadas como uma complicação ou agravamento associada a alguma DTN (por exemplo: hemorragia gastrointestinal, hipertensão portal e varizes de esôfago para esquistossomose e insuficiência cardíaca para doença de Chagas) (MARTINS-MELO *et al.*, 2012d, 2014b; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). Nesse estudo, para minimizar este problema e identificar todos as DOs em que as DTNs foram mencionadas, foram coletadas informações com base em causas múltiplas de morte, ou seja, a menção de alguma DTN em qualquer parte da DO e não apenas como causa básica. Os dados mostraram que o número de óbitos

relacionados às DTNs aumentou em cerca de 24% quando as causas múltiplas de morte foram consideradas, em comparação com a causa básica de morte. De fato, com a inclusão de óbitos por DTNs como causa associada, houve um ganho considerável de informações de doenças que raramente são caracterizadas como causas básicas e, conseqüentemente, não aparecem como uma causa comum de morte em estatísticas de mortalidade usando apenas a causa básica (como hanseníase, filariose, tracoma, etc.).

Além disso, o registro de mortes por doenças não endêmicas no Brasil (por exemplo, Tripanossomíase Humana Africana) podem ser devido a erros de codificação ou digitação dos códigos no banco de dados, em vez de casos importados. Apesar dessas limitações, consideramos que os resultados deste estudo são altamente representativos, uma vez que todas as DOs no período de 2000 a 2011 (mais de 12 milhões de óbitos) foram incluídas em um País de dimensões continentais.

### **4.3 Conclusões**

As DTNs continuam sendo importantes causas de morte e um problema de saúde pública no Brasil. A doença de Chagas foi responsável pelo maior número de óbitos relacionados às DTNs. Apesar da diminuição da mortalidade em todo o País durante o período de estudo, os dados de mortalidade apresentaram diferenças regionais marcantes, com tendência crescente nas regiões mais desfavorecidas socioeconomicamente do País, como as regiões Norte e Nordeste. A sobreposição geográfica e os *clusters* de alto risco para a mortalidade relacionada às DTNs identificadas neste estudo chama atenção para a implementação de medidas integradas de controle que devem ser priorizadas nas áreas geográficas com maior carga de morbidade e mortalidade.

## **5 EIXO TEMÁTICO 2: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil, 2000-2011**

### **5.1 Resultados**

Entre 2000 e 2011, a esquistossomose foi mencionada em 8.756 óbitos (mortalidade proporcional: 0,070%), 6.319 (72,2%) como uma causa básica e 2.437 (27,8%) como causa associada. O número médio de óbitos relacionados à esquistossomose foi de 729,7 por ano (IC 95%: 699,9-759,4), variando de 629 em 2003 e 792 em 2001. O coeficiente médio bruto de mortalidade no período foi de 0,39 óbitos por 100.000 habitantes (IC 95%: 0,37-0,42) e o coeficiente padronizado foi de 0,49 óbitos por 100.000 habitantes (IC 95%: 0,46-0,52). O aumento relativo do coeficiente de mortalidade após a inclusão das causas associadas de morte foi de 40,0% (0,49 versus 0,35 óbitos/100.000 habitantes como causa básica de morte).

#### **5.1.1 Características epidemiológicas**

As características sociodemográficas predominantes dos óbitos relacionados à esquistossomose foram: sexo masculino (54,4% [4.767/8.755]), raça/cor parda (51,4% [3.941/7.671]), estado civil casado (48,9% [3.877/7.931]), faixa etária  $\geq 70$  anos (32,0% [2976/8726]; média: 61,1; DP:  $\pm 16,3$ ; mediana: 62,7) e residência na região Nordeste (64,6% [5.651/8.756]). O estado de Pernambuco teve a maior proporção de óbitos (35,2% [3.085/8.756]). Apesar da maioria ser residente em municípios do interior (71,5% [6.257/8.756]), o local de ocorrência dos óbitos foi principalmente em hospitais (82,7% [7.233/8.743]) e nas capitais brasileiras (55,7% [4.880/8.756]).

O coeficiente médio de mortalidade foi maior no sexo masculino (0,53 óbitos/100.000 habitantes) (Tabela 12). A região Nordeste (1,19 óbitos/100.000 habitantes) e Sudeste (0,34 óbitos/100.000 habitantes) apresentaram os coeficientes mais altos quando comparado com a região Norte (Tabela 12). Os maiores coeficientes médios padronizados por estado de residência foi verificado em Alagoas (4,60 óbitos/100.000 habitantes), Pernambuco (3,74 óbitos/100.000 habitantes) e Sergipe (1,29 óbitos/100.000 habitantes) (Figura 10; Tabela 13). A mortalidade proporcional foi maior na região Nordeste (0,18%), especialmente nos estados de Alagoas (0,60%), Pernambuco (0,48%) e Sergipe (0,18%).

Os maiores coeficientes de mortalidade específicos por idade foram encontrados nas faixas etárias mais avançadas, especialmente a partir dos 50 anos de idade, com valor máximo na faixa etária de  $\geq 70$  anos (3,41 óbitos/100.000 habitantes). RRs foram significativamente maiores em todas as faixas etárias quando comparado com a faixa etária de  $< 15$  anos, especialmente em grupos etários mais velhos (Tabela 12). Indivíduos com raça/cor parda tiveram um maior coeficiente de mortalidade quando comparado com a raça/cor branca (Tabela 12).

Tabela 12 - Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) estratificada por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.

Variáveis	Óbitos		Coeficientes de mortalidade (por 100.000 habitantes) <sup>a,b</sup> (IC 95%)	Risco relativo <sup>c</sup>	IC 95%	P-valor
	n	%				
<b>Total de óbitos relacionados à esquistossomose</b>	<b>8.756</b>	<b>100,0</b>	<b>0,49 (0,46-0,52)</b>			
<b>Sexo<sup>d</sup></b>						
Masculino	4.767	54,4	0,53 (0,49-0,58)	1,23	1,07-1,43	0,005
Feminino	3.988	45,6	0,44 (0,40-0,49)	1,00		
<b>Faixa etária (anos)<sup>d</sup></b>						
<15	38	0,4	0,01 (0,00-0,02)	1,00		
15-29	332	3,8	0,05 (0,04-0,09)	9,15	2,86-29,25	<0,001
30-39	579	6,6	0,17 (0,13-0,23)	30,24	9,71-94,22	<0,001
40-49	1.092	12,5	0,43 (0,35-0,53)	75,11	24,51-230,16	<0,001
50-59	1.791	20,5	1,10 (0,93-1,29)	190,79	62,72-580,35	<0,001
60-69	2.100	24,1	1,98 (1,71-2,29)	343,63	113,16-1.043,47	<0,001
≥70	2.796	32,0	3,41 (3,00-3,87)	591,55	195,29-1.791,91	<0,001
<b>Raça/cor<sup>d</sup></b>						
Parda	3.941	51,4	0,44 (0,40-0,50)	1,56	1,33-1,84	<0,001
Branca	3.122	40,7	0,29 (0,25-0,32)	1,00		

Preta	572	7,5	0,38 (0,28-0,50)	1,33	0,98-1,81	0,067
Indígena	10	0,1	0,11 (0,02-0,69)	0,40	0,05-3,42	0,383
Amarela	26	0,3	0,15 (0,04-0,53)	0,53	0,14-2,03	0,350
<b>Região de residência<sup>d</sup></b>						
Norte	49	0,6	0,05 (0,02-0,10)	1,00		
Nordeste	5.651	64,6	1,19 (1,10-1,29)	33,43	12,61-88,58	<0,001
Sudeste	2.862	32,7	0,34 (0,30-0,38)	10,99	4,13-29,25	<0,001
Centro-Oeste	130	1,5	0,12 (0,08-0,20)	3,00	0,96-9,37	0,053
Sul	64	0,7	0,02 (0,01-0,05)	0,72	0,20-2,60	0,609

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Coefficientes médios de mortalidade calculados utilizando a média do número de óbitos relacionados à esquistossomose como numerador e o tamanho da população no meio do período (2005.5) como denominador. Os dados populacionais sobre raça/cor foram provenientes dos Censos de 2000 e 2010. O tamanho da população de indivíduos por raça/cor no período foi calculada como a média da população por raça/cor dos Censos de 2000 e 2010.

<sup>b</sup>Coefficientes brutos (faixa etária e raça/cor) e padronizados por idade (sexo e região de residência) (população brasileira do Censo 2010).

<sup>c</sup>Riscos relativos calculados para coeficientes brutos

<sup>d</sup>Dados não disponíveis em todos os casos (sexo: 1, faixa etária: 28 e raça/cor: 1.085).

Figura 10 - Distribuição espacial dos coeficientes médios padronizados de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.

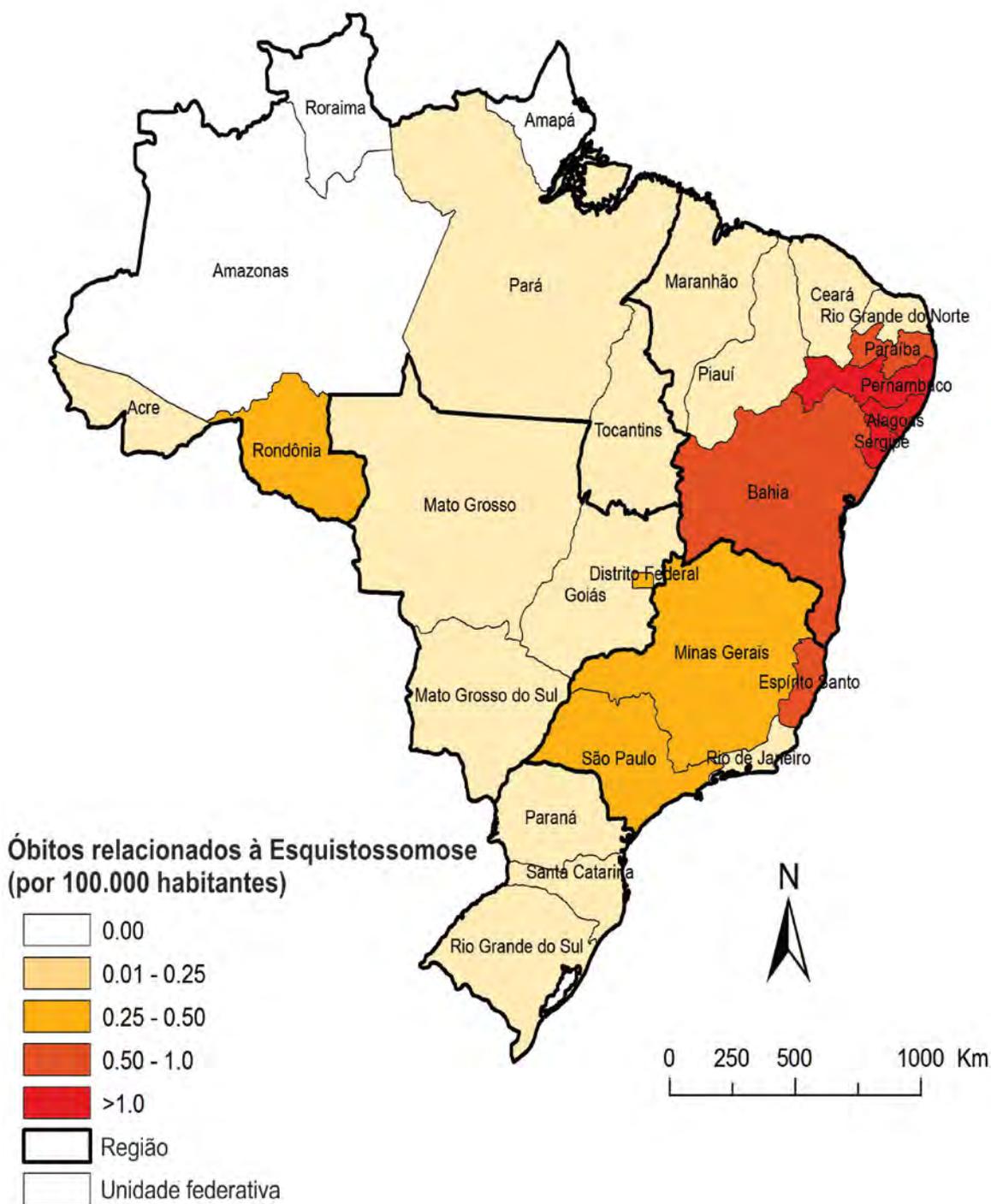


Tabela 13 - Coeficientes médios de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.

Região	Estado	Número de óbitos		Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficientes padronizados (IC 95%) <sup>a,b</sup>
		n	%		
Norte	Rondônia	25	0,29	0,13 (0,04-0,48)	0,25 (0,10-0,65)
	Acre	1	0,01	0,01 (0,00-0,59)	0,02 (0,00-0,61)
	Amazonas	0	0,00	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
	Roraima	0	0,00	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
	Pará	17	0,19	0,02 (0,00-0,09)	0,04 (0,01-0,12)
	Amapá	0	0,00	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
	Tocantins	6	0,07	0,04 (0,00-0,36)	0,06 (0,01-0,40)
Nordeste	Maranhão	84	0,96	0,11 (0,06-0,24)	0,17 (0,09-0,31)
	Piauí	9	0,10	0,02 (0,00-0,17)	0,03 (0,01-0,19)
	Ceará	80	0,91	0,08 (0,04-0,17)	0,10 (0,05-0,20)
	Rio Grande do Norte	60	0,69	0,17 (0,07-0,39)	0,20 (0,09-0,43)
	Paraíba	199	2,27	0,46 (0,29-0,74)	0,51 (0,32-0,80)
	Pernambuco	3.085	35,23	3,04 (2,69-3,43)	3,74 (3,35-4,17)
	Alagoas	1.159	13,24	3,18 (2,61-3,89)	4,60 (3,90-5,43)
	Sergipe	217	2,48	0,91 (0,58-1,44)	1,29 (0,88-1,90)
Sudeste	Bahia	758	8,66	0,46 (0,36-0,58)	0,59 (0,48-0,73)
	Minas Gerais	989	11,30	0,43 (0,34-0,53)	0,50 (0,41-0,61)
	Espirito Santo	167	1,91	0,40 (0,24-0,68)	0,52 (0,33-0,82)

	Rio de Janeiro	255	2,91	0,14 (0,09-0,21)	0,14 (0,09-0,21)
	São Paulo	1.451	16,57	0,30 (0,25-0,35)	0,34 (0,29-0,40)
Sul	Paraná	56	0,64	0,05 (0,02-0,11)	0,06 (0,03-0,12)
	Santa Catarina	5	0,06	0,01 (0,00-0,08)	0,01 (0,00-0,08)
	Rio Grande do Sul	3	0,03	<0,01 (0,00-0,04)	<0,01 (0,00-0,04)
Centro-Oeste	Mato Grosso do Sul	10	0,11	0,04 (0,01-0,24)	0,05 (0,01-0,26)
	Mato Grosso	29	0,33	0,09 (0,03-0,28)	0,16 (0,06-0,38)
	Goiás	36	0,41	0,05 (0,02-0,16)	0,07 (0,03-0,19)
	Distrito Federal	55	0,63	0,19 (0,08-0,47)	0,32 (0,16-0,64)
<b>Total Brasil</b>		<b>8.756</b>	<b>100,00</b>	<b>0,39 (0,37-0,42)</b>	<b>0,49 (0,46-0,52)</b>

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Coeficientes brutos e padronizados de mortalidade (óbitos por 100.000 habitantes).

<sup>b</sup>Coeficientes padronizados utilizando como padrão a população brasileira do Censo 2010.

### 5.1.2 Tendências temporais

Os coeficientes padronizados de mortalidade (APC: -2,8%; IC 95%: -4,1 a -1,3) (Figura 11; Tabela 14) e a mortalidade proporcional (APC: -1,4%; IC 95%: -2,6 a -0,1) (Figura 12, Tabela 14) apresentaram tendências de diminuição significativa em nível nacional durante o período, com diferentes padrões entre as regiões. Houve uma diminuição significativa dos coeficientes de mortalidade nas regiões Nordeste (APC: -2,5%; IC 95%: -4,2 a -0,8), Sudeste (APC: -2,2%; IC 95%: -3,6 a -0,9) e Centro-Oeste (APC: -7,9%; IC 95%: -11,3 a -4,3), enquanto as regiões Norte e Sul se mantiveram estável ao longo do período (Figura 11; Tabela 14). A mortalidade proporcional apresentou diminuição significativa nas regiões Nordeste (APC: -1,7%; IC 95%: -3,3 a -0,1) e Centro-Oeste (APC: -6,6%; IC 95%: -10,7 a -2,3), enquanto as regiões Norte, Sudeste e Sul se mantiveram estável (Figura 11; Tabela 14).

Tanto o sexo masculino (APC: -3,5%; IC 95%: -5,2 a -1,8) como o feminino (APC: -1,8%; IC 95%: -3,1 a -0,5) apresentaram diminuição significativa da mortalidade no período (Tabela 14). A maioria das faixas etárias apresentou diminuição significativa (Tabela 13). A queda mais acentuada foi observada nos grupos etários mais jovens: 0-14 anos (APC: -11,6%; IC 95%: -18,3 a -4,4) e 15-29 anos (APC: -10,1%; IC 95%: -13,6 a -6,4) (Tabela 14).

Figura 11 - Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.

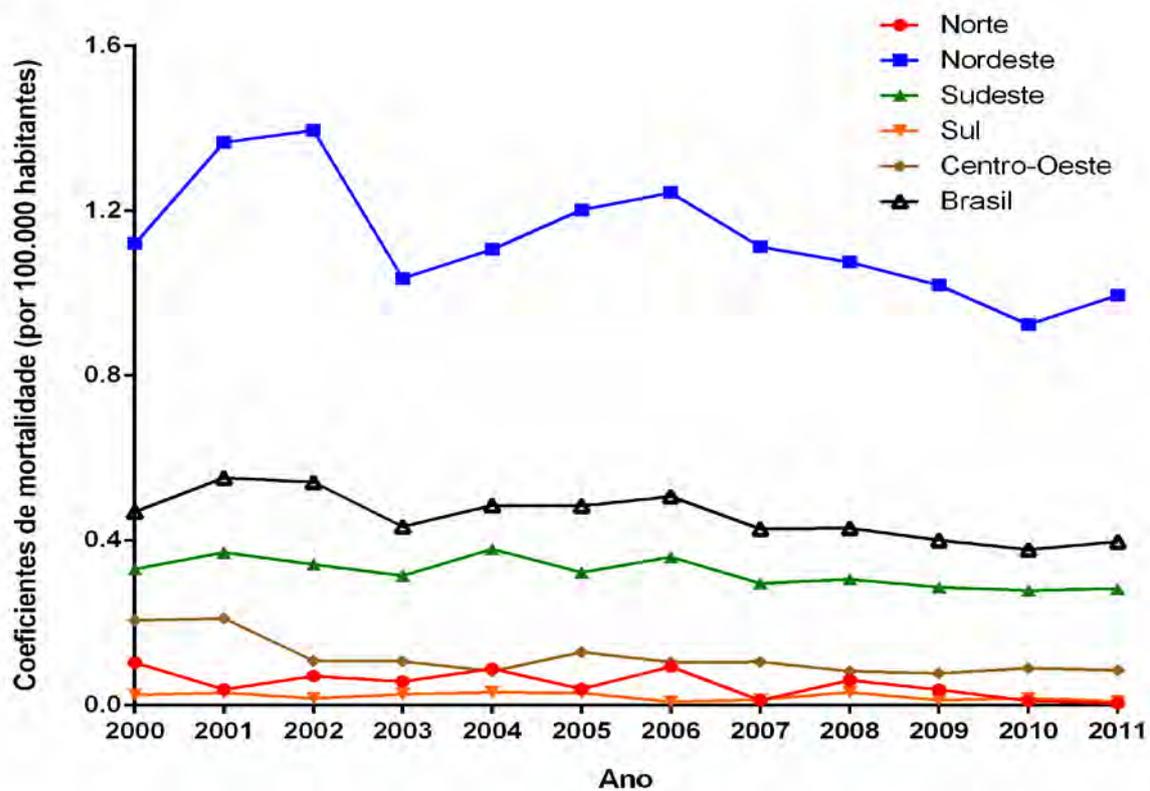


Figura 12 - Tendência da mortalidade proporcional relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.

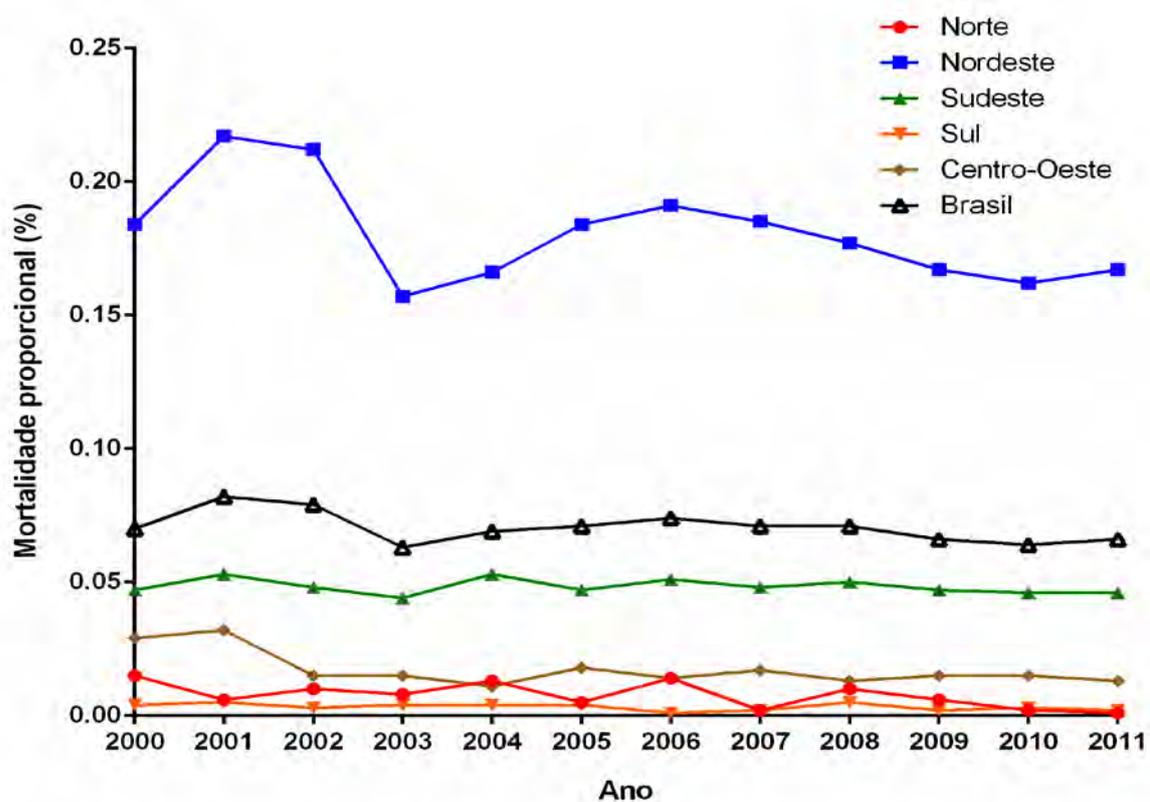


Tabela 14 - Análise da regressão joinpoint dos indicadores de mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil, 2000-2011.

Indicador/variável	Período		Indicadores de mortalidade		APC	IC 95%	P-valor
	Início	Final	Início	Final			
<b>Coefficientes de mortalidade (por 100.000 habitantes)</b>							
<i>Sexo</i>							
Masculino	2000	2011	0,535	0,411	-3,5*	-5,2 a -2,8	0,001
Feminino	2000	2011	0,407	0,384	-1,8*	-3,1 a -0,5	0,010
<i>Faixa etária (anos)</i>							
<15	2000	2011	0,010	0,004	-11,6*	-18,3 a -4,4	0,005
15-29	2000	2011	0,075	0,031	-10,1*	-13,6 a -6,4	<0,001
30-39	2000	2011	0,249	0,130	-6,3*	-9,7 a -2,7	0,003
40-49	2000	2011	0,555	0,279	-7,4*	-9,4 a -5,4	<0,001
50-59	2000	2011	1,063	0,797	-3,3*	-5,9 a -0,7	0,018
60-69	2000	2011	1,907	1,731	-2,2*	-3,9 a -0,6	0,014
≥70	2000	2011	2,487	3,127	0,3	-1,7 a 2,4	0,741
<i>Região de residência</i>							
Brasil	2000	2011	0,470	0,397	-2,8*	-4,2 a -2,4	0,001
Norte	2000	2011	0,104	0,005	-8,7	-18,5 a 2,3	0,103
Nordeste	2000	2011	1,120	0,995	-2,5*	-4,2 a -0,8	0,009
Sudeste	2000	2011	0,331	0,283	-2,2*	-2,6 a -0,9	0,005
Sul	2000	2011	0,025	0,010	-5,4	-12,0 a 1,6	0,114
Centro-Oeste	2000	2011	0,206	0,085	-7,9*	-11,3 a -4,3	0,001

**Mortalidade proporcional (%)*****Região de residência***

Brasil	2000	2011	0,070	0,066	-1,4*	-2,6 a -0,1	0,038
Norte	2000	2011	0,015	0,001	-1,3	-17,6 a 4,3	0,184
Nordeste	2000	2011	0,184	0,167	-1,7*	-3,3 a -0,1	0,042
Sudeste	2000	2011	0,047	0,046	0,5	-1,6 a 0,6	0,341
Sul	2000	2011	0,004	0,002	-4,1	-10,8 a 3,0	0,222
Centro-Oeste	2000	2011	0,029	0,013	-6,6*	-10,7 a -2,3	0,007

---

APC: variação percentual anual; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

\*Significativamente diferente 0 (p < 0.05).

### 5.1.3 Distribuição espacial

Cerca de 22% (1.225/5.565) dos municípios brasileiros em 24 estados registraram pelo menos um óbito relacionado à esquistossomose. A Figura 13-A e B apresenta a distribuição espacial dos coeficientes brutos e suavizados de mortalidade (por 100.000 habitantes), respectivamente. Os coeficientes de mortalidade entre os municípios variaram de 0 a 20,95 óbitos/100.000 habitantes. Em geral, os mapas mostram uma concentração de municípios e/ou grupos de municípios com coeficientes de mortalidade mais elevados (>1,0 óbitos/100.000 habitantes) ao longo da costa leste da região Nordeste, estendendo-se para o interior da Bahia, Minas Gerais e Espírito Santo (Figura 13-A e B).

### 5.1.4 Análise de *cluster* espacial e espaço-temporal

O índice de Moran global para o período apresentou autocorrelação espacial positiva e significativa (0.32;  $p < 0,001$ ). A Figura 14-A apresenta os *clusters* de municípios identificados de acordo com o índice de Moran local para os coeficientes de mortalidade. Foram identificados *clusters* de alto risco para mortalidade (Alto/Alto), correspondendo principalmente aos grupos de municípios com altos coeficientes mostrados nos mapas descritivos. Foi identificado um importante *cluster* de alto risco abrangendo uma importante área geográfica na costa leste da região Nordeste, estendendo-se do Rio Grande do Norte, englobando áreas dos estados da Paraíba e Pernambuco, quase todos os municípios dos estados de Alagoas e Sergipe, leste, centro-norte e sul do estado da Bahia, até o norte do estado de Minas Gerais. Houve outros *clusters* menores de alto risco no centro-norte e leste do estado de Minas Gerais e no oeste do estado do Espírito Santo. *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de mortalidade (Baixo/Baixo) foram identificados na região Sul, abrangendo parte do estado de São Paulo, leste de Mato Grosso do Sul, sul de Goiás e sudoeste de Minas Gerais, bem como algumas áreas isoladas na região Nordeste (Figura 14-A).

Figura 13 - Distribuição espacial coeficientes médios de mortalidade relacionada à esquistossomose (por 100.000 habitantes) por município de residência no Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes brutos; (b) coeficientes suavizados por meio do método Bayesiano empírico local.

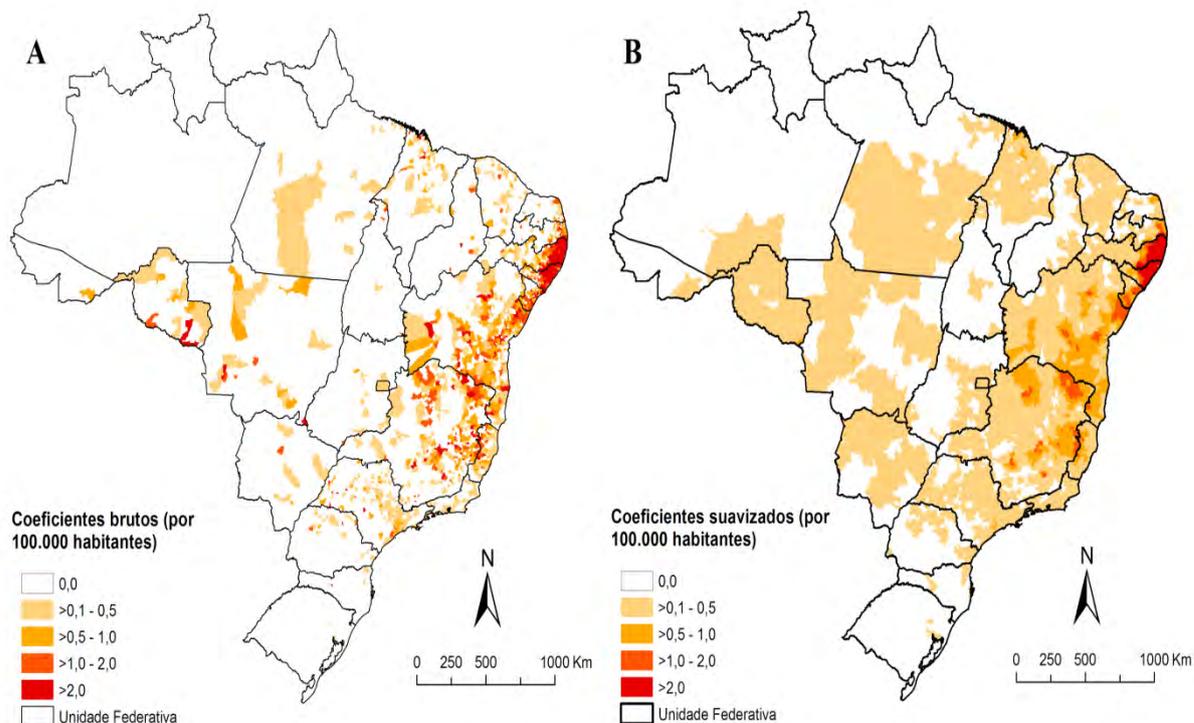
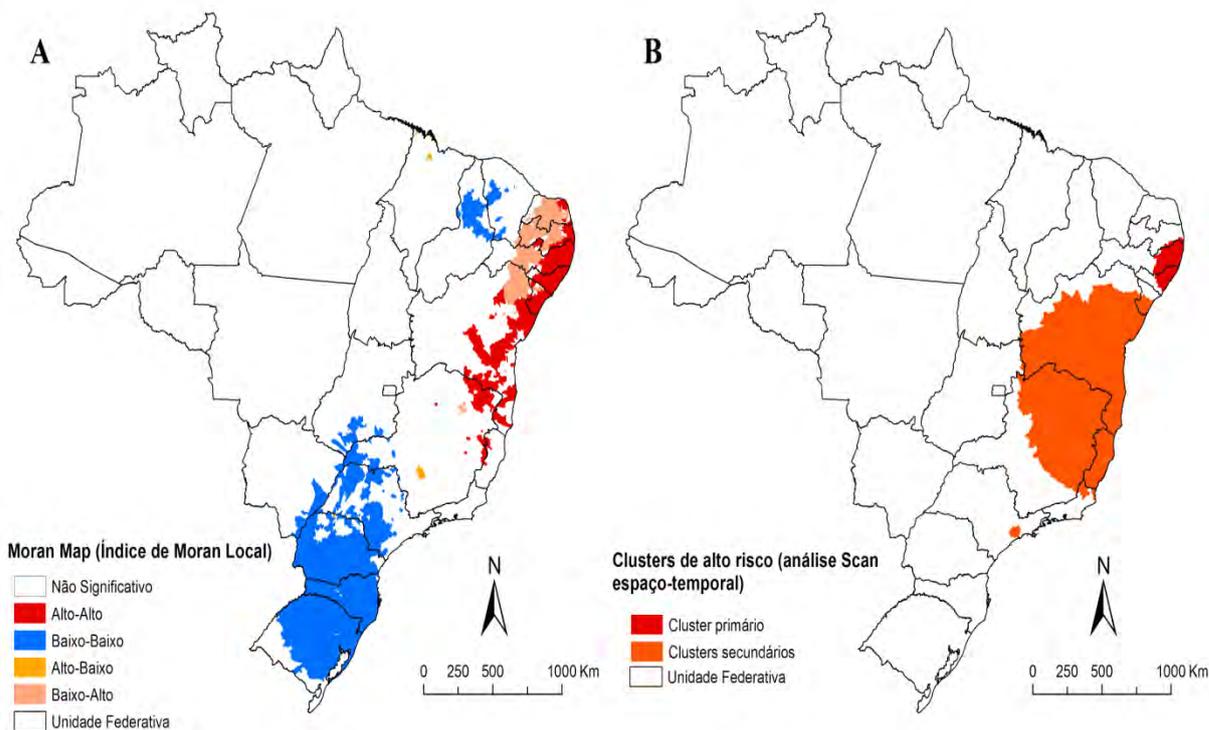


Figura 14 -. Análise de *cluster* espacial e espaço-temporal da mortalidade relacionada à esquistossomose por município de residência no Brasil, 2000-2011: (a) análise de autocorrelação espacial local (índice de Moran local); (b) análise de *clusters* pela estatística Scan espaço-tempo.



A estatística Scan espaço-tempo identificou três *clusters* espaço-temporais significativos de alto risco (Figura 14-B; Tabela 15). O *cluster* primário foi detectado no período de 2001 a 2006, incluindo um total de 191 municípios distribuídos nos estados da Paraíba, Pernambuco e Sergipe. O coeficiente de mortalidade deste *cluster* foi de 4,0 óbitos/100.000 habitantes e o RR foi 12,96. *Clusters* secundários foram localizados em áreas do Sudeste e Nordeste do Brasil. O segundo *cluster* mais importante foi detectado no período de 2006 a 2011, com um coeficiente de mortalidade de 0,6 óbitos/100.000 habitantes e RR de 1,67. Este *cluster* incluiu 996 municípios localizados no sul do estado de Sergipe, maior parte do estado da Bahia, centro-norte e leste do estado de Minas Gerais, todo o estado do Espírito Santo e norte do estado do Rio de Janeiro. Outro *cluster* secundário (2000-2005) foi localizado no leste do estado de São Paulo (Figura 14-B; Tabela 15).

Tabela 15 - *Clusters* espaço-temporais significativos de alto risco para mortalidade relacionada à esquistossomose verificado por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.

<i>Cluster</i>	<i>Período</i>	<i>Número de municípios</i>	<i>Estados</i>	<i>Região</i>	<i>Raio (km)</i>	<i>Coefficiente de mortalidade<sup>a</sup></i>	<i>RR</i>	<i>P-valor</i>
1	2001-2006	191	Paraíba, Pernambuco, Alagoas	Nordeste	179,3	4,0	12,96	<0,001
2	2006-2011	996	Sergipe, Bahia, Goiás, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo	Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste	688,8	0,6	1,69	<0,001
3	2000-2005	27	São Paulo	Sudeste	38,7	0,5	1,36	<0,001

RR: risco relativo para o *cluster* em comparação com o resto do País.

<sup>a</sup>Coefficiente médio de mortalidade (por 100.000 habitantes) durante o período do *cluster*.

## 5.2 Discussão

Este estudo de base populacional nacional analisou as tendências temporais e os padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil ao longo de um período de 12 anos. Os dados mostram uma diminuição da mortalidade em nível nacional, com diferentes padrões entre as regiões, sexo e faixas etárias. Independentemente da análise espacial utilizada, foram identificados *clusters* espaciais e espaço-temporais de alto risco para a mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil, localizados principalmente em áreas endêmicas para a doença, abrangendo uma área geográfica na costa leste da região Nordeste, estendendo-se para norte do estado de Minas Gerais. A utilização dos dados de mortalidade como causas múltiplas de morte, em contraste com o uso apenas como causa básica de morte, ocasionou o aumento consideravelmente dos indicadores de mortalidade e permitiu uma descrição mais próxima da realidade da mortalidade relacionada à esquistossomose no Brasil.

Semelhante a estudos anteriores, observou-se maiores coeficientes de mortalidade relacionada à esquistossomose no sexo masculino e nas faixas etárias mais avançadas de idade (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; FERREIRA; TABOSA, 2007; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). A maior mortalidade no sexo masculino está relacionada à maior prevalência da doença nesse grupo, indicando padrões específicos de exposição à doença. No entanto, a relação entre sexo e risco de infecção por esquistossomose é condicionada por diferentes hábitos de exposição (RESENDES; SOUZA-SANTOS;

BARBOSA, 2005; MELO *et al.*, 2011) e a associação entre sexo e infecção é muitas vezes contraditória e uma questão de debate (FERREIRA; TABOSA, 2007). Em geral, atividades ocupacionais e socioeconômicas são indicadores mais úteis de risco para infecção por esquistossomose do que sexo (COUTINHO *et al.*, 1997; RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005).

O maior risco para mortalidade observado em grupos etários mais velhos pode ser explicado pela natureza crônica da doença, com evolução para formas clínicas graves e ocorrência de comorbidades crônicas mais frequentes na população idosa, possivelmente aumentando o risco de mortalidade relacionada à esquistossomose (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005). De fato, considera-se que a maioria dos óbitos está relacionada aos casos que foram infectados no passado, considerando a média de idade dos óbitos e a história natural da doença (SILVA; CHIEFFI; CARRILHO, 2005; AMARAL *et al.*, 2006). Além disso, observou-se que a redução dos coeficientes de mortalidade no período foi mais evidente nos grupos etários mais jovens (<30 anos). Isso pode ser atribuído ao fato de que os programas de controle, baseados principalmente no diagnóstico dos portadores de *Schistosoma mansoni* por meio de inquéritos coproscópicos e tratamento específico, são focados geralmente em crianças e adolescentes (crianças em idade escolar) nas áreas endêmicas (SILVEIRA *et al.*, 1990; RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; FERREIRA; TABOSA, 2007). Além disso, foi registrado um número considerável de óbitos em adultos jovens, adolescentes e crianças. A ocorrência de mortes em grupos etários mais jovens torna necessário melhorar as ações específicas de controle da doença nas áreas com alta carga de transmissão (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014).

O maior coeficiente de mortalidade em pessoas com raça/cor parda em comparação com a população branca confirma a característica da esquistossomose como uma doença de importância social e com status de negligenciada no Brasil. De fato, a população negra é considerada mais vulnerável às doenças infecciosas e parasitárias no Brasil, considerando geralmente seu baixo padrão de vida e reduzido acesso aos serviços de saúde (MELO *et al.*, 2011).

Observaram-se diferenças regionais significativas da mortalidade no Brasil. Durante o período de estudo, o risco e o impacto da mortalidade relacionada à esquistossomose foi maior na região Nordeste, principalmente nos estados de Alagoas, Pernambuco e Sergipe, que são as principais áreas endêmicas da doença no País (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). A transmissão ocorre principalmente ao longo da costa leste e Zona da Mata na região Nordeste, atingindo áreas de vários estados das regiões

Nordeste e Sudeste (KATZ; PEIXOTO, 2000; COURA; AMARAL, 2004; RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005). Nessas áreas, há condições ecológicas e geográficas que favorecem a presença e proliferação do hospedeiro intermediário, além de baixos padrões de condições de vida e saneamento inadequado (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005). De fato, a relação entre os fatores socioeconômicos e ambientais, e distribuição de hospedeiros intermediários na transmissão e distribuição da esquistossomose foi verificada em estudos no Brasil e outros países endêmicos (BAVIA *et al.*, 1999; BROKER 2007; GUIMARÃES *et al.*, 2008; SCHUR *et al.*, 2013; SCHOLTE *et al.*, 2014). Assim, reforça-se a necessidade de intensificar as ações de controle em áreas de transmissão existentes e emergentes, com o objetivo de promover a eliminação de formas graves e óbitos pela doença (AMARAL *et al.*, 2006). Como as áreas endêmicas compartilham condições socioeconômicas semelhantes, a redução das formas graves da esquistossomose não será sustentável caso não existam outras medidas para controlar a transmissão, como saneamento básico, melhorias das condições de vida e educação em saúde (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014).

Os indicadores de mortalidade por esquistossomose apresentaram declínio em nível nacional no período de estudo. Este achado segue padrão de declínio observado em estudos anteriores que utilizaram dados de mortalidade como causa básica de morte (SILVEIRA *et al.*, 1990; COURA; AMARAL, 2004; RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; AMARAL *et al.*, 2006). Um estudo de avaliação sobre o impacto do programa nacional de controle usando dados de morbidade e mortalidade no período de 1977 a 2003 verificou uma redução significativa no percentual de pessoas infectadas detectadas nos inquéritos, nas internações hospitalares e na mortalidade pela doença (AMARAL *et al.*, 2006). A redução da mortalidade no Brasil e regiões endêmicas importantes pode ser atribuída em parte ao impacto das medidas do programa de controle implementado nas últimas décadas, principalmente com base em tratamento em larga escala da população de risco em áreas endêmicas (SILVEIRA *et al.*, 1990; COURA; AMARAL, 2004; AMARAL *et al.*, 2006). De acordo com dados do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), durante 2000-2011 a proporção média de pessoas tratadas por esquistossomose em relação aos casos positivos identificados foi de 94,0%. No entanto, importantes estados endêmicos tiveram uma menor cobertura: Sergipe (77,0%); Pernambuco (81,0%); Espírito Santo (84,4%); Alagoas (84,9%) e Bahia (86,4%) (BRASIL, 2014c). Isso reflete a dificuldade e falta de prioridade no planejamento e execução das atividades de controle da esquistossomose em algumas áreas endêmicas (FARIAS *et al.*, 2007; QUININO *et al.*, 2009).

Além disso, observou-se uma redução mais expressiva na região que teve os menores coeficientes de mortalidade (região Centro-Oeste) (FERREIRA; TABOSA, 2007). Isto sugere que outros fatores não relacionados ao programa de controle também pode ter contribuído para a redução da mortalidade por esquistossomose no Brasil (SILVEIRA *et al.*, 1990; AMARAL *et al.*, 2006; FERREIRA; TABOSA, 2007), como o aumento da urbanização, melhoria geral das condições socioeconômicas e sanitárias, bem como a melhoria dos serviços de saúde (AMARAL *et al.*, 2006; FERREIRA; TABOSA, 2007).

A identificação de *clusters* de alto risco por meio da combinação de diferentes técnicas de análise espacial pode ajudar a definir as áreas prioritárias para intervenções específicas. Este estudo confirma que as áreas de maior endemicidade da esquistossomose são aquelas com maior impacto da mortalidade pela doença no Brasil. Independentemente da ferramenta de análise espacial utilizada, foram identificados *clusters* de alto risco para óbitos relacionados à esquistossomose ao longo das regiões Nordeste e Sudeste. De fato, a distribuição espacial dos maiores coeficientes de mortalidade esteve concentrada nas áreas com alta prevalência e transmissão da doença no Brasil, ao longo da costa leste da região Nordeste, principalmente nos estados de Alagoas, Pernambuco, Sergipe e Bahia, estendendo-se ao norte dos estados de Minas Gerais e Espírito Santo na região Sudeste (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; AMARAL *et al.*, 2006).

Nesse estudo, foram identificados também altos coeficientes de mortalidade em áreas não consideradas endêmicas ou com transmissão focal. A emergência da esquistossomose, caracterizada pelo aparecimento de novos focos em áreas não endêmicas e urbanização da doença, pode estar relacionada à migração interna, aglomeração urbana desordenada, ampla distribuição dos hospedeiros intermediários e descontinuação de medidas de controle (AMARAL *et al.*, 2006). Os elevados movimentos migratórios internos, combinados com a ampla disseminação de hospedeiros intermediários (caramujos) e as más condições sanitárias aumentam o risco de criação de novos focos no Brasil (COURA; AMARAL, 2004; AMARAL *et al.*, 2006). Como por exemplo, o estado de Rondônia na região Norte do Brasil registrou um número crescente de casos confirmados nos últimos anos (NORMANDES; ZAN; MENEGUETTI, 2013). A maioria dos casos e óbitos não era autóctone e foram identificados em migrantes de regiões endêmicas (NORMANDES; ZAN; MENEGUETTI, 2013). A presença de potenciais hospedeiros intermediários foi confirmada e a doença pode se estabelecer num futuro próximo neste estado (COURA; AMARAL, 2006; NORMANDES; ZAN; MENEGUETTI, 2013). Em outras regiões do mundo, a transmissão também parece se estabelecer em áreas onde a doença não é endêmica, como na ilha francesa

de Córsega, onde vários turistas foram infectados com *Schistosoma haematobium* ao se banharem em rios locais (HOLTFRETER *et al.*, 2014).

Embora a esquistossomose seja uma doença típica de áreas rurais pobres, o fenômeno da urbanização ocorrido nas últimas décadas está levando a um número crescente de casos e óbitos registrados em áreas urbanas (ANARUMA FILHO *et al.*, 2010; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). Os municípios de residência que registraram o maior número de óbitos foram concentrados nas capitais brasileiras, especialmente em São Paulo (São Paulo), Recife (Pernambuco), Maceió (Alagoas) e Belo Horizonte (Minas Gerais). A maioria dos casos é, provavelmente, proveniente de indivíduos procedentes de áreas rurais endêmicas que migraram para as capitais e regiões metropolitanas em busca de melhores condições de vida ou acesso a serviços de saúde especializados (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014).

Além disso, o desenvolvimento e gerenciamento de projetos de recursos hídricos podem resultar na introdução da esquistossomose em áreas anteriormente não endêmicas (STEINMANN *et al.*, 2006). A transposição do maior rio da região Nordeste (Rio São Francisco), prevista para começar em 2016, pode contribuir para o surgimento de novos focos da doença através da dispersão de hospedeiros intermediários para áreas anteriormente não endêmicas, além de aumentar as atividades migratórias de trabalhadores da construção civil e de suas famílias (STEINMANN *et al.*, 2006). Projetos hídricos similares resultaram na colonização de novos habitats pelo hospedeiro intermediário, seguido pelo aumento da prevalência da esquistossomose (FENWICK *et al.*, 1981; PICQUET *et al.*, 1996; EL-KHOBY *et al.*, 2000; CAMPBELL *et al.*, 2010).

O Programa de Controle da Esquistossomose no Brasil foi estabelecido em 1975, com as atividades realizadas anteriormente pelo Ministério da Saúde e, posteriormente, pelos estados e municípios (AMARAL *et al.*, 2006). As atividades de controle da esquistossomose são baseadas em inquéritos periódicos de exames coproscópicos em áreas endêmicas, seguido de tratamento imediato dos casos positivos identificados com medicamento específico (Praziquantel), juntamente com medidas preventivas como a melhoria das condições de saneamento, acesso à água potável, educação em saúde e controle de caramujos (BRASIL, 2010d). Apesar dos avanços no conhecimento sobre a doença e os efeitos positivos das décadas de controle, resultando na redução global da mortalidade, morbidade e prevalência nas áreas endêmicas, o controle da esquistossomose no País ainda é um desafio, especialmente pela manutenção e disseminação da doença, mesmo em áreas sujeitas a medidas integradas de controle ao longo dos anos (AMARAL *et al.*, 2006; NASCIMENTO;

OLIVEIRA, 2014). A alta atividade migratória, com a expansão da doença a partir de áreas rurais endêmicas para a periferia dos grandes centros urbanos, combinada com a disseminação de hospedeiros intermediários e as condições sanitárias precárias favorecem a expansão e a criação de novos focos de transmissão da esquistossomose no Brasil (COURA; AMARAL, 2004; AMARAL *et al.*, 2006). Neste contexto, para um controle eficaz e sustentável da esquistossomose em áreas endêmicas, as atividades específicas devem ser desenvolvidas em articulação com outras ações preventivas, como a expansão da rede de saneamento e estratégias de educação em saúde (VASCONCELOS *et al.*, 2009; COURA; CONCEIÇÃO, 2010; SARVEL *et al.*, 2011; BRASIL, 2012).

Este estudo teve algumas limitações. A utilização de dados secundários de mortalidade podem apresentar inconsistências na quantidade e qualidade das informações ao longo do tempo e entre regiões (AMARAL *et al.*, 2006; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a). Os óbitos podem estar subnotificados, apesar do progresso alcançado durante o período de observação em termos de cobertura do SIM e qualidade das informações sobre causas de morte. A cobertura (proporção de óbitos informados e estimados) também varia entre as regiões do país, com menor cobertura nas regiões Norte e Nordeste (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b). Assim, os indicadores de mortalidade calculados nessas regiões podem estar subestimados. A causa básica de morte pode ter sido codificada como complicação ou agravamento associada à esquistossomose (como hemorragia gastrointestinal, hipertensão portal e varizes esofágicas) (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). Foram coletadas informações com base em múltiplas causas de morte (causa básica e associada) para reduzir este erro e identificar todas os DOs em que a esquistossomose foi mencionada. Algumas variáveis sociodemográficas, como estado civil e raça/cor, apresentaram uma proporção considerável de dados ignorados/incompletos e a interpretação desses achados devem ser realizada com cautela.

Além disso, a utilização dos dados de mortalidade para identificar áreas atuais de elevada transmissão da doença deve ser feita com cautela, uma vez que a esquistossomose é uma doença crônica e o óbito pode ser resultado de uma infecção adquirida há muitos anos (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). Devido à migração interna de pessoas infectadas, o local de residência pode não refletir o lugar onde a infecção foi adquirida (KLOOS *et al.*, 2010). Outra limitação é a incerteza das estimativas da população nos anos intercensitários utilizados nos cálculos dos coeficientes, especialmente as estimativas que estão longe de anos censitários (2000 e 2010). Apesar dessas limitações, os dados analisados são consistentes e representativos para um país de dimensões continentais ao longo de um período de 12 anos.

### 5.3 Conclusões

A esquistossomose é uma importante e negligenciada causa de morte no Brasil. Os dados mostraram uma redução de mortalidade consistente no Brasil e na maioria das regiões, com o risco mais elevado de óbito entre homens, idosos e residentes em áreas endêmicas para a doença. Os resultados indicam uma heterogeneidade espaço-temporal significativa dos óbitos relacionados à esquistossomose no Brasil no período. *Clusters* de alto risco foram localizados principalmente em áreas altamente endêmicas para a doença. Os programas de controle precisam aumentar a cobertura, intensificar e focalizar as atividades de prevenção e controle, não só para reduzir a transmissão, mas também para evitar a ocorrência de formas graves e óbitos pela esquistossomose, e para evitar o estabelecimento da doença em áreas ainda não endêmicas no Brasil.

## **6 EIXO TEMÁTICO 3: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à hanseníase no Brasil**

### **6.1 Resultados**

No período de estudo, a hanseníase foi mencionada em 7.732 óbitos (mortalidade proporcional: 0,062%; IC 95%: 0,060-0,063), 2.936 (38,0%) como uma causa básica e 4.796 (62,0%) como causa associada. O número médio anual de óbitos relacionados à hanseníase foi 644,3 por ano (IC 95%: 620,8-667,9). O coeficiente médio bruto de mortalidade relacionada à hanseníase foi de 0,35 óbitos/100.000 habitantes (95% CI: 0,32-0,38) e o coeficiente padronizado foi de 0,43 óbitos/100.000 habitantes (IC 95%: 0,40-0,46).

A causa de morte relacionada à hanseníase mais citada foi “hanseníase não especificada” (A30.9; 77,7% dos óbitos). Das formas clínicas específicas (A30.0 a A30.5), a “hanseníase lepromatosa (virchowiana)” (A30.5; 6,6%) foi a mais mencionada (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição dos óbitos relacionados à hanseníase de acordo com as formas clínicas no Brasil, 2000-2011.

Forma clínica (CID-10)	Causa básica de morte <sup>a</sup>		Causa associada de morte <sup>b</sup>		Causas múltiplas de morte <sup>c</sup>	
	N	%	N	%	N	%
Hanseníase (lepra) não especificada (A30.9)	2.211	75,3	3.795	79,1	6.006	77,7
Sequelas de hanseníase (B92)	287	9,8	540	11,3	827	10,7
Hanseníase (lepra) lepromatosa (A30.5)	225	7,7	283	5,9	508	6,6
Hanseníase (lepra) indeterminada (A30.0)	77	2,6	92	1,9	169	2,2
Hanseníase (lepra) tuberculóide (A30.1)	49	1,7	77	1,6	96	1,2
Outras formas de hanseníase (lepra) (A30.8)	43	1,5	50	1,0	93	1,2
Hanseníase (lepra) dimorfa (A30.3)	32	1,1	45	0,9	77	1,0
Hanseníase (lepra) lepromatosa borderline (A30.4)	6	0,2	8	0,2	14	0,2
Hanseníase (lepra) tuberculóide borderline (A30.2)	6	0,2	4	0,1	10	0,1
<b>Total</b>	<b>2.936</b>	<b>100,0</b>	<b>4.796<sup>d</sup></b>	<b>NC</b>	<b>7.732<sup>d</sup></b>	<b>NC</b>

CID-10: 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde; NC: Não calculado. Duas ou mais causas de morte relacionadas à hanseníase foram registradas na mesma DO.

<sup>a</sup>Causa básica de morte: doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos que conduziram à morte, ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal. Para cada óbito, apenas uma única causa básica é selecionada dentre todas as condições relatadas.

<sup>b</sup>Causa associada de morte: outras causas (causas imediatas, intermediárias e contribuintes), exceto a causa básica, que intervieram ou significativamente contribuíram para o óbito.

<sup>c</sup>Causas múltiplas de morte: todas as doenças ou lesões registradas na DO, ou seja, qualquer causa que contribuiu para o óbito. Causas múltiplas de morte incluem a causas básicas e associadas de morte.

<sup>d</sup>Óbitos que registraram pelo menos uma causa de morte relacionada à hanseníase.

### 6.1.1 Características epidemiológicas

As características sociodemográficas predominantes dos óbitos relacionados à hanseníase foram: sexo masculino (71,4% [5.518/7.731]), raça/cor branca (46,2% [3.260/7.063]), estado civil casado (40,9% [2.934/7.173]), faixa etária  $\geq 70$  anos (38,8% [2.992/7.704]; média: 62,3; DP:  $\pm 17,8$ ; mediana: 65,2) e residência na região Sudeste (33,6% [2.595/7.732]). O estado de São Paulo teve a maior proporção de óbitos (13,8% [1.066/7.732]).

As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase quando comparada com a região Sul (Tabela 17). Os maiores coeficientes médios de mortalidade por estado de residência foram observados no Mato Grosso (1,83 óbitos/100.000 habitantes), Acre (1,50 óbitos/100.000 habitantes) e Tocantins (1,25 óbitos/100.000 habitantes) (Figura 15; Tabela 18).

Os coeficientes médios padronizados de mortalidade foram maiores no sexo masculino (Tabela 17). Os maiores coeficientes específicos por idade foram encontrados em faixas etárias mais avançadas, com um valor máximo na faixa etária  $\geq 70$  anos (3,65 óbitos/100.000 habitantes). RRs foram significativamente maiores em todas as faixas etárias em comparação com crianças  $< 15$  anos. Indivíduos de raça/cor preta tiveram coeficientes mais elevados quando comparado com a raça/cor branca (Tabela 17).

Tabela 17 - Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) por sexo, raça, faixa etária e região de residência, Brasil, 2000-2011.

Variáveis	Óbitos		Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficientes padronizados (IC 95%) <sup>a,b</sup>	RR (IC 95%)	P-valor
	N	%				
<b>Total de óbitos relacionados à hanseníase</b>	<b>7.732</b>	<b>100,0</b>	<b>0,35 (0,32-0,38)</b>	<b>0,43 (0,40-0,46)</b>		
<b>Sexo<sup>c</sup></b>						
Masculino	5.518	71,4	0,50 (0,46-0,55)	0,62 (0,57-0,67)	2,57 (2,17-3,05)	<0,001
Feminino	2.213	28,6	0,20 (0,17-0,23)	0,24 (0,21-0,28)	Referência	
<b>Faixa etária (anos)<sup>c</sup></b>						
<15	23	0,3	<0,01 (0,00-0,01)	-	Referência	
15-29	408	5,3	0,06 (0,05-0,09)	-	18,60 (4,34-79,68)	<0,001
30-39	567	7,4	0,17 (0,13-0,23)	-	48,98 (11,56-207,59)	<0,001
40-49	918	11,9	0,36 (0,29-0,45)	-	104,43 (24,91-437,83)	<0,001
50-59	1.222	15,9	0,75 (0,62-0,91)	-	215,30 (51,58-898,75)	<0,001
60-69	1.574	20,4	1,48 (1,25-1,76)	-	425,98 (102,35-1.772,96)	<0,001
>70	2.992	38,8	3,65 (3,22-4,13)	-	1.046,96 (252,78-4.336,36)	<0,001
<b>Região de residência</b>						
Norte	910	11,8	0,51 (0,41-0,64)	0,88 (0,74-1,04)	2,04 (1,47-2,83)	<0,001
Nordeste	2.294	29,7	0,37 (0,32-0,43)	0,47 (0,42-0,54)	1,49 (1,13-1,96)	0,005

Sudeste	2.595	33,6	0,27 (0,24-0,31)	0,32 (0,28-0,36)	1,09 (0,83-1,44)	0,520
Sul	815	10,5	0,25 (0,20-0,32)	0,29 (0,24-0,37)	Referência	
Centro-Oeste	1.118	14,5	0,71 (0,58-0,87)	1,07 (0,91-1,26)	2,83 (2,07-3,87)	<0,001
<b>Raça/cor<sup>c</sup></b>						
Branca	3.260	46,2	0,30 (0,26-0,34)	-	Referência	
Preta	741	10,5	0,49 (0,38-0,63)	-	1,65 (1,25-2,18)	<0,001
Amarela	33	0,5	0,19 (0,06-0,59)	-	0,65 (0,20-2,13)	0,472
Parda	3.016	42,7	0,34 (0,30-0,39)	-	1,14 (0,96-1,36)	0,126
Indígena	13	0,2	0,14 (0,03-0,75)	-	0,47 (0,07-3,09)	0,420

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo calculado para coeficientes brutos; -: não calculado.

<sup>a</sup>Coefficiente médio de mortalidade calculado utilizando o número médio de óbitos relacionados à hanseníase como numerador e o tamanho da população no meio do período (2005.5) como denominador. Os dados populacionais sobre raça/cor foram provenientes dos Censos de 2000 e 2010. O tamanho da população de indivíduos por raça/cor no período foi calculada como a média da população por raça/cor dos Censos de 2000 e 2010.

<sup>b</sup>Coefficientes padronizados (por 100.000 habitantes) pela população brasileira do Censo 2010.

<sup>c</sup>Dados não disponíveis em todos os casos (sexo: 1, faixa etária: 28 e raça/cor: 669).

Figura 15 - Distribuição espacial dos coeficientes médios padronizados de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) por estado de residência no Brasil, 2000-2011.

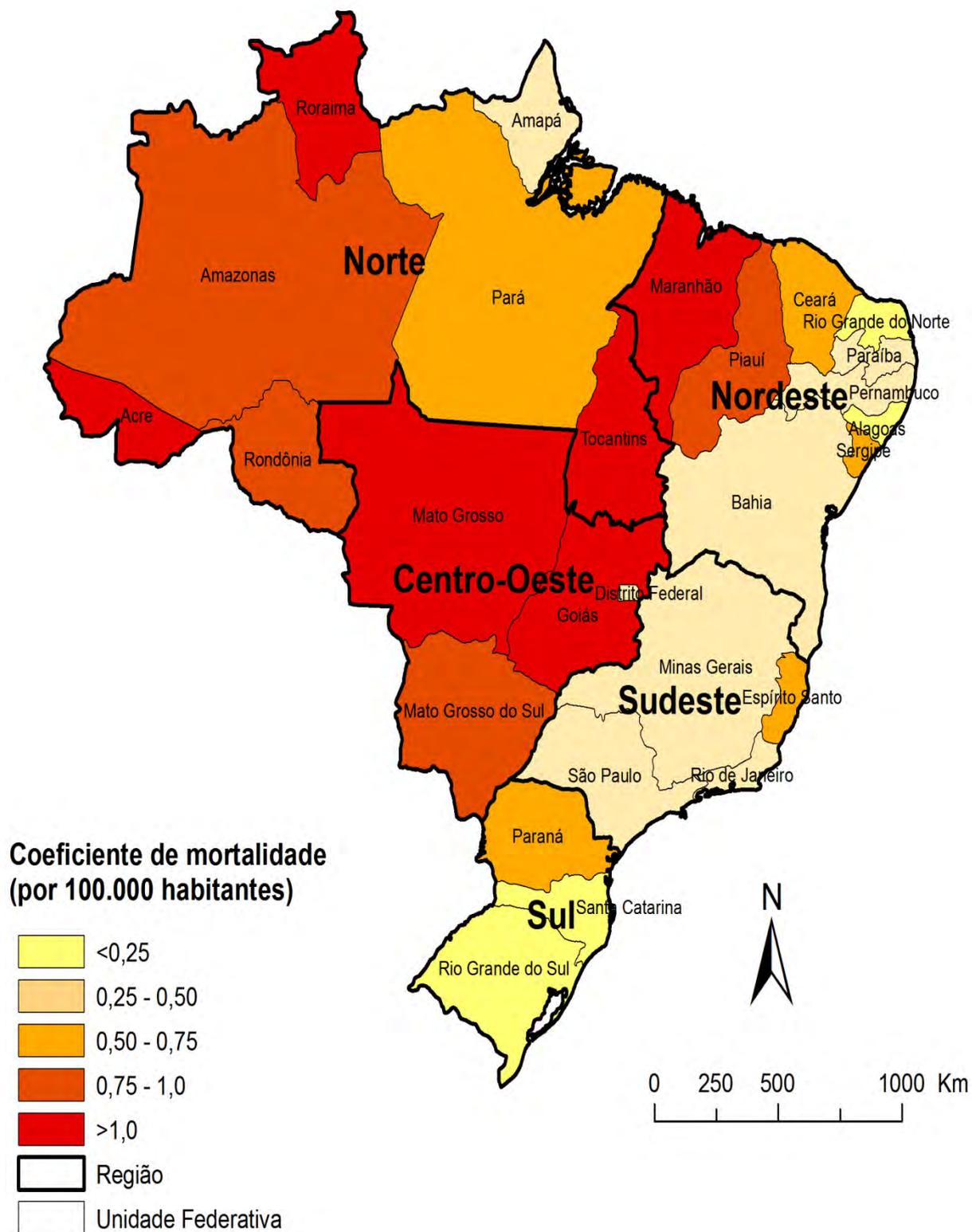


Tabela 18 - Coeficientes médios de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) por estado de residência no Brasil, 2000-2011.

Região	Estado	Número de óbitos		Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficientes padronizados (IC 95%) <sup>a,b</sup>
		n	%		
Norte	Rondônia	100	1,29	0,54 (0,28-1,05)	0,96 (0,58-1,59)
	Acre	65	0,84	0,80 (0,35-1,81)	1,50 (0,82-2,74)
	Amazonas	176	2,28	0,45 (0,27-0,74)	0,90 (0,63-1,29)
	Roraima	31	0,40	0,65 (0,20-2,06)	1,23 (0,52-2,91)
	Pará	393	5,08	0,47 (0,33-0,65)	0,74 (0,56-0,97)
	Amapá	15	0,19	0,21 (0,04-1,01)	0,39 (0,12-1,29)
	Tocantins	130	1,68	0,82 (0,46-1,48)	1,25 (0,78-2,02)
Nordeste	Maranhão	569	7,36	0,77 (0,58-1,02)	1,12 (0,89-1,42)
	Piauí	233	3,01	0,64 (0,41-1,00)	0,84 (0,57-1,24)
	Ceará	481	6,22	0,49 (0,36-0,67)	0,61 (0,46-0,81)
	Rio Grande do				
	Norte	42	0,54	0,12 (0,04-0,32)	0,14 (0,05-0,35)
	Paraíba	109	1,41	0,25 (0,13-0,48)	0,28 (0,15-0,51)
	Pernambuco	386	4,99	0,38 (0,27-0,54)	0,46 (0,33-0,62)
	Alagoas	47	0,61	0,13 (0,05-0,34)	0,18 (0,08-0,41)
	Sergipe	91	1,18	0,38 (0,19-0,77)	0,53 (0,30-0,97)
Bahia	336	4,35	0,20 (0,14-0,29)	0,26 (0,19-0,36)	
Sudeste	Minas Gerais	727	9,40	0,31 (0,24-0,40)	0,37 (0,30-0,47)
	Espirito Santo	183	2,37	0,44 (0,27-0,73)	0,57 (0,37-0,89)

	Rio de Janeiro	619	8,01	0,33 (0,25-0,44)	0,34 (0,26-0,44)
	São Paulo	1.066	13,79	0,22 (0,18-0,27)	0,26 (0,22-0,32)
Sul	Paraná	620	8,02	0,50 (0,38-0,66)	0,64 (0,50-0,82)
	Santa Catarina	70	0,91	0,10 (0,04-0,22)	0,13 (0,06-0,26)
	Rio Grande do Sul	125	1,62	0,10 (0,05-0,17)	0,10 (0,06-0,18)
Centro-Oeste	Mato Grosso do Sul				
	Sul	181	2,34	0,66 (0,40-1,09)	0,92 (0,60-1,41)
	Mato Grosso	372	4,81	1,10 (0,77-1,55)	1,83 (1,40-2,40)
	Goiás	507	6,56	0,74 (0,55-1,01)	1,06 (0,83-1,37)
	Distrito Federal	58	0,75	0,20 (0,09-0,49)	0,34 (0,18-0,68)
<b>Total Brasil</b>		<b>7.732</b>	<b>100,0</b>	<b>0,35 (0,32-0,38)</b>	<b>0,43 (0,40-0,46)</b>

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Coefficientes brutos e padronizados por idade (óbitos por 100.000 habitantes).

<sup>b</sup>Coefficientes padronizados pela população brasileira do Censo 2010.

### 6.1.2 Tendências temporais

Os coeficientes padronizados de mortalidade apresentaram tendência decrescente significativa em nível nacional (APC: 3,4; IC 95%: -4,9 a -1,9) durante o período de estudo, com diferentes padrões entre as regiões (Figura 16; Tabela 19). Houve uma redução significativa dos coeficientes de mortalidade nas regiões Sudeste (APC: -8,4; IC 95%: -10,5 a -6,2), Sul (APC: -6,0; IC 95%: -8,4 a -3,4) e Centro-Oeste (APC: -4,6; IC 95%: -7,1 a -2,0), enquanto as regiões Norte e Nordeste apresentaram tendências de aumento, mas não significativas (Figura 16; Tabela 19).

O sexo masculino (APC: -2,9; IC 95%: -4,4 a -1,3) e feminino (APC: -4,5; IC 95%: -6,1 a -2,8) apresentaram diminuição significativa da mortalidade ao longo do período de estudo (Tabela 19). Foi verificada diminuição significativa em todas as faixas etárias, com queda mais acentuada nas faixas etárias de 15-29 anos (APC: -4,5; IC 95%: -7,4 a -1,4), 60-69 anos (APC: -3,5; IC 95%: -5,0 a -1,9) e  $\geq 70$  anos (APC: -4,2; IC 95%: -6,4 a -1,9) (Tabela 19).

Figura 16 - Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.

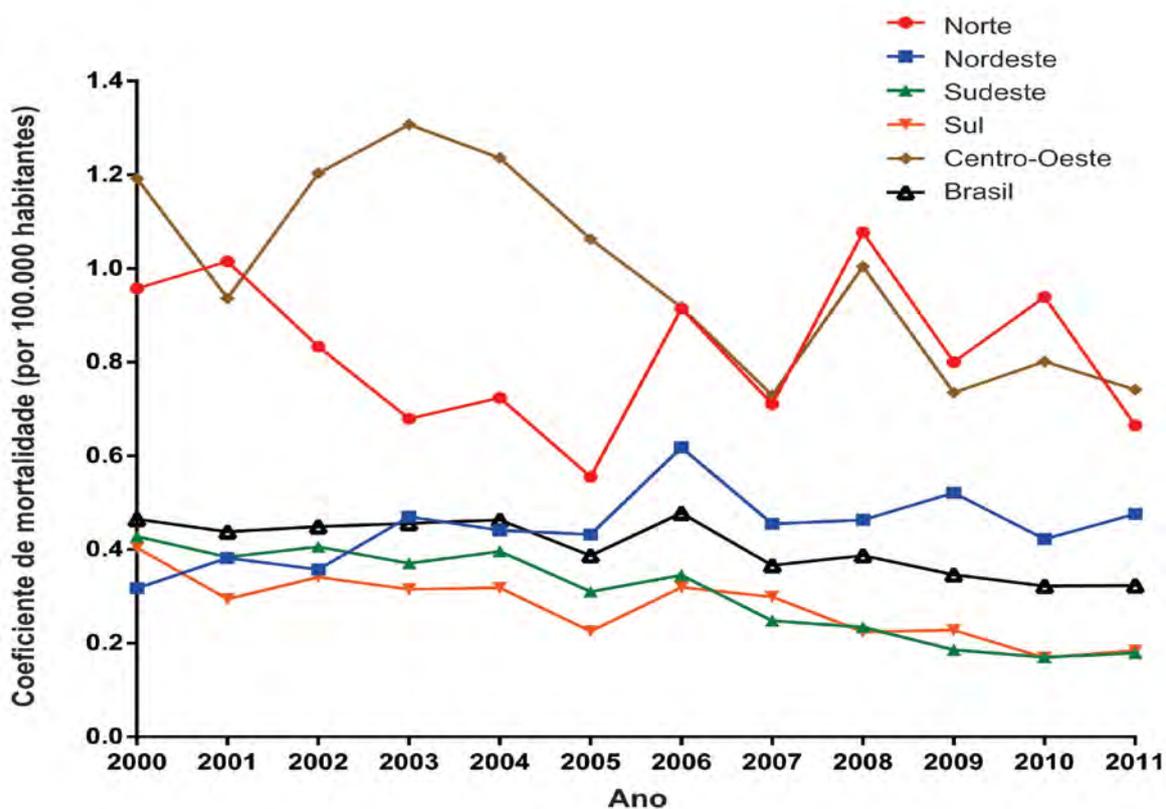


Tabela 19 - Análise de regressão joinpoint com seu correspondente APC dos coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase (por 100.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.

Variáveis	Coeficientes de				
	mortalidade (por 100.000 habitantes)		APC	IC 95%	P-valor
	Início	Final			
<b>Sexo</b>					
Masculino	0,65	0,49	-2,9*	-4,4 a -1,3	<0,001
Feminino	0,29	0,16	-4,5*	-6,1 a -2,8	<0,001
<b>Faixa etária (anos)</b>					
<15	<0,01	0,01	-0,5	-12,2 a 12,8	0,928
15-29	0,08	0,04	-4,5*	-7,4 a -1,4	0,001
30-39	0,18	0,15	-0,6	-2,4 a 1,2	0,435
40-49	0,34	0,28	-4,0*	-6,6 a -1,4	0,001
50-59	0,68	0,66	-1,9	-4,8 a 1,0	0,143
60-69	1,74	1,13	-3,5*	-5,0 a -1,9	<0,001
≥70	4,15	2,44	-4,2*	-6,4 a -1,9	<0,001
<b>Região de residência</b>					
Brasil	0,47	0,32	-3,4*	-4,9 a -1,9	<0,001
Norte	0,96	0,67	0,6	-4,2 a 3,1	0,702
Nordeste	0,32	0,48	2,5	-0,4 a 5,5	0,059
Sudeste	0,43	0,18	-8,4*	-10,5 a -6,2	<0,001
Sul	0,40	0,18	-6,0*	-8,4 a -3,4	<0,001
Centro-Oeste	1,19	0,74	-4,6*	-7,1 a 2,0	<0,001

APC: variação percentual anual; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

\*Significativamente diferente de 0 (p <0.05).

### 6.1.3 Distribuição espacial e análise de *clusters* espaciais e espaço-temporais

No período de estudo, 36,6% (2.039/5.565) dos municípios brasileiros registraram pelo menos um óbito relacionado à hanseníase. A Figura 17-A e B apresenta a distribuição espacial dos coeficientes médios brutos e suavizados de mortalidade, respectivamente. Os coeficientes brutos de mortalidade variaram de 0,0 a 28,2 óbitos/100.000 habitantes entre os municípios brasileiros e os coeficientes suavizados de 0,0 a 11,2 óbitos/100.000 habitantes. Foram observados municípios com altos coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase

(>1,0 óbitos/100.000 habitantes) em todas as regiões brasileiras, com maior concentração principalmente nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste (Figura 17-A e B).

O índice de Moran global para o período de estudo mostrou autocorrelação espacial positiva e significativa (0,156;  $p < 0,001$ ), evidenciando a existência de dependência espacial entre os municípios. A Figura 17-C apresenta os *clusters* de alto risco dos municípios identificados de acordo com a análise de autocorrelação local. Foram identificados *clusters* de alto risco (Alto/Alto) abrangendo áreas em todas as regiões brasileiras. Foi identificado um importante *cluster* concêntrico abrangendo uma ampla área geográfica no noroeste do estado do Paraná, maioria dos municípios dos estados da região Centro-Oeste e estado do Tocantins, sudeste e sul do estado do Pará, estendendo-se para o estado do Ceará. Outros *clusters* de alto risco abrangeram áreas no noroeste do estado de Rondônia, sul e sudoeste do estado do Amazonas e a maioria dos municípios do estado do Acre (Figura 17-C). *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de mortalidade (Baixo/Baixo) foram encontrados abrangendo grandes áreas nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste (Figura 17-C).

A análise Scan espaço-tempo identificou 13 *clusters* espaço-temporais significativos de alto risco abrangendo áreas em todas as regiões brasileiras (Figura 17-D; Tabela 20). O *cluster* primário foi detectado entre 2006 e 2011 e incluiu 1.568 municípios em toda a região Norte, a maior parte da região do Centro-Oeste e cinco estados da região Nordeste (Figura 17-D). O coeficiente de mortalidade deste *cluster* foi de 0,7 óbitos/100.000 habitantes e o RR 2,17 (Tabela 20). *Clusters* secundários de alto risco foram localizados nos estados das regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste (Figura 17-D). Os RRs dos *clusters* secundários variaram de 1,77 a 114,34 e coeficientes de mortalidade de 0,6 a 40,1 óbitos/100.000 habitantes (Tabela 20).

Figura 17 - Distribuição espacial dos óbitos relacionados à hanseníase por município de residência, Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes); (b) coeficientes médios suavizados de mortalidade (por 100.000 habitantes); (c) análise de *cluster* LISA por meio índice de Moran local; (d) análise de *clusters* espaço-temporais verificados por meio da estatística Scan espaço-tempo.

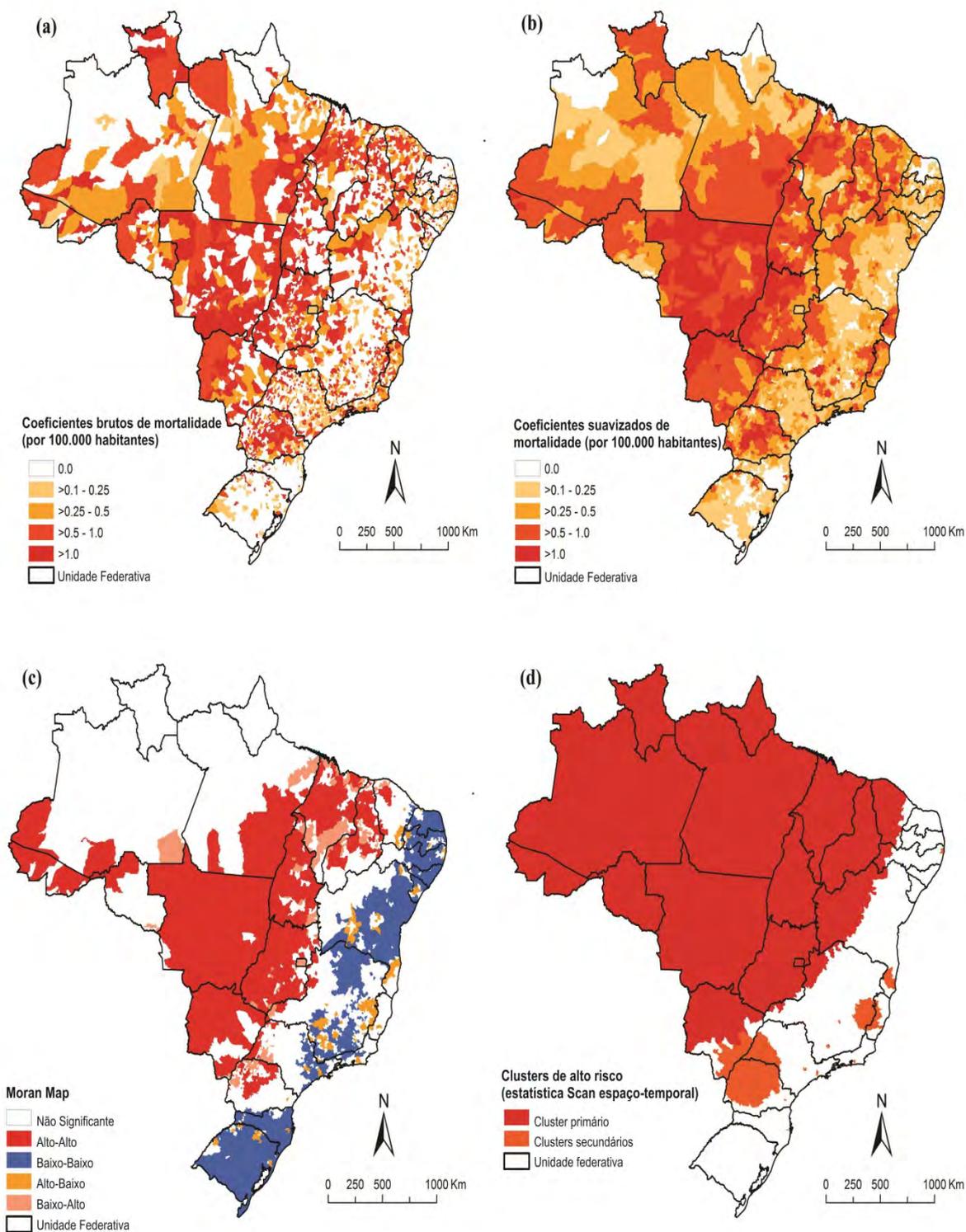


Tabela 20 - *Clusters* espaço-temporais significativos dos óbitos relacionados à hanseníase definido utilizando a estatística Scan espaço-tempo, por município de residência, Brasil, 2000-2011.

<i>Cluster</i>	<i>Período</i>	<i>Numero de municípios</i>	<i>Estados</i>	<i>Região</i>	<i>Raio (Km)</i>	<i>Numero de óbitos</i>	<i>Número esperados de óbitos</i>	<i>Coefficiente de mortalidade<sup>a</sup></i>	<i>RR</i>	<i>LR</i>	<i>P-valor</i>
1	2006-2011	1.568	Todos estados das regiões Norte e Centro-Oeste, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco, Bahia e Minas Gerais	Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste	2.637,8	1.915	1.018,5	0,7	2,17	375,39	<0,001
2	2000-2005	1	São Paulo	Sudeste	0,0	91	3,0	10,6	30,46	222,39	<0,001
3	2000-2004	3	Minas Gerais	Sudeste	9,8	58	6,4	3,2	9,06	76,06	<0,001
4	2000-2004	1	Paraná	Sul	0,0	31	1,4	7,6	21,64	65,68	<0,001
5	2001-2006	1	São Paulo	Sudeste	0,0	52	7,44	2,5	7,03	56,65	<0,001
6	2000-2004	1	Minas Gerais	Sudeste	0,0	24	1,2	7,2	20,42	49,53	<0,001
7	2000-2005	447	Mato Grosso do Sul, São Paulo e Paraná	Centro-Oeste, Sudeste e	285,4	278	159,6	0,6	1,77	36,82	<0,001

8	2000- 2004	1	Rio de Janeiro	Sul Sudeste	0,0	29	3,5	2,9	8,39	36,11	<0,001
9	2001- 2006	1	Santa Catarina	Sul	0,0	9	0,1	40,1	114,34	33,73	<0,001
10	2000- 2003	3	Espírito Santo	Sudeste	17,2	32	5,9	1,9	5,46	28,12	<0,001
11	2000- 2004	10	Pernambuco	Nordeste	24,7	102	44,9	0,8	2,29	26,83	<0,001
12	2002- 2007	128	Minas Gerais e Espírito Santo	Sudeste	125,6	91	45,9	0,7	2,00	17,35	0,007
13	2006- 2011	9	Bahia	Nordeste	73,6	30	8,7	2,7	3,48	15,98	0,020

RR: risco relativo para o *cluster* em comparação com o resto do País; LR: teste da razão de verossimilhança.

<sup>a</sup>Coefficientes de mortalidade relacionados à hanseníase (por 100.000 habitantes) durante o período do *cluster*.

## 6.2 Discussão

Este estudo de âmbito nacional apresenta uma visão abrangente dos óbitos relacionados à hanseníase no Brasil durante um período de 12 anos. Houve uma tendência decrescente da mortalidade em nível nacional, com diferentes padrões entre as regiões. A carga de mortalidade relacionada à hanseníase foi maior entre os homens, idosos, raça/cor preta e em regiões altamente endêmicas para a doença. A forma virchowiana foi a forma clínica específica mais mencionada. Os *clusters* espaciais e espaço-temporais de alto risco estavam localizados principalmente em áreas altamente endêmicas e socioeconomicamente desfavorecidas no Brasil.

A alta mortalidade por hanseníase em homens observado neste estudo reflete os padrões da doença no Brasil, uma vez que os casos novos registrados são predominantemente do sexo masculino e o desenvolvimento de formas mais graves da doença ocorre mais comumente neste sexo (RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013; BRASI, 2014b). Este achado é similar aos resultados de estudos anteriores que utilizaram dados de mortalidade como causa básica de morte (GUINTO; DOULL; GUIA, 1954; LOMBARDI, 1984; SHEN *et al.*, 2011; RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013; ROCHA; GARCIA, 2014; ROCHA *et al.*, 2015). Embora a hanseníase acometa ambos os sexos, o predomínio de sua ocorrência em homens em muitas partes do mundo pode ser explicado pelas diferentes condições culturais, socioeconômicas, ambientais e comportamentais (RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013; ROCHA; GARCIA, 2014). A menor adesão aos cuidados médicos (diagnóstico e tratamento) pode ocasionar uma maior exposição e gravidade da hanseníase no sexo masculino (ROCHA; GARCIA, 2014; WHO, 2014; ROCHA *et al.*, 2015).

Um maior risco de óbito relacionado à hanseníase foi observado também entre os idosos, corroborando achados de estudos anteriores (RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013; ROCHA *et al.*, 2015). Nos grupos etários com idade avançada há uma maior ocorrência de comorbidades crônicas, reduzida eficácia do tratamento e gravidade da doença, que por sua vez aumentam a chance de complicações e óbitos relacionados à hanseníase (PONTE *et al.*, 2010; RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013; ROCHA; GARCIA, 2014). Ressalta-se que houve um número considerável de óbitos em crianças e indivíduos em idade produtiva, que deveriam ter apresentado uma melhor resposta ao tratamento da doença (RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013).

Os maiores coeficientes de mortalidade em indivíduos de raça/cor preta em comparação à raça/cor branca indicam possíveis disparidades sociais e acesso limitado a

serviços de saúde na determinação dos óbitos relacionados à hanseníase no Brasil (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a; ROCHA; GARCIA, 2014). No entanto, um número importante de dados ignorados sobre raça/cor e diferentes registros dessa variável nos sistemas de informação (no IBGE, essa variável é autorrelatada, enquanto no SIM é registrada por profissionais médicos) (ROCHA *et al.*, 2015) limita sua validade, e a interpretação dessas informações deve ser realizada com cautela.

A forma virchowiana foi a apresentação clínica específica mais frequentemente registrada nos óbitos relacionados à hanseníase. Casos com a forma virchowiana apresentam um maior risco de desenvolver complicações ou têm reações hansênicas potencialmente mais graves do que outras formas clínicas (NAKAYAMA *et al.*, 2001; LOMBARDI, 1984; RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013). Esses pacientes geralmente requerem um tempo de tratamento mais longo, são diagnosticados numa fase tardia e podem ser mais propensos a desenvolver reações hansênicas, grau avançado de incapacidade física, efeitos colaterais às drogas e complicações pós-tratamento (RAMOS; FERREIRA; IGNOTTI, 2013; ROCHA; GARCIA, 2014). Nas Filipinas, o risco de mortalidade para pacientes virchowianos foi cinco vezes maior em comparação com a população geral, enquanto o risco de pacientes não virchowianos foi semelhante à população geral (GUINTO; DOULL; GUIA, 1954). Em outro estudo realizado em uma área rural no sul da Índia, o risco de mortalidade para pacientes virchowianos foi 3,5 maior do que na população geral. Os pacientes não virchowianos tiveram um risco de mortalidade duas vezes maior. A hanseníase foi estimada em ter contribuído para cerca de 1% de todos os óbitos nessa população (NOORDEEN, 1972). A elevada proporção de óbitos sem especificação da forma clínica (aproximadamente 80%) neste estudo revela o preenchimento inadequado das DOs, o que limita a interpretação dos dados neste contexto.

A tendência de diminuição da mortalidade relacionada à hanseníase segue o padrão observado de declínio dos indicadores de morbidade relacionados à doença no Brasil nos últimos anos, principalmente devido aos esforços dos programas de controle da hanseníase, a expansão dos serviços de atenção primária e melhoria das condições socioeconômicas (PENNA; OLIVEIRA; PENNA, 2009; BRASIL, 2014b). A redução significativa no número de casos novos de hanseníase e, conseqüentemente, de suas complicações podem estar relacionadas com a expansão da descentralização do SUS (especialmente a expansão da cobertura e da qualidade dos serviços de atenção primária), o que pode ter contribuído para o declínio da prevalência oculta em áreas endêmicas nos últimos anos (PENNA *et al.* 2008; LASTÓRIA; ABREU, 2014; NERY *et al.*, 2014). No entanto, algumas regiões endêmicas, como Norte e Nordeste, não apresentaram tendências de

declínio da mortalidade, apesar do declínio da carga da doença no período (PENNA; OLIVEIRA; PENNA, 2009).

Durante o período de estudo, o risco e o impacto da mortalidade relacionada à hanseníase foram maiores nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, principalmente nos estados da Amazônia brasileira (PENNA; OLIVEIRA; PENNA, 2009). No período de 2001 a 2012, estas áreas apresentaram os maiores indicadores de morbidade no País e foram consideradas regiões altamente endêmicas (PENNA *et al.*, 2008; BRASIL, 2014b). De fato, as diferentes ferramentas de análise espacial utilizadas neste estudo identificaram grandes *clusters* espaciais e espaço-temporais de alto risco nessas regiões e exibiu um padrão heterogêneo da mortalidade nessas áreas. A distribuição das áreas altamente endêmicas para a doença no Brasil pode ser explicado por fatores históricos e sociais associados à migração e colonização da região Amazônica e a manutenção das desigualdades sociais na região Nordeste (PENNA; OLIVEIRA; PENNA, 2009). No Brasil, um estudo de base populacional nacional mostrou que a distribuição da hanseníase está associada a municípios com baixos indicadores socioeconômicos, elevada urbanização e desigualdade social, localizados principalmente nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). A garantia de igualdade de acesso aos serviços de saúde - prevenção, diagnóstico, reabilitação e tratamento - é importante para o controle da hanseníase nas áreas endêmicas (BRASIL, 2012).

Apesar da expansão da cobertura da atenção primária à saúde por meio do Programa Saúde da Família (PSF) e execução de programa de transferência de renda no Brasil (Programa Bolsa Família - PBF), que tiveram um impacto operacional e epidemiológico importante sobre a hanseníase nos últimos anos (NERY *et al.*, 2014), as atividades de controle nas áreas endêmicas devem levar em conta os múltiplos determinantes socioeconômicos, geográficos e ambientais da doença (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). De fato, a hanseníase é uma das doenças que fazem parte do Plano Brasil Sem Miséria do governo federal, que visa eliminar a doença como problema de saúde pública até 2015 (prevalência inferior a 1 caso por 10.000 habitantes) (BRASIL, 2012). A estratégia utilizada para o controle da doença pela “Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação” do Ministério da Saúde consiste na detecção precoce e tratamento imediato dos casos, buscando eliminar as fontes de infecção e evitar sequelas (BRASIL, 2012). As ações são aplicadas por meio da integração de serviços e buscando parcerias com a sociedade civil para apoio do controle da doença (LASTÓRIA; ABREU, 2014). No entanto, para um controle eficaz e sustentável da hanseníase em áreas endêmicas, as medidas específicas de controle devem ser

desenvolvidas em conjunto com investimentos na melhoria das condições de vida da população e acesso de qualidade aos serviços de saúde (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI NETO; BARROZO, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). Além disso, há a necessidade de atenção integral à saúde, incluindo pacientes no pós-tratamento, com a gestão e monitoramento adequado das reações hansênicas, a fim de prevenir a progressão para complicações graves e fatais (ROCHA; GARCIA, 2014).

Este estudo teve algumas limitações. Dados secundários de mortalidade podem estar incompletos e apresentar inconsistências na quantidade e qualidade das informações ao longo do período (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b). A qualidade da informação também varia entre as regiões, com menor cobertura nas regiões Norte e Nordeste. A proporção de óbitos por causas mal definidas também é distribuída de forma desigual entre as regiões (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b; 2014b). A interpretação dos dados de tendências e diferenças regionais devem considerar estas circunstâncias. A causa básica da morte pode ter sido codificada como uma complicação ou agravamento associada à hanseníase, ou como outras causas não relacionadas à doença em que a hanseníase foi registrada como causa associada. Foram coletadas informações como causas múltiplas de morte, ou seja, a menção de hanseníase em qualquer campo da DO, em vez de apenas como causa básica, para permitir uma descrição mais realista da magnitude da mortalidade relacionada à hanseníase no Brasil. De fato, os coeficientes de mortalidade relacionada à hanseníase aumentaram cerca de 170% quando as causas múltiplas de morte foram consideradas, evidenciando uma subestimação dos óbitos relacionados à hanseníase se apenas a causa básica de morte são utilizadas como base para o cálculo.

Outra limitação relacionada com a utilização dos coeficientes de mortalidade em análise espacial é a sua instabilidade em expressar o risco de um evento raro ou quando a população do local de estudo é pequena (MARTINS-MELO *et al.*, 2012b; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). Para reduzir esta limitação, utilizaram-se coeficientes suavizados calculadas por meio do método de estimação Bayesiano empírico local. Além disso, a estatística Scan é uma ferramenta poderosa para análise espacial, mas tem algumas limitações. A janela cilíndrica imposta para a análise espaço-tempo de varredura para identificar *clusters* podem incluir locais com coeficientes baixos ou com ausência de óbitos, se esses lugares são cercados por lugares com altos coeficientes de mortalidade (KULLDORFF, 1997). Além disso, os resultados obtidos são sensíveis à definição de parâmetros do programa estatístico (CHEUNG *et al.*, 2013). Apesar dessas limitações, os dados analisados são consistentes e representativos para um País de dimensões continentais ao longo de um período de 12 anos.

### 6.3 Conclusões

A hanseníase, uma DTN com limitada atenção científica e política, é considerada uma causa negligenciada de morte no Brasil, uma vez que a doença é curável, com tratamento eficaz e disponível gratuitamente, as complicações são evitáveis e o impacto das intervenções primárias em saúde é alta. Áreas de alto risco para a mortalidade relacionada à hanseníase estavam localizadas principalmente em regiões endêmicas e socioeconomicamente mais carentes do Brasil. Medidas de controle sustentáveis devem incluir a gestão adequada de complicações relacionadas à hanseníase que podem estar associadas ao óbito, como os episódios reacionais graves e efeitos adversos da quimioterapia e outras drogas. O acompanhamento sistemático deve incluir as complicações crônicas relacionadas à hanseníase, incluindo os pacientes no pós-tratamento. Este estudo mostra também que os dados de mortalidade, que são facilmente disponíveis, podem ser usados para monitorar as atividades de controle da doença, não só para hanseníase, mas também para outras doenças infecciosas crônicas.

## **7 EIXO TEMÁTICO 4: Tendências temporais e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à neurocisticercose no Brasil**

### **7.1 Resultados**

Durante 2000-2011, a cisticercose foi identificada em 2.007 (0,02%) óbitos (1.225 como causa básica e 782 como causa associada de morte). Destes, a neurocisticercose (NCC) foi identificada em 1.829 óbitos (0,015% do total de óbitos e 91,1% dos óbitos relacionados à cisticercose). NCC foi mencionado em 1.130 (61,8%) óbitos como causa básica e em 699 (38,2%) como causa associada de morte. O número médio de óbitos relacionados à NCC foi 152,4 por ano (IC 95%: 143,2-161,6), variando de 132 em 2009 e 177 em 2003.

#### **7.1.1 Características epidemiológicas**

As características sociodemográficas predominante dos óbitos relacionados à NCC foram: sexo masculino (66,0% [1.024/1.829]), faixa etária 40-50 anos (21,7% [396/1.826]), raça/cor branca (66,8% [1.106/1.657]), estado civil casado (50,4% [874/1.734]) e residência na região Sudeste (56,3% [1.030/1.829]). O estado de São Paulo teve a maior proporção de óbitos (31,4% [575/1.829]).

A maior proporção de óbitos por idade quando a NCC foi registrada como causa básica foi na faixa etária de 40-50 anos (24,5% [277/1.129]), enquanto que a NCC como causa associada de morte foi na faixa etária de  $\geq 70$  anos (24,4 % [170/697]). A média (DP) e mediana de idade ao morrer dos óbitos relacionados à NCC foram 50,8 anos ( $\pm 17,4$ ) e 49,1 anos (variando de 1,1-95,3 anos), respectivamente. A média (DP) de idade ao morrer nos óbitos como causa básica foi significativamente menor do que para os óbitos registrados como causa associada (48,3  $\pm 16,6$  versus 54,9  $\pm 17,9$  anos, respectivamente;  $p < 0,001$ ). A média (DP) de idade ao morrer foi maior entre as mulheres do que entre os homens, mas não estatisticamente significativa (51,7  $\pm 18,6$  versus 50,1  $\pm 16,3$  anos;  $p = 0,055$ ).

Em geral, 83,3% (1.522/1.827) dos óbitos relacionados à NCC ocorreram em hospitais, e a residência do falecido foi relatada como local de ocorrência em 13,4% (244/1.827) dos óbitos.

### 7.1.2 Coeficientes de mortalidade

O coeficiente médio bruto de mortalidade relacionada à NCC foi de 0,82 óbitos/1.000.000 habitantes (IC 95%: 0,70-0,96) e o coeficiente padronizado foi de 0,97 óbitos/1.000.000 habitantes (IC 95%: 0,83-1,12) (Tabela 21). Os coeficientes de mortalidade aumentaram progressivamente com a idade, com um valor máximo na faixa etária  $\geq 70$  anos de idade (3,72 óbitos/1.000.000 habitantes) (Tabela 21). Os coeficientes de mortalidade padronizados por idade foram maiores entre os homens do que entre as mulheres, mas sem diferença significativa. Os indivíduos de raça/cor branca apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade (Tabela 21).

As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentaram coeficientes mais elevados (valores de RR >12 em comparação com a região Norte) (Tabela 21). Os maiores coeficientes médios padronizados de mortalidade por estado de residência foram observados no Paraná (2,38 óbitos/1.000.000 habitantes), Minas Gerais (1,64 óbitos/1.000.000 habitantes) e Goiás (1,59 óbitos/1.000.000 habitantes) (Figura 18).

Tabela 21 - Características epidemiológicas e coeficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 de habitantes) por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.

Variáveis	Óbitos		Coeficiente bruto (IC 95%) <sup>a</sup>	Coeficiente padronizado (IC 95%) <sup>a,b</sup>	RR (IC 95%)	P-valor
	n	%				
<b>Total de óbitos relacionados à</b>						
<b>NCC</b>	<b>1.829</b>	<b>100,0</b>	<b>0,82 (0,70-0,96)</b>	<b>0,97 (0,83-1,12)</b>		
<b>Sexo</b>						
Masculino	1.024	56,0	0,93 (0,76-1,15)	1,10 (0,90-1,33)	1,31 (0,95-1,81)	0,095
Feminino	805	44,0	0,71 (0,56-0,90)	0,84 (0,67-1,04)	Referência	
<b>Faixa etária (anos)<sup>c</sup></b>						
0-14	16	0,9	0,02 (0,01-0,11)	-	Referência	
15-29	184	10,1	0,29 (0,18-0,48)	-	12,05 (2,05-70,75)	<0,001
30-39	349	19,1	1,05 (0,73-1,51)	-	43,34 (7,64-245,89)	<0,001
40-49	396	21,7	1,57 (1,12-2,20)	-	64,76 (11,46-365,75)	<0,001
50-59	326	17,9	2,00 (1,38-2,91)	-	82,57 (14,51-469,72)	<0,001
60-69	250	13,7	2,36 (1,54-3,61)	-	97,26 (16,89-560,16)	<0,001
>70	305	16,7	3,72 (2,53-5,47)	-	153,42 (26,89-875,24)	<0,001
<b>Região de residência</b>						
Norte	16	0,9	0,09 (0,02-0,42)	0,13 (0,04-0,49)	Referência	
Nordeste	225	12,3	0,37 (0,23-0,57)	0,44 (0,30-0,67)	4,07 (0,70-23,59)	0,089
Sudeste	1.030	56,3	1,09 (0,88-1,34)	1,20 (0,98-1,46)	12,11 (2,19-66,97)	<0,001

Sul	382	20,9	1,17 (0,83-1,66)	1,27 (0,91-1,77)	13,07 (2,31-73,92)	<0,001
Centro-Oeste	176	9,6	1,12 (0,67-1,85)	1,42 (0,91-2,23)	12,44 (2,11-73,21)	<0,001
<b>Raça/cor<sup>c</sup></b>						
Branca	1.106	66,8	1,01 (0,83-1,24)	-	Referência	
Preta	118	7,1	0,79 (0,43-1,46)	-	0,78 (0,40-1,50)	0,456
Parda	425	25,7	0,48 (0,34-0,66)	-	0,47 (0,32-0,70)	<0,001
Amarela	5	0,3	0,29 (0,03-3,24)	-	0,29 (0,01-6,02)	0,391
Indígena	3	0,2	0,54 (0,05-5,96)	-	0,32 (0,01-16,07)	0,545

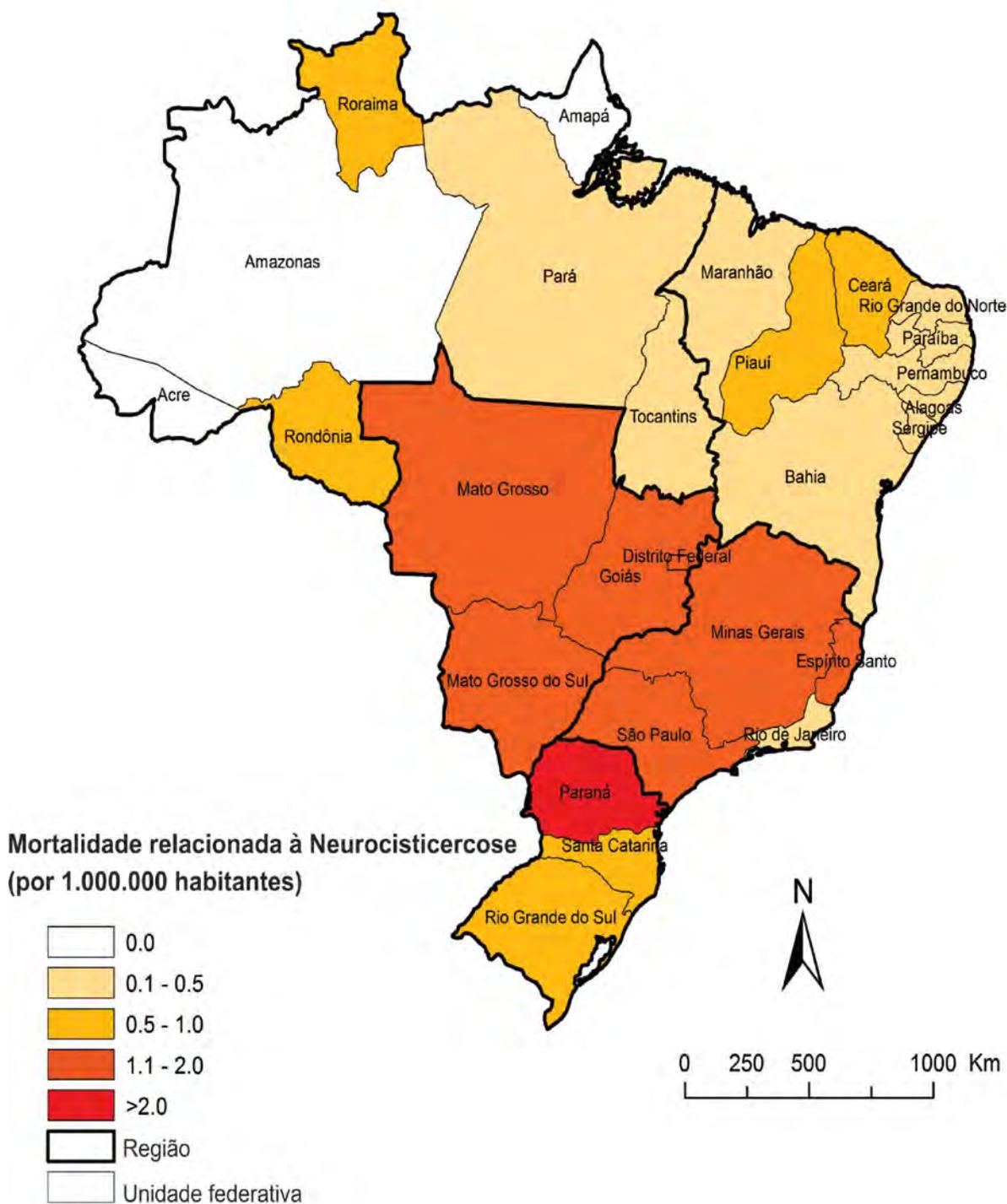
IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; -: não calculado,

<sup>a</sup>Os coeficientes médios brutos e padronizados de mortalidade (por 1.000.000 habitantes) foram calculados com base no número médio de óbitos relacionados à NCC como numerador e o tamanho da população no meio do período de estudo (ano central: 2005.5) como denominador. Os dados populacionais sobre raça/cor foram obtidos a partir dos Censos de 2000 e 2010. O tamanho da população por raça/cor para o meio do período foi derivado de uma média dos Censos de 2000 e 2010.

<sup>b</sup>Coefficientes padronizados por idade utilizando a população brasileira do Censo 2010.

<sup>c</sup>Dados não disponíveis em todos os casos (faixa etária: 3 e raça/cor: 172).

Figura 18 - Distribuição espacial dos coeficientes médios padronizados de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 habitantes) por estado de residência no Brasil, 2000-2011.



### 7.1.3 Tendências temporais

Os coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à NCC apresentaram tendência de declínio significativo em nível nacional (APC: -4,7; IC 95%: -6,0 a -3,3) durante o período de estudo, com diferentes padrões entre as regiões (Figura 19; Tabela 22). Semelhante ao padrão observado em nível nacional, houve uma diminuição significativa da mortalidade nas regiões Sudeste (APC: -6,5; IC 95%: -8,8 a -4,2), Sul (APC: -3,4; IC 95%: -6,7 a -0,1) e Centro-Oeste (APC: -6,0; IC 95%: -11,0 a -0,8). As regiões Norte (APC: 5,2; IC 95%: -7,8 a 20,0) e Nordeste (APC: 1,8; IC 95%: -1,7 a 5,4) apresentaram tendência de aumento não significativo no período (Figura 19; Tabela 22).

Tanto o sexo masculino como o feminino apresentaram tendências decrescentes significativas da mortalidade no período de estudo (Tabela 21). Os coeficientes de mortalidade apresentaram declínio em todas as faixas etárias avaliadas. No entanto, as tendências nas faixas etárias de 0-14 anos e 40-49 anos não foram significativas (Tabela 21).

Figura 19 - Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.

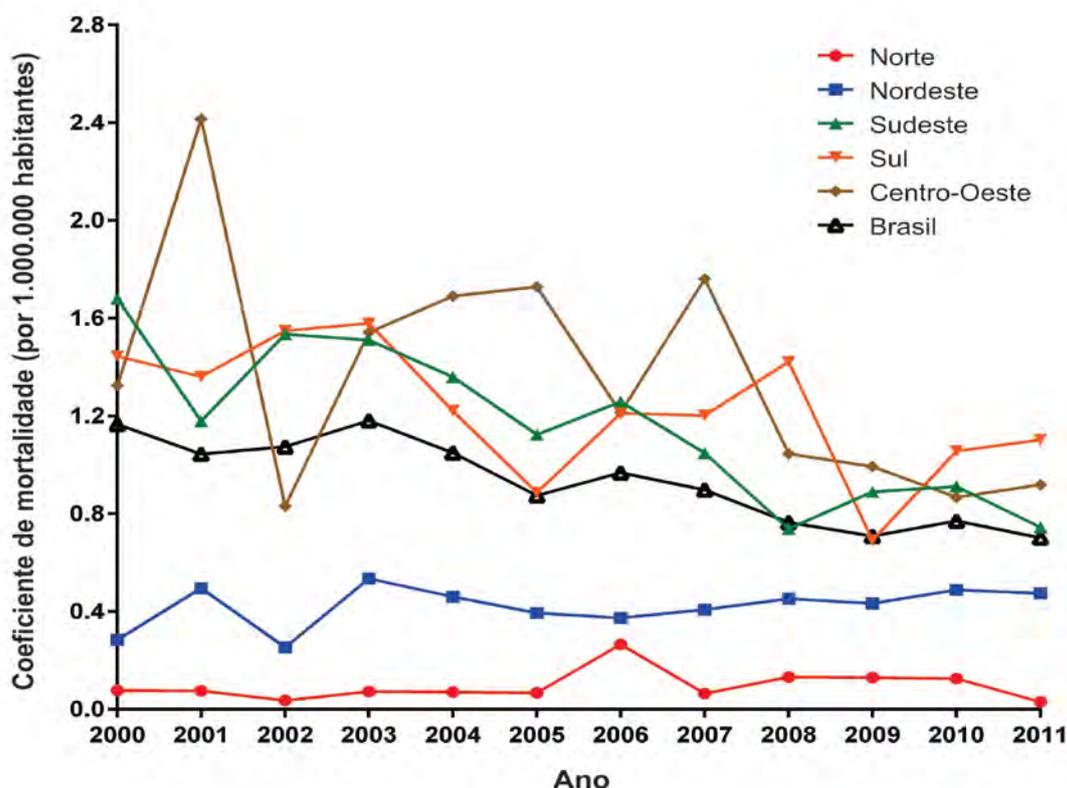


Tabela 22 - Análise de regressão joinpoint com o correspondente APC dos coeficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 1.000.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.

Variáveis	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			Período inteiro	
	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	AAPC	IC 95%
<b>Sexo</b>											
Masculino	2000-	-4,6*	-5,9 a -								
	2011		3,2							-4,6*	-5,9 a -3,2
Feminino	2000-	-4,8*	-7,5 a -								
	2011		2,0							-4,8*	-7,5 a -2,0
<b>Faixa etária (anos)</b>											
0-14	2000-	-22,7	-49,1 a	2004-	72,6	-40,2 a	2007-	-43,9*	-66,1 a -	-14,4	-34,3 a
	2004		17,3	2007		398,4	2011		7,2		11,6
15-29	2000-	-6,1*	-10,0 a -								
	2011		2,0							-6,1*	-10,0 a -2,0
30-39	2000-	-6,1*	-9,3 a -								
	2011		2,7							-6,1*	-9,3 a -2,7
40-49	2000-	-2,7	-6,8 a								
	2011		1,5							-2,7	-6,8 a 1,5
50-59	2000-	-5,5*	-8,8 a -								
	2011		2,1							-5,5*	-8,8 a -2,1
60-69	2000-	-5,7*	-9,6 a -								
	2011		1,6							-5,7*	-9,6 a -1,6

≥70	2000-	-3,2*	-5,7 a -		
	2011		0,7		-3,2* -5,7 a -0,7
<b>Região de residência</b>					
Norte	2000-	5,2	-7,8 a		
	2011		20,0		5,2 -7,8 a 20,0
Nordeste	2000-	1,8	-1,7 a		
	2011		5,4		1,8 -1,7 a 5,4
Sudeste	2000-	-6,5*	-8,8 a -		
	2011		4,2		-6,5* -8,8 a -4,2
Sul	2000-	-3,4*	-6,7 a -		
	2011		0,1		-3,4* -6,7 a -0,1
Centro-Oeste	2000-	-6,0*	-11,0 a -		
	2011		0,8		-6,0* -11,0 a -0,8
Brasil	2000-	-4,7*	-6,0 a -		
	2011		3,3		-4,7* -6,0 a -3,3

APC: variação percentual anual; AAPC: variação percentual anual média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

\*Significativamente diferente de 0 (p < 0.05).

#### 7.1.4 Distribuição espacial e análise de *clusters* de alto risco

No total, 14,6% (813/5.565) dos municípios brasileiros em 24 das 27 estados registraram pelo menos um óbito relacionado à NCC. A distribuição espacial dos coeficientes brutos e suavizados de mortalidade é apresentada na Figura 20-A e B, respectivamente. Os coeficientes médios brutos de mortalidade relacionados à NCC variaram de 0,0 a 4,49 óbitos/100.000 habitantes entre os municípios e os coeficientes suavizados de 0,0 a 1,21 óbitos/100.000 habitantes. Municípios com altos coeficientes de mortalidade relacionados à NCC foram localizados principalmente nos estados das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (Figura 20-A e B).

O índice de Moran global para o período de estudo mostrou autocorrelação espacial positiva e significativa (0,282,  $p < 0,001$ ), evidenciando a existência de dependência espacial entre os municípios. A Figura 21 apresenta os *clusters* de alto risco dos municípios identificados de acordo com a análise de autocorrelação local. Identificou-se um grande *cluster* concêntrico de alto risco (Alto/Alto) para a mortalidade relacionada à NCC nas áreas centrais do Brasil, abrangendo vários estados das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (Figura 21). *Clusters* de municípios com baixos coeficientes (Baixo/Baixo) abrangeram grandes áreas nas regiões Nordeste e Norte e pequenas áreas nos estados do Mato Grosso e Rio Grande do Sul (Figura 21).

Pela análise da estatística Scan espaço-tempo, foram identificados dois *clusters* espaço-temporais significativos de alto risco localizados nas regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste (Figura 22; Tabela 23). O *cluster* primário foi detectado no período de 2000 a 2004 e incluiu 1.084 municípios dos estados de Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina, com um total de 482 óbitos. O RR foi de 2,66 ( $p < 0,001$ ) e o coeficiente de mortalidade foi de 0,2 óbitos/100.000 habitantes (Tabela 23). O *cluster* secundário de alto risco foi localizado nos estados da Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro (Figura 22), com a duração de 2002 a 2007. Este cluster teve 163 óbitos, com um RR de 1,88 ( $p < 0,001$ ) e coeficiente de mortalidade de 0,1 óbitos/100.000 habitantes (Tabela 23).

Figura 20 - Distribuição espacial dos coeficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 100.000 habitantes) por município de residência no Brasil, 2000-2011: (a) coeficientes médios brutos; (b) coeficientes médios suavizados.

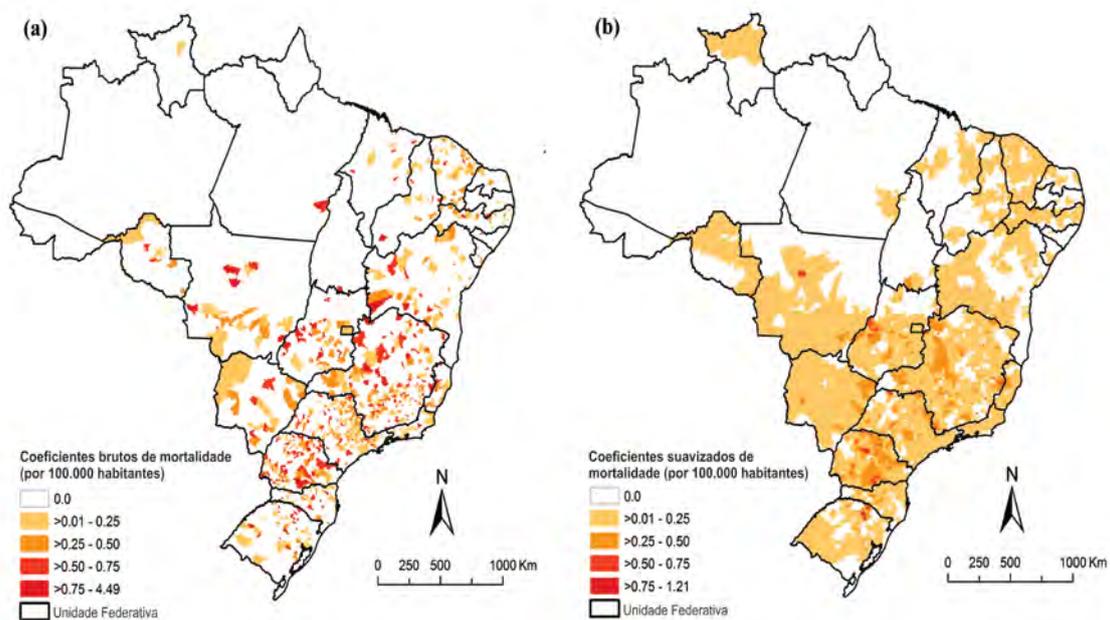


Figura 21 - Moran Map dos coeficientes de mortalidade relacionada à NCC por município de residência no Brasil, 2000-2011.

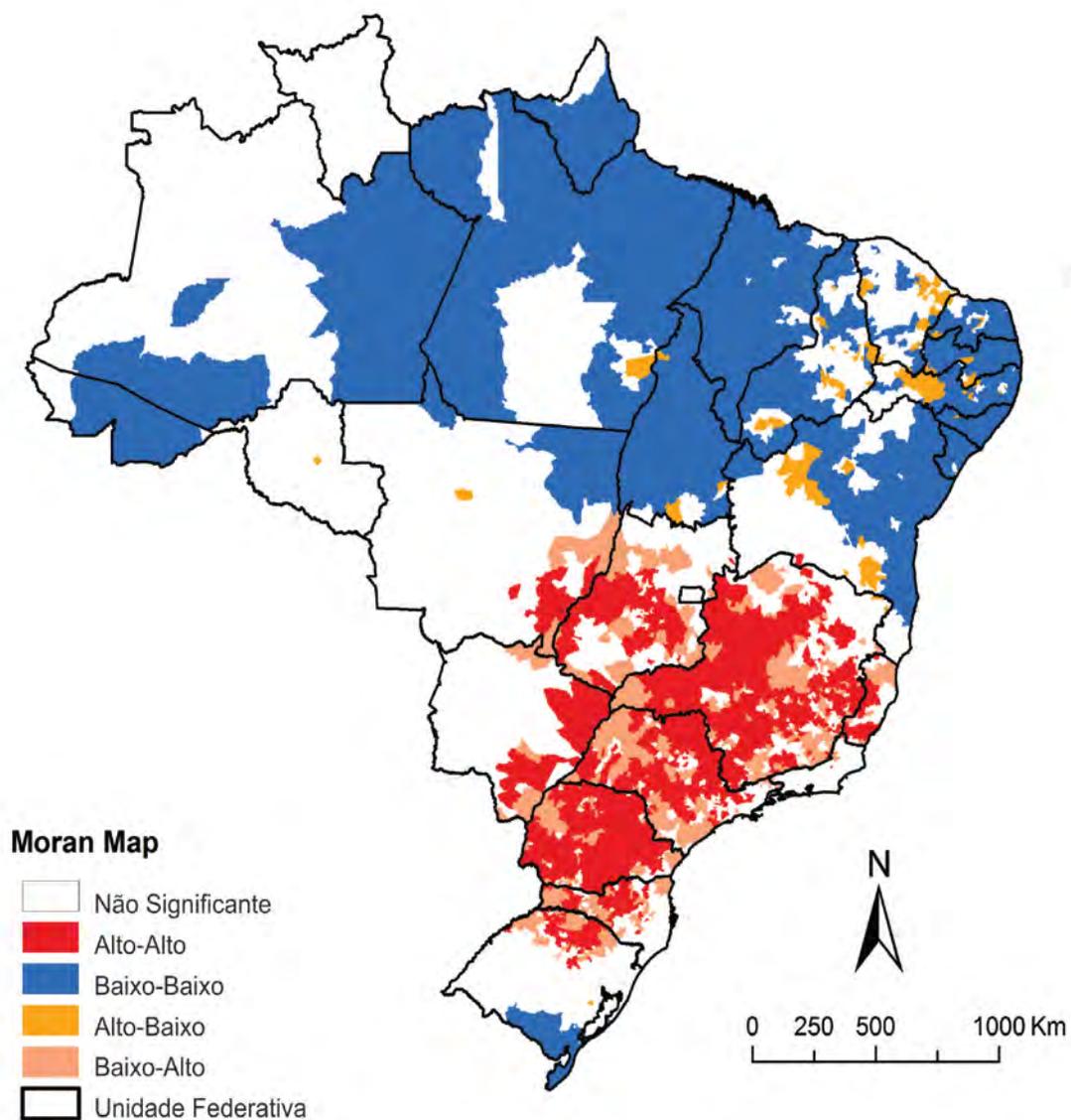


Figura 22 - Análise Scan espaço-temporal da mortalidade relacionada à NCC por município de residência no Brasil, 2000-2011.

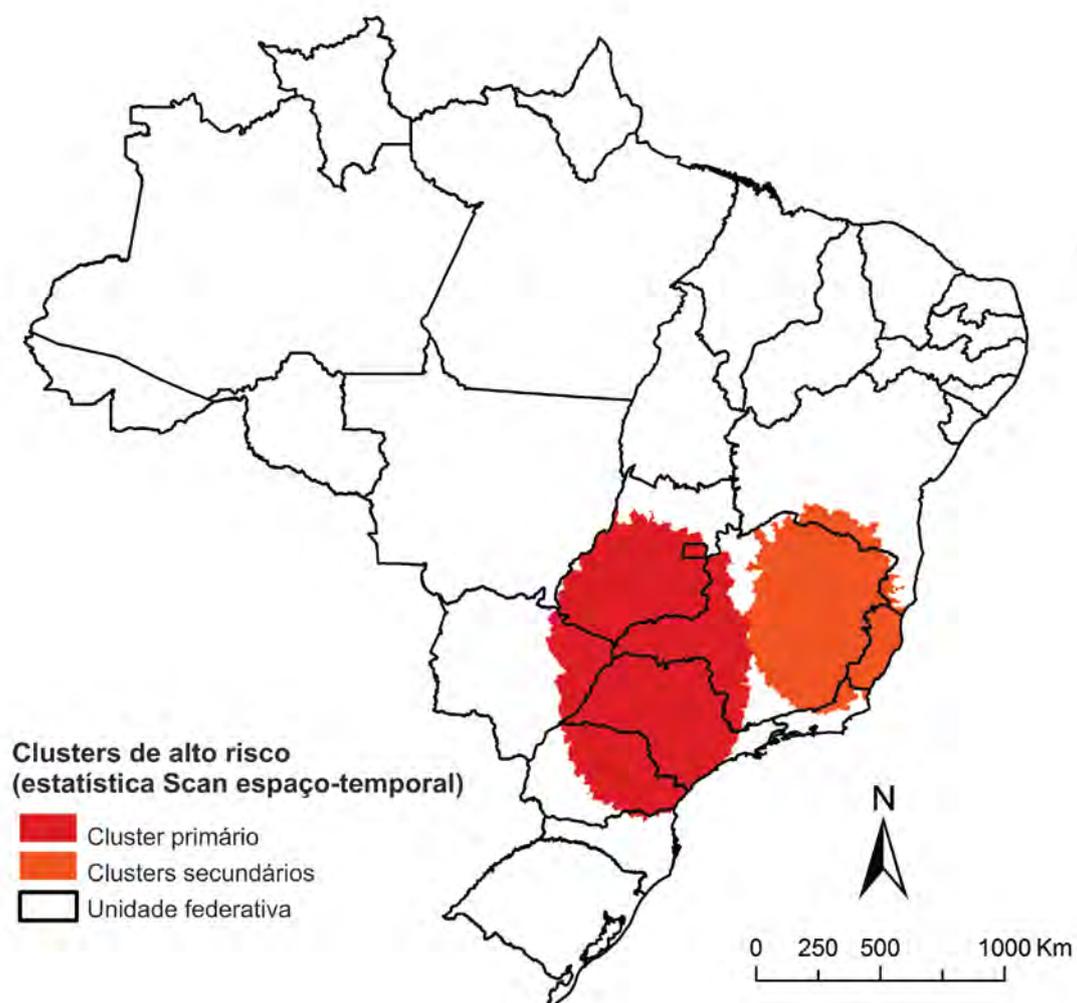


Tabela 23 - *Clusters* espaço-temporais significativos dos óbitos relacionados à NCC definidos por meio da estatística Scan espaço-tempo, por município de residência no Brasil, 2000-2011.

<i>Cluster</i>	<i>Período</i>	<i>Número de municípios</i>	<i>Estados</i>	<i>Região</i>	<i>Raio (km)</i>	<i>Coefficiente de mortalidade<sup>a</sup></i>	<i>Número observado/ esperado de óbitos</i>	<i>RR</i>	<i>P-valor</i>
1	2000-2004	1.211	Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina	Centro-Oeste, Sudeste e Sul	427,5	0,2	482/207,08	2,66	<0,001
2	2002-2007	709	Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro	Nordeste e Sudeste	329,6	0,1	163/90,65	1,88	<0,001

RR: risco relativo.

<sup>a</sup>Coefficientes de mortalidade relacionada à NCC (por 100.000 habitantes) durante o período do *cluster*.

## 7.2 Discussão

Este estudo sistemático de âmbito nacional apresenta vários aspectos epidemiológicos da mortalidade relacionada à NCC no Brasil. Em primeiro lugar, observou-se uma tendência de diminuição da mortalidade em nível nacional no período de estudo, com variações significativas entre as regiões brasileiras. Em segundo lugar, foram identificados *clusters* espaciais e espaço-temporais de alto risco localizado principalmente nas áreas endêmicas tradicionais para NCC no País. Em terceiro lugar, descreveram-se grupos de alto risco para mortalidade relacionada à NCC, como idade avançada, sexo masculino, raça/cor branca e residente nas regiões endêmicas.

Os coeficientes de mortalidade relacionada à NCC apresentaram um declínio constante no período, causada principalmente pela redução da mortalidade nas regiões consideradas endêmicas para a doença, como as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (AGAPEJEV, 2003). A causa desta tendência pode ser devido a uma diminuição da incidência e/ou letalidade relacionada à NCC nos últimos anos (SANTO, 2007b). No entanto, devido à ausência de programas sistemáticos de vigilância e controle da doença na maioria das áreas endêmicas, medidas não específicas como a melhoria das condições de vida e saneamento, educação em saúde e melhoria do acesso aos serviços de saúde podem ter desempenhado um papel importante na redução da incidência por NCC e, conseqüentemente, dos casos graves e fatais (TAKAYANAGUI; LEITE, 2001; SANTO, 2007b). Além disso, o uso de melhores abordagens terapêuticas, diagnóstico precoce e acesso ao tratamento clínico e cirúrgico podem ter sido importantes fatores envolvidos na diminuição da mortalidade nas regiões endêmicas brasileiras (SANTO, 2007b). Um estudo realizado no México utilizando dados nacionais verificou uma diminuição importante na frequência de casos de cisticercose e teníase no período de 1990 a 2009; a implementação do programa nacional de controle para *Taenia solium* e a melhoria geral das condições de vida no México foram consideradas como os principais fatores para esse declínio (FLISSER; CORREA, 2010). As regiões mais desfavorecidas socioeconomicamente do Brasil, como as regiões Norte e Nordeste, apesar de terem os coeficientes mais baixos, não apresentaram tendência decrescente da mortalidade relacionada à NCC no período, reforçando o papel da ausência de programas de controle, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e baixas condições de vida na ocorrência e manutenção da doença (AGAPEJEV, 2003; WHO, 2010b; AGAPEJEV, 2011; DEL BRUTTO, 2014).

Este estudo evidenciou *clusters* de alto risco para a mortalidade relacionada à NCC nas áreas reconhecidamente endêmicas localizadas nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. O risco foi 12 vezes maior nestas regiões em comparação com a região Norte. De fato, um estudo de revisão recente mostrou que a maior ocorrência de NCC foi encontrada em alguns estados destas regiões, com ocorrência ocasional em alguns estados da região Nordeste (AGAPEJEV, 1996, 2003). Embora a frequência de casos de NCC esteja associada com condições sanitárias precárias e baixas condições socioeconômicas em áreas endêmicas (WHO, 2010b; AGAPEJEV, 2011), a alta ocorrência da doença nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste pode ser devido a uma maior cobertura e acesso ao diagnóstico por exames de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] e/ou ressonância magnética [RM]), tratamento clínico e cirúrgico e a presença de programas específicos de controle e de notificação da doença (PFUETZENREITER; ÁVILA-PIRES, 2000; AGAPEJEV, 2003, 2011). A baixa ocorrência da NCC em algumas áreas, como as regiões Norte e Nordeste, podem ser explicadas pela falta de notificação e dificuldade de acesso aos serviços de saúde e métodos diagnósticos, o que pode reduzir a frequência de diagnósticos e resultar em subnotificação da doença nessas regiões (PFUETZENREITER; ÁVILA-PIRES, 2000; AGAPEJEV, 2003). No entanto, dados epidemiológicos sistemáticos sobre a distribuição geográfica da teníase/cisticercose em humanos e suínos ainda são escassos no Brasil e estudos adicionais são necessários (AGAPEJEV, 2003; SANTO, 2007). Além disso, enfatiza-se a importância dos processos de migração interna, especialmente de pessoas das áreas rurais em que a doença é endêmica para os centros urbanos, podem também afetar os padrões endêmicos da doença no País (GONZALES *et al.*, 2015).

Os coeficientes de mortalidade relacionados à NCC mais elevados entre homens confirmam os achados de outros estudos de mortalidade em larga escala realizados no estado de São Paulo, Brasil (SANTO, 2007b) e nos EUA (SORVILLO *et al.*, 2004, 2007). A relação entre sexo e risco de infecção por NCC é controversa. Alguns estudos mostraram uma maior frequência da doença no sexo masculino (CHIMELLI; LOVALHO; TAKAYANAGUI, 1998; CHAGAS; D'OLIVEIRA-JÚNIOR; TAVARES-NETO, 2003; LINO-JÚNIOR *et al.*, 2007; ALMEIDA; TORRES, 2011), enquanto outros mostraram uma maior prevalência da NCC no sexo feminino (PFUETZENREITER; ÁVILA-PIRES, 1999; MENDES *et al.*, 2005; BENEDETI *et al.*, 2007; GRAZZIOTIN *et al.*, 2010; CORAL-ALMEIDA *et al.*, 2015). Uma revisão sistemática recente sobre a epidemiologia da NCC no Brasil mostrou uma prevalência maior da doença entre os homens, com envolvimento mais frequente de manifestações graves em pacientes do sexo feminino (AGAPEJEV, 2003, 2011). De fato, em estudos que

mostraram uma maior frequência de NCC em homens, geralmente a maioria dos casos foram considerados assintomáticos (SHANDERA *et al.*, 1994; CHIMELLI; LOVALHO; TAKAYANAGUI, 1998; MONTEMOR NETO *et al.*, 2000; ALMEIDA; TORRES, 2011). Estudos mostram que algumas formas de NCC são mais graves nas mulheres, com uma resposta inflamatória mais intensa contra o parasita, indicando uma possível influência hormonal sobre o desenvolvimento ou susceptibilidade da doença (DEL BRUTTO *et al.*, 1988; FLEURY *et al.*, 2004; MENDES *et al.*, 2005; BENEDETI *et al.*, 2007). A ocorrência mais frequente de manifestações clínicas em mulheres pode levá-las a procurar assistência médica com mais frequência e, conseqüentemente, também realizar mais testes diagnósticos do que os homens (PFUETZENREITER; ÁVILA-PIRES, 2000). No entanto, os dados disponíveis são provenientes de diferentes populações estudadas (casos clínicos, autópsias, internações, etc.), que limitam a interpretação e a comparabilidade entre os estudos.

Os altos coeficientes de mortalidade relacionados à NCC entre idosos refletem os padrões da natureza crônica e debilitante da doença (CROKER *et al.*, 2012). Há uma exposição mais prolongada ao parasita com o aumento da idade e, provavelmente, os doentes são continuamente infectados com a NCC ao longo da vida (FREITAS *et al.*, 2005; MENDES *et al.*, 2005; CAVELLANI *et al.*, 2007, 2012; CORAL-ALMEIDA *et al.*, 2015). Estudos têm demonstrado que as pessoas idosas são mais tolerantes ao parasita do que as mais jovens, com a NCC menos sintomática em pessoas mais velhas (CAVELLANI *et al.*, 2007; 2012). Alguns estudos têm indicado níveis mais elevados de infecção ativa em pessoas idosas, o que foi sugerido ser devido a uma menor resposta imune do hospedeiro (PRAET *et al.*, 2010; SECKA *et al.*, 2011; MWAPE *et al.*, 2013). Isto pode indicar que a susceptibilidade de se tornar infectados aumenta com a idade, enquanto há uma diminuição de resistência contra a doença grave (CAVELLANI *et al.*, 2012). Estes efeitos podem explicar a maior média de idade ao morrer e maior proporção de óbitos nos grupos etários mais velhos para NCC como causa associada quando comparado com a NCC como causa básica, que tiveram maior predominância de mortes em adultos de meia-idade. A ocorrência simultânea de doenças crônicas mais comuns no grupo populacional idoso como as doenças cardiovasculares e neoplasias pode aumentar a gravidade e a letalidade pela doença (CAVELLANI *et al.*, 2007).

Foi observada uma considerável proporção de óbitos ocorridos em crianças e adultos em idade produtiva, chamando atenção para implementação e melhorias das medidas de controle específicas para o complexo teníase/cisticercose nas áreas altamente endêmicas (CHAGAS; D'OLIVEIRA-JÚNIOR; TAVARES-NETO, 2003; BENEDETI *et al.*, 2007). A NCC pode inviabilizar a capacidade produtiva temporariamente ou permanentemente, além de

impactar a vida social em grupos etários altamente produtivos (CHAGAS; D'OLIVEIRA-JÚNIOR; TAVARES-NETO, 2003; ANDRADE-FILHO; FIGUERÔA; ANDRADE-SOUZA, 2007; BENEDETI *et al.*, 2007).

O coeficiente de mortalidade mais elevado em indivíduos da raça/cor branca pode ser explicado pelo fato da maioria dos óbitos relacionados à NCC serem registrados em regiões do Brasil com maior proporção de brancos na população total, como as regiões Sul e Sudeste (IBGE, 2010). No entanto, um número importante de dados sobre raça/cor em branco/ignorado limita a sua validade e a interpretação dessa informação deve ser realizada com cautela.

O complexo teníase/cisticercose não é uma doença de notificação obrigatória e não há um programa nacional específico de controle no Brasil (TAKAYANAGUI; LEITE, 2001; AGAPEJEV, 2003). Embora o Ministério da Saúde recomende a implementação de notificação compulsória do complexo teníase/cisticercose em áreas endêmicas, apenas alguns estados (Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul) e o município de Ribeirão Preto (São Paulo) implementaram programas específicos de controle da doença (AGAPEJEV, 2003). Por conseguinte, os dados sobre incidência e prevalência da NCC permanecem amplamente desconhecidos e a ocorrência da doença é subestimada no Brasil (AGAPEJEV, 2003).

Considerando-se que a cisticercose é uma doença evitável e tratável, as intervenções de prevenção e controle são de extrema importância para a saúde pública e devem se focalizar na melhoria do saneamento e de controle da criação de suínos (WHO, 2002, 2010b). Estas medidas incluem acesso gratuito à quimioterapia preventiva, diagnóstico precoce e tratamento dos casos de teníase, melhor prática de criação de suínos, rigorosa inspeção de produtos de carne, tratamento anti-helmíntico e vacinação de suínos (WHO, 2002, 2010b; CROKER *et al.*, 2012). Estas ações específicas de controle devem ser desenvolvidas juntamente com medidas mais gerais, como a melhoria das condições de vida, acesso à água e saneamento adequados, melhoria do acesso aos cuidados de saúde e educação em saúde (WHO, 2010b). A implementação de mecanismos adequados de vigilância e um sistema de notificação obrigatória para o complexo teníase/cisticercose em todo o território nacional poderia fornecer dados epidemiológicos mais precisos sobre a prevalência da população e permitiria o mapeamento geográfico das áreas afetadas para melhorar a efetividade das medidas de vigilância e de controle (TAKAYANAGUI; LEITE, 2001; AGAPEJEV, 2003). Neste contexto, a abordagem com base em dados de mortalidade pode

ser utilizada como um substituto para conhecimento da situação da doença nas áreas endêmicas.

Este estudo teve algumas limitações. Os dados secundários podem apresentar informações incompletas, apesar da melhoria da qualidade dos dados do SIM durante os últimos anos (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b, 2014a). Por exemplo, uma tendência de aumento pode ser causada parcialmente pelo aumento da cobertura e melhoria do registro de óbitos no SIM durante o período de estudo, bem como pela melhoria do acesso aos serviços de saúde (MARTINS-MELO *et al.*, 2014b). Consequentemente, mudanças nas tendências de mortalidade entre as regiões devem ser interpretados com cautela. A causa básica de morte pode ter sido codificada como uma complicação ou agravamento associado à NCC (como edema cerebral, hidrocefalia e hipertensão intracraniana). Foram coletadas informações com base em causas múltiplas de morte, ao invés de apenas utilizar a causa básica de morte, para reduzir este erro e para identificar todas as DOs em que a NCC foi mencionada em qualquer campo. De fato, um adicional de 32% casos foram identificados por meio do uso de causas múltiplas de morte. No entanto, pode-se supor ainda que o número de óbitos por NCC pode ter sido subestimado. Em primeiro lugar, cerca de 8% dos óbitos relacionados à cisticercose (CID-10: B69) foram registrados como cisticercose não especificada (CID-10: B69.9) (156/2.007); um certo número de NCC podem estar incluído neste grupo, sem ser relatado de forma adequada. Em segundo lugar, o diagnóstico da NCC requer confirmação da infecção por meio de exames de neuroimagem, biópsia ou autópsia (SORVILLO *et al.*, 2004, 2007). Alguns casos fatais de NCC pode não ter sido diagnosticado, com a consequente codificação errada de óbitos relacionada à NCC como outras condições (SORVILLO *et al.*, 2004).

### 7.3 Conclusões

NCC é uma negligenciada e evitável causa de morte no Brasil. Como indicado pela análise de causas múltiplas de morte, os óbitos relacionados à NCC podem estar subestimados no País. Apesar do declínio da mortalidade relacionada à NCC no Brasil, esse padrão não foi observado nas regiões com baixos coeficientes de mortalidade e com as piores condições socioeconômicas, como as regiões Norte e Nordeste. *Clusters* de municípios com altos coeficientes de mortalidade foram encontrados principalmente nos estados e regiões consideradas altamente endêmicas para a doença. Medidas específicas de saúde pública podem prevenir, reduzir e até eliminar esta doença parasitária. Sistemas de vigilância e

controle adequado e notificação obrigatória do complexo teníase/cisticercose devem ser implementados em todo o País, o que poderia fornecer informações mais precisa sobre a incidência e prevalência humana e sua distribuição geográfica.

## **8 EIXO TEMÁTICO 5: Magnitude, tendências temporais e distribuição espacial da mortalidade relacionada à leishmaniose visceral no Brasil**

### **8.1 Resultados**

Entre 2000 e 2011, a leishmaniose visceral (LV) foi identificada em 3.322 (0,03%) óbitos, com 2,727 (82,1%) como uma causa básica e 595 (17,9%) como causa associada de morte. O número médio de óbitos relacionados à LV foi de 277 por ano, variando de 198 em 2001 para 350 em 2009. No mesmo período, 41.015 casos novos de LV foram notificados (incidência média anual de 1,84 casos/100.000 habitantes). O coeficiente médio padronizado de mortalidade relacionada à LV no período foi de 0,15 óbitos/100.000 habitantes (IC 95%: 0,13-0,16) e o coeficiente de letalidade 8,1% (IC 95%: 7,8-8,4). O aumento relativo dos indicadores após a inclusão de causas associadas de morte foi de 25% para o coeficiente de mortalidade (0,15 versus 0,12 óbitos/100.000 habitantes como causa básica) e 22,7% para o coeficiente de letalidade (8,1% versus 6,6% como causa básica).

#### **8.1.1 Características epidemiológicas**

As características predominantes dos óbitos foram: sexo masculino (63,4%), raça/cor parda (61,9%), faixa etária de <15 anos (37,0%; média: 30,3; DP: ±26,0; mediana: 29,1) e residência na região Nordeste (56,0%). De todos os estados do Brasil, Minas Gerais teve a maior proporção de óbitos (15,3%). Apesar da maioria residir em municípios que não eram capitais (78,5%), o local de ocorrência dos óbitos foi principalmente em hospitais (95,4%) e nas capitais brasileiras (59,7%) (Tabela 24).

Tabela 24 - Características epidemiológicas dos óbitos relacionados à LV no Brasil, 2000-2011.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sex</b>		
Masculino	2.107	63,4
Feminino	1.215	36,6
<b>Faixa etária (anos)<sup>a</sup></b>		
<1	434	13,1
1-14	793	23,9
15-29	460	13,9
30-39	402	12,1
40-49	369	11,1
50-59	327	9,9
60-69	233	7,0
≥70	294	8,9
<b>Raça/cor<sup>a</sup></b>		
Parda	1.794	61,9
Branca	706	24,4
Preta	350	12,1
Indígena	30	1,0
Amarela	19	0,7
<b>Escolaridade(anos)<sup>a</sup></b>		
Nenhuma	581	33,5
1-3	484	27,9
4-7	436	25,1
8-11	180	10,4
≥12	53	3,1
<b>Estado civil<sup>a</sup></b>		
Solteiro	1.349	58,8
Casado	692	30,2
Viúvo	156	6,8
Divorciado	72	3,1
União estável	24	1,0
<b>Região de residência</b>		

Nordeste	1.860	56,0
Sudeste	703	21,2
Norte	419	12,6
Centro-Oeste	332	10,0
Sul	08	0,2
<b>Unidades federativas</b>		
Minas Gerais	507	15,3
Maranhão	466	14,0
Ceará	417	12,5
Bahia	339	10,2
Piauí	244	7,3
Mato Grosso do Sul	202	6,1
Tocantins	202	6,1
Pará	199	6,0
São Paulo	185	5,6
Pernambuco	154	4,6
Outros estados <sup>b</sup>	407	12,3
<b>Local de residência<sup>a</sup></b>		
Hospital	3.145	95,4
Domicílio	111	3,4
Outros estabelecimentos de saúde	20	0,6
Via pública	19	0,5
<b>Residência em capital de estado</b>		
Sim	715	21,5
Não	2.607	78,5
<b>Ocorrência em capital do estado</b>		
Sim	1.984	59,7
Não	1.338	40,3

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Dados não disponíveis em todos os casos.

<sup>b</sup>Rondônia, Amazonas, Roraima, Amapá, Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal.

Os maiores coeficientes padronizados de mortalidade foram observados no sexo masculino (0,19 óbitos/100.000 habitantes) e residentes na região Nordeste (0,30

óbitos/100.000 habitantes), enquanto os maiores coeficientes de letalidade foram encontrados no sexo masculino (8,8%) e residentes na região Sul (17,8%) (Tabela 25). Os estados do Tocantins (1,28 óbitos/100.000 habitantes), Mato Grosso do Sul (0,74 óbitos/100.000 habitantes) e Piauí (0,67 óbitos/100.000 habitantes) apresentaram os maiores coeficientes médios de mortalidade, enquanto os estados do Amazonas (54,5%), Rondônia (28,6 %) e Rio Grande do Sul (28,6%) apresentaram os maiores coeficientes de letalidade. Os coeficientes de mortalidade específicos por idade mais elevados foram encontrados nos extremos dos grupos etários, especialmente em <1 ano (1,03 óbitos/100.000 habitantes) e  $\geq 70$  anos (0,36 óbitos/100.000 habitantes). Os coeficientes de letalidade mais elevados foram encontrados nas faixas etárias mais velhas, principalmente nas faixas etárias de  $\geq 70$  anos (43,8%) e 60-69 anos (23,3%) (Tabela 25).

### 8.1.2 Tendências temporais

Os coeficientes padronizados de mortalidade apresentaram tendência de aumento significativo em nível nacional (APC: 3,3%; IC 95%: 1,7 a 5,0) no período de estudo, com diferentes padrões entre as regiões (Figura 23; Tabela 26). Houve um aumento significativo dos coeficientes de mortalidade nas regiões Norte (APC: 9,4%; IC 95%: 5,3 a 13,6) e Sudeste (APC: 8,1%; IC 95%: 2,6 a 13,9). Os coeficientes de mortalidade na região Nordeste diminuíram não significativamente durante 2000-2002 (APC: -14,3%; 95% CI: -28,6 a 2,9), com posterior aumento significativo durante o período de 2002 a 2011 (APC: 2,0%; IC 95%: 0,3 a 3,7). Os coeficientes de mortalidade na região Centro-Oeste se mantiveram estável ao longo do período (APC: 3,8%; IC 95%: -0,7 a 8,6) (Figura 24; Tabela 26). O sexo masculino (APC: 3,9%; IC 95%: 2,0 a 5,9) e o feminino (APC: 2,3%; IC 95%: 0,4 a 4,3) apresentaram aumento significativo da mortalidade no período (Tabela 26). Coeficientes de mortalidade específicos por idade variaram entre os grupos etários, com tendências de aumento significativo nas faixas etárias de 40-50 anos (APC: 8,0%; IC 95%: 2,6 a 13,7), 50-59 anos (APC: 7,2%; 95% CI: 3,3 a 11,2) e  $\geq 70$  anos (APC: 9,2%; IC 95%: 5,7 a 12,9). Os outros grupos etários mantiveram tendências de estabilidade no período (Tabela 26).

Similar aos coeficientes de mortalidade, o coeficiente de letalidade aumentou significativamente no Brasil no período de estudo (APC: 3,4%; IC 95%: 1,0 a 5,8) (Figura 24, Tabela 26). A região Nordeste (APC: 4,2%; IC 95%: 0,7 a 7,8) apresentou aumento significativo, enquanto as regiões Norte (APC: 1,9%; IC 95%: -1,2 a 5,1), Sudeste (APC:

3,5%; IC 95%: -0,1 a 7,3) e Centro-Oeste (APC: -0,1%; IC 95%: -4,7 a 4,3) apresentaram tendências de estabilidade no período (Figura 24, Tabela 26).

Tabela 25 - Indicadores de mortalidade relacionada à LV no Brasil, 2000-2011.

<b>Variáveis</b>	<b>Óbitos por LV(média anual/variação)<sup>a</sup></b>	<b>Casos por LV(média anual/variação)<sup>a,b</sup></b>	<b>Coefficiente de mortalidade (por 100.000 habitantes)<sup>c</sup></b>	<b>Coefficiente de incidência (por 100.000 habitantes)<sup>b</sup></b>	<b>Letalidade estimada (%)<sup>b</sup></b>
<b>Sexo</b>					
Masculino	176 (116-225)	2.012 (1.485-2.344)	0,19	2,19	8,82
Feminino	101 (78-125)	1,273 (956-1.469)	0,10	1,34	7,92
<b>Faixa etária (anos)</b>					
<1	36 (26-45)	325 (192-407)	1,03	9,16	9,47
1-14	66 (46-91)	1.617 (1.271-1.905)	0,13	3,12	3,95
15-39	72 (50-95)	826 (654-1.008)	0,07	1,02	8,64
40-59	58 (26-91)	370 (178-582)	0,15	1,06	16,46
60-69	19 (8-31)	87 (44-140)	0,22	0,98	23,28
≥70	24 (12-45)	58 (26-114)	0,36	0,85	43,79
<b>Região de residência</b>					
Norte	35 (15-52)	595 (299-866)	0,24	4,00	5,87
Nordeste	155 (134-167)	1,960 (1.463-4.029)	0,30	3,82	7,91
Sudeste	59 (21-98)	601 (240-782)	0,08	0,76	9,75
Sul	1 (0-2)	4 (0-10)	<0,01	0,01	17,77
Centro-Oeste	28 (15-40)	258 (123-354)	0,26	1,96	10,40

---

Brasil	277 (198-350)	3.418 (2.448-4.858)	0,15	1,84	8,10
--------	---------------	---------------------	------	------	------

---

<sup>a</sup>Número médio anual de mortes e casos. Variação: variação anual do número de mortes e casos - valor mínimo e máximo no período. Os valores foram arredondados para o número mais próximo.

<sup>b</sup>Dados de casos de LV para sexo e idade disponível para o período de 2001 a 2011.

<sup>c</sup>Coefficientes de mortalidade padronizados por idade (população brasileira do Censo 2010) e coeficientes específicos por idade.

Figura 23 - Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) no Brasil e regiões, 2000-2011.

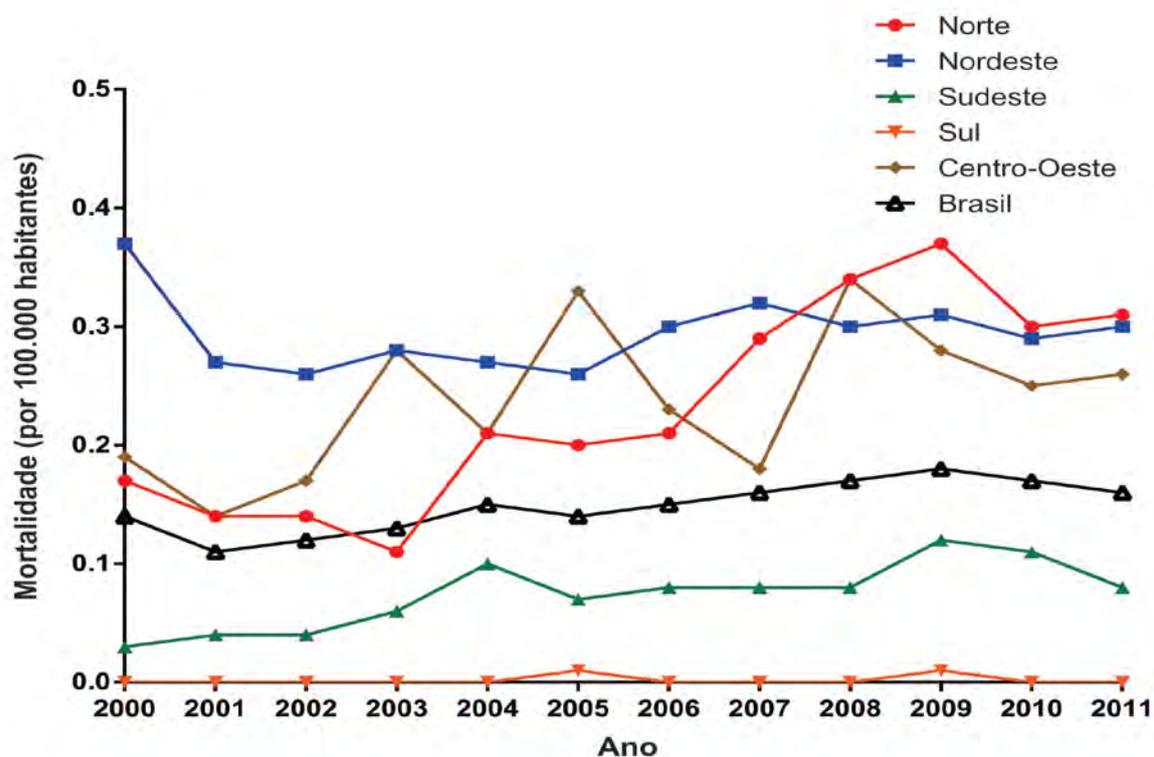


Figura 24 - Tendências dos coeficientes de letalidade relacionada à LV no Brasil e regiões, 2000-2011.

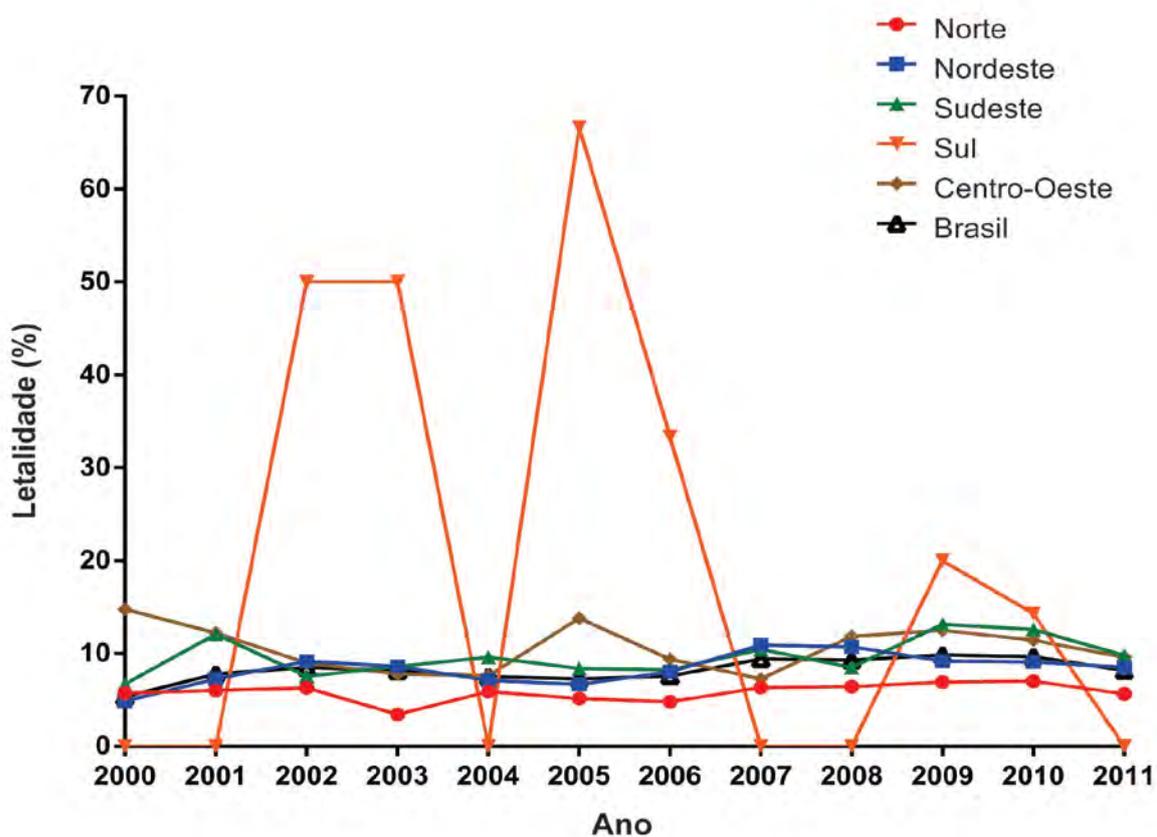


Tabela 26 - Análise de regressão joinpoint dos indicadores de mortalidade relacionada à LV no Brasil, 2000-2011.

Indicador/ variável	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			Período inteiro	
	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	Período	APC	IC 95%	AAPC	IC 95%
<b>Coefficientes de mortalidade</b>											
<b>Sexo</b>											
Masculino	2000-2011	3,9*	2,0 a 5,9							3,9*	2,0 a 5,9
Feminino	2000-2011	2,3*	0,4 a 4,3							2,3*	0,4 a 4,3
<b>Faixa etária (anos)</b>											
<1	2000-2011	0,3	-3,1 a 3,9							0,3	-3,1 a 3,9
1-14	2000-2011	-1,7	-4,7 a 1,4							-1,7	-4,7 a 1,4
15-29	2000-2002	-	-41,4 a 17,9	2002-2009	5,8	-0,3 a 12,3	2009-2011	-	-39,0 a 24,1	-2,3	-8,8 a 4,7
30-39	2000-2011	3,2	-0,4 a 6,9							3,2	-0,4 a 6,9
40-49	2000-2011	8,0*	2,6 a 13,7							8,0*	2,6 a 13,7
50-59	2000-2011	7,2*	3,3 a 11,2							7,2*	3,3 a 11,2

	2011								11,2
60-69	2000-2011	5,2	-0,1 a 10,7					5,2	-0,1 a 10,7
	2011								10,7
≥70	2000-2011	9,2*	5,7 a 12,9					9,2*	5,7 a 12,9
	2011								12,9
<b>Região de residência</b>									
Brasil	2000-2011	3,3*	1,7 a 5,0					3,3*	1,7 a 5,0
Norte	2000-2011	9,4*	5,3 a 13,6					9,4*	5,3 a 13,6
Nordeste	2000-2002	-	-28,6 a 2,9	2002-2011	2,0*	0,3 a 3,7		-1,2	-4,1 a 1,8
Sudeste	2000-2011	8,1*	2,6 a 13,9					8,1*	2,6 a 13,9
Sul	2000-2011	NC						NC	
Centro-Oeste	2000-2011	3,8	-0,7 a 8,6					3,8	-0,7 a 8,6
<b>Letalidade</b>									
<b>Região de residência</b>									
Brasil	2000-2011	3,4*	1,0 a 5,8					3,4*	1,0 a 5,8

	2011				
Norte	2000-	1,9	-1,2 a 5,1		1,9 -1,2 a 5,1
	2011				
Nordeste	2000-	4,2*	0,7 a 7,8		4,2* 0,7 a 7,8
	2011				
Sudeste	2000-	3,5	-0,1 a 7,3		3,5 -0,1 a 7,3
	2011				
Sul	2000-	NC			NC
	2011				
Centro-Oeste	2000-	-0,3	-4,7 a 4,3		-0,3 -4,7 a 4,3
	2011				

APC: variação percentual anual; AAPC: variação percentual anual média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NC: Não calculado – análise das estimativas de APC não pode ser realizada quando uma observação contém um valor zero.

\*Significativamente diferente de 0 ( $p < 0.05$ ).

### 8.1.3 Padrões espaciais da mortalidade relacionada à LV

No período de estudo, 18,1% (1.010/5.565) dos municípios brasileiros em 25 estados registraram pelo menos um óbito relacionado à LV. As Figuras 25 e 26 apresentam a distribuição espacial dos coeficientes brutos e suavizados de mortalidade, respectivamente. O método Bayesiano empírico local gerou coeficientes corrigidos mais estáveis (Figura 25). Os coeficientes brutos de mortalidade variaram de 0,0 a 9,5 óbitos/100.000 habitantes entre os municípios brasileiros, enquanto os coeficientes suavizados de 0,0 a 3,6 óbitos/100.000 habitantes. Em geral, os mapas temáticos mostram a presença de municípios e/ou grupos de municípios com altos coeficientes de mortalidade relacionada à LV nos estados das regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. A maior concentração de municípios foi encontrada na região Nordeste, abrangendo áreas em todos os nove estados da região. Houve também áreas com altos coeficientes de mortalidade abrangendo a maior parte dos estados do Tocantins e Mato Grosso do Sul, regiões centro-norte e oeste do estado de Minas Gerais, região oeste do estado de São Paulo, regiões leste e norte do estado de Goiás e região nordeste dos estados do Pará e Roraima (Figuras 25 e 26).

O índice de Moran global para os subperíodos e período total apresentaram valores positivos significativos que variaram de 0,17 a 0,25 ( $p < 0,001$ ), evidenciando a existência de dependência espacial entre os coeficientes de mortalidade dos municípios com padrões semelhantes. A Figura 27 apresenta os *clusters* de municípios identificados de acordo com o índice de Moran local para os coeficientes suavizados de mortalidade e visualizados por meio do Moran Map. Um importante *cluster* de municípios com altos coeficientes de mortalidade (Alto/Alto) foi identificado abrangendo uma área geográfica que engloba o leste do estado do Pará, a maioria dos estados da região Nordeste, Tocantins, norte do estado de Goiás e noroeste do estado de Minas Gerais. Houve outros *clusters* de alto risco que abrangiam quase todo o estado do Mato Grosso do Sul e na região sul do estado de Mato Grosso (Figura 27). *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de mortalidade (Baixo/Baixo) foram localizados abrangendo quase toda a região Sul, grande parte da região Sudeste, bem como áreas isoladas nas regiões Norte e Centro-Oeste (Figura 27).

Figura 25 - Distribuição espacial dos coeficientes brutos de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) por municípios de residência; Brasil, 2000-2011.

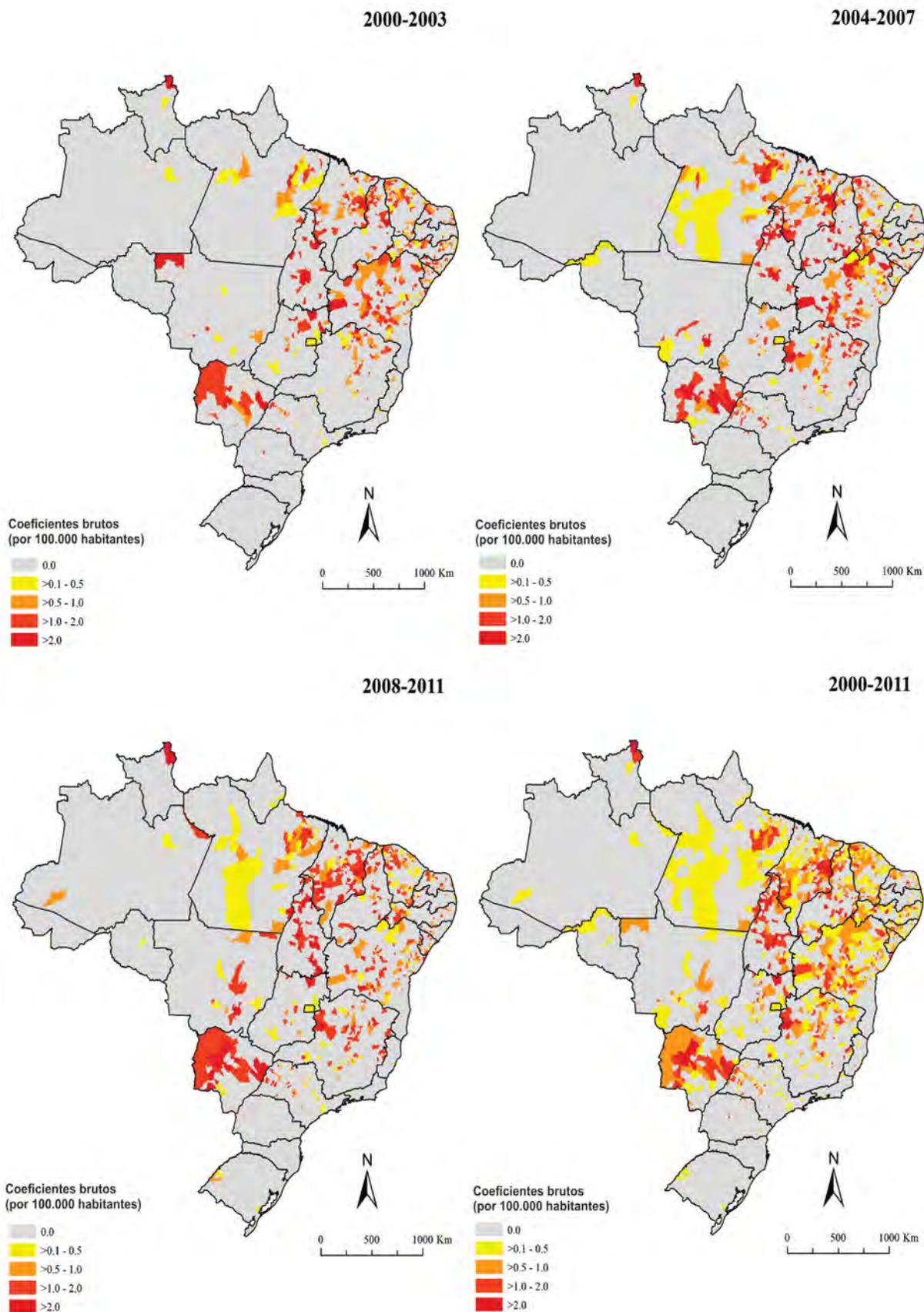


Figura 26 - Distribuição espacial dos coeficientes de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) após a suavização pelo método Bayesiano empírico local por municípios de residência, Brasil, 2000-2011.

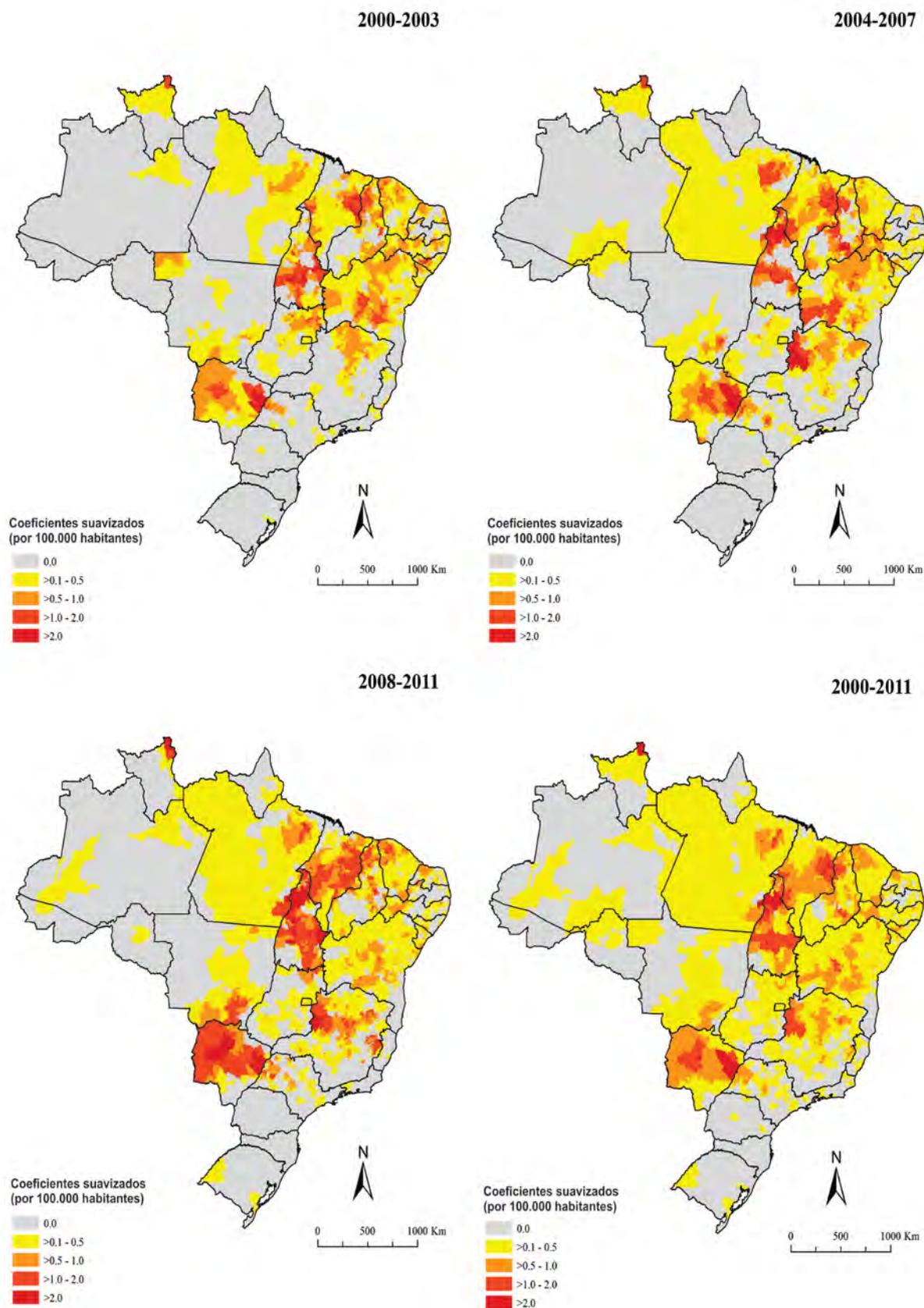
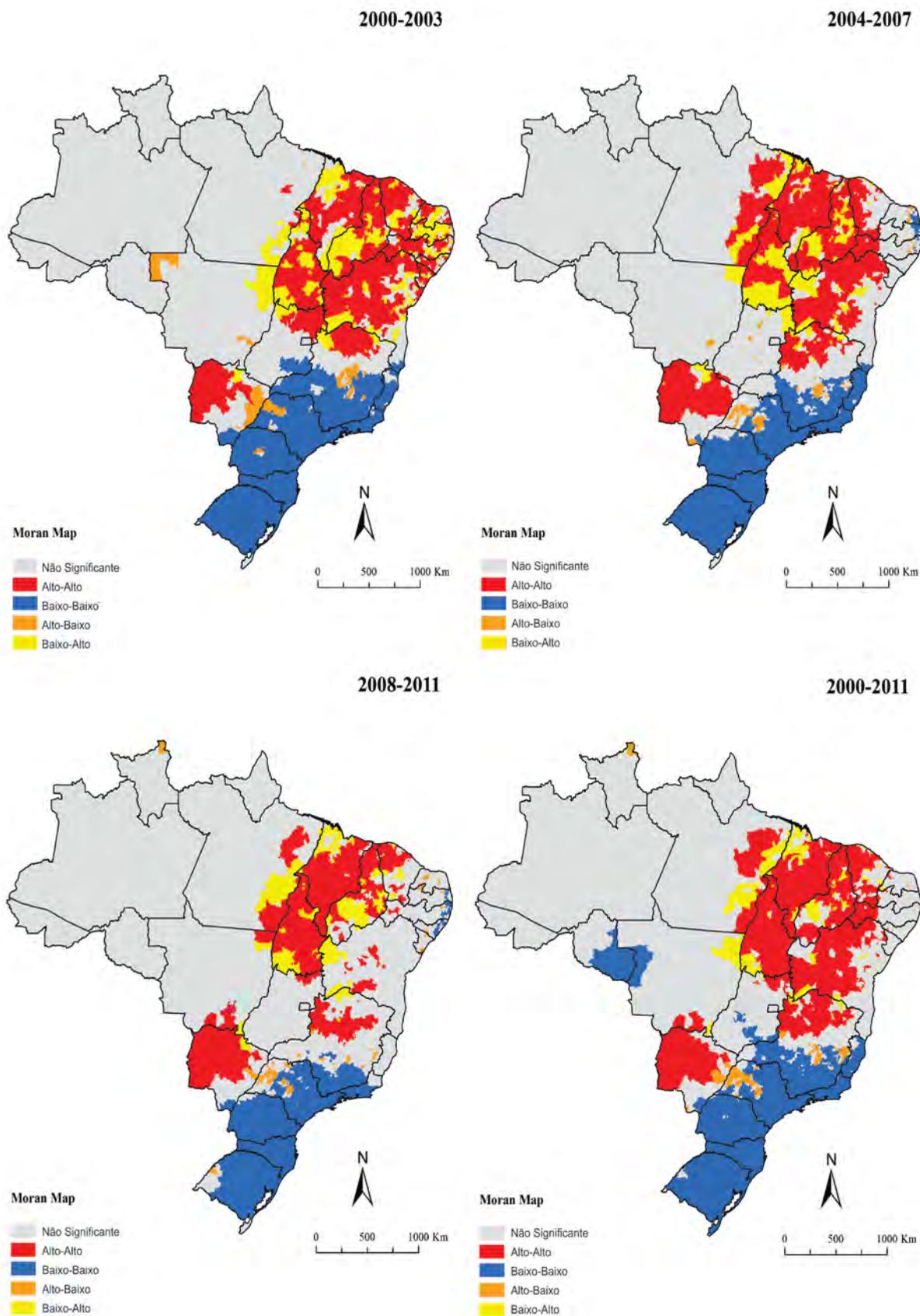


Figure 27 - Moran Map dos coeficientes de mortalidade relacionada à LV (por 100.000 habitantes) por municípios de residência, Brasil, 2000-2011.



## 8.2 Discussão

O presente estudo de base populacional nacional oferece uma visão abrangente da mortalidade relacionada à LV no Brasil. Os indicadores de mortalidade apresentaram aumento em nível nacional, com diferentes padrões entre sexo, faixa etária e regiões. Os maiores coeficientes de mortalidade estiveram concentrados nos extremos de idade ( $<1$  e  $\geq 70$  anos de idade) e em residentes em áreas endêmicas. Foram identificados *clusters* de alto risco de mortalidade. O uso de causas múltiplas de morte aumentou os indicadores de mortalidade consideravelmente, evidenciando uma subestimação dos óbitos caso utilizasse apenas a causa básica de morte como base para o cálculo dos indicadores.

A maior frequência de óbitos relacionados à LV foi observada em crianças do sexo masculino, confirmando o padrão de maior ocorrência de LV nesta população no Brasil (GONTIJO; MELO, 2004). A maior susceptibilidade do sexo masculino ainda é uma questão de debate e pode ser causada por fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais (BORGES *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2010). No Brasil, o maior número de casos e óbitos registrados em populações infantis (GONTIJO; MELO, 2004; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; BORGES *et al.*, 2008; BRASIL, 2013a) pode ser explicada pelo contato mais frequente com reservatórios animais e vetores em comparação com os adultos, além da deficiência nutricional mais elevada e um estado imunitário em formação, levando à redução da imunidade específica contra a doença (QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; BORGES *et al.*, 2008). A letalidade mais elevada foi observada nas idades mais avançadas, com maior valor em indivíduos com  $>70$  anos de idade. Isso chama a atenção para as comorbidades frequentes nessa faixa etária, como as doenças cardiovasculares, o que pode aumentar o risco de morte relacionada à LV (COSTA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; BRASIL, 2011b; ARAÚJO *et al.*, 2012; MADALOSSO *et al.*, 2012). Além disso, a predominância de mortalidade em pessoas da raça/cor parda pode confirmar a natureza social do LV e seu status de importante DTN no Brasil (WERNECK; MAGUIRE, 2002).

A região Nordeste (principal região endêmica) apresentou os maiores coeficientes de mortalidade e o dobro do risco de morte em comparação com a média nacional. O elevado número de casos e óbitos nessa região reflete a vulnerabilidade social e ambiental que favorece a propagação e manutenção da doença (GONTIJO; MELO, 2004). No entanto, o aumento do número de casos e de óbitos em outras regiões brasileiras reflete a expansão geográfica e processo de urbanização da doença nas últimas décadas (GONTIJO; MELO, 2004; WERNECK, 2010). Fatores relacionados a mudanças na ocorrência de padrões

geográficos como resultado da intensa migração das populações rurais para a periferia das médias e grandes cidades, a pobreza, a habitação precária, o desmatamento descontrolado e o número crescente de cães infectados contribuem para a expansão e aumento da letalidade pela LV (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008; WERNECK, 2010; MADALOSSO *et al.*, 2012).

Por outro lado, a região Sul, que é considerada uma área não endêmica, apresentou a maior letalidade. Como os números absolutos foram baixos nesta região, a letalidade variou de um ano para o outro. A alta letalidade em algumas regiões, especialmente em áreas não endêmicas, associados com a tendência de aumento no Brasil, pode ser explicado pela introdução de LV em novas áreas geográficas, a baixa acessibilidade aos serviços de saúde, atraso do diagnóstico e tratamento oportuno, manejo clínico de pacientes, toxicidade das drogas, comorbidades e fatores do hospedeiro (extremos de idade, desnutrição e imunossupressão) (DESJEUX, 2004; COSTA *et al.*, 2010; MADALOSSO *et al.*, 2012; ARAÚJO *et al.*, 2012). Tem sido demonstrado que a recente introdução de LV em áreas não endêmicas causou um aumento inicial de letalidade, provavelmente devido a diagnóstico incorreto e/ou tardio, e equipes de saúde sem experiência para a doença (QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; MADALOSSO *et al.*, 2012). Em áreas endêmicas, aumento dos níveis de letalidade pode ser resultado da ocorrência de LV em populações vulneráveis, tais como os infectados com HIV (DESJEUX, 2004; MADALOSSO *et al.*, 2012). De fato, a coinfeção LV-HIV/aids é um problema emergente que requer atenção urgente no Brasil (ARAÚJO *et al.*, 2012; SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2014d). Mudanças recentes nos perfis epidemiológicos do HIV/aids e LV, como a ruralização do HIV e a urbanização da LV, indicam cada vez mais uma sobreposição geográfica das áreas de transmissão (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; MARTINS-MELO *et al.*, 2014d). Testes sorológicos para o HIV em pacientes com LV são de importância crucial, visando o diagnóstico precoce da coinfeção e a redução da letalidade (COTA; SOUSA; RABELLO, 2011; SOUSA-GOMES *et al.*, 2011).

A identificação de áreas de alto risco por meio da combinação de diferentes técnicas de análise espacial pode ajudar a definir as áreas prioritárias para intervenções específicas (WERNECK *et al.*, 2002; ALMEIDA; MEDRONHO; WERNECK, 2011; ALENCAR *et al.*, 2012; BHUNIA *et al.*, 2013). *Clusters* de alta mortalidade foram identificados abrangendo áreas em todos os estados da região Nordeste, Pará e Tocantins na região Norte, vários estados do Centro-Oeste e Minas Gerais na região Sudeste. Observou-se uma sobreposição geográfica dos *clusters* de municípios com altos coeficientes de mortalidade em áreas endêmicas com transmissão ativa da doença, de acordo com a

estratificação de risco realizada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013b). A prioridade das medidas de vigilância e de controle é focalizada principalmente nos municípios com transmissão moderada e intensa da LV (BRASIL, 2013a, 2013b). O programa de controle da LV está em vigor desde 1985 (ALVAR *et al.*, 2012), com estratégias de controle para detecção e tratamento de casos humanos, controle de reservatórios domésticos e controle do vetor (COSTA; VIEIRA, 2001; BRASIL, 2006). No entanto, depois de anos de investimento, a incidência e a mortalidade não foram reduzidas e as medidas não reduziram a transmissão da doença na maior parte das áreas endêmicas (COSTA; VIEIRA, 2001; GONTIJO; MELO, 2004; DANTAS-TORRES; BRANDAO-FILHO, 2006; WERNECK, 2010).

A ampla distribuição geográfica da LV no Brasil se reflete no surgimento de novos focos e persistência de antigas áreas de ocorrência da doença (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). Isto pode explicar porque a eficácia das medidas de controle atuais não tem tido efeito adequado para controlar a LV em áreas endêmicas e evitar a ativação ou reativação de focos em áreas consideradas não endêmicas (COSTA; VIEIRA, 2001; DANTAS-TORRES; BRANDAO-FILHO, 2006). Além disso, o cão doméstico é o principal reservatório nas áreas urbanas, e ao mesmo tempo em que acompanha seres humanos em migrações internas através de novos territórios, contribuem para disseminar a infecção (WHO, 2010b). O surgimento de casos humanos é geralmente precedido por casos caninos (GONTIJO; MELO, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2010). A LV canina é generalizada, com até 20% de cães infectados em localidades com alta endemicidade (DANTAS-TORRES; BRANDAO-FILHO, 2006). A efetividade da eutanásia de cães infectados para o controle da transmissão da LV é um assunto de intenso debate (COSTA; VIEIRA, 2001; GONTIJO; MELO, 2004; DANTAS-TORRES; BRANDAO-FILHO, 2006).

Outro fator que dificulta o controle é a característica do vetor *Lutzomyia longipalpis*, que se adapta facilmente às áreas peridomiciliares (como jardins, parques e pátios) e diferentes temperaturas. O vetor pode ser encontrado dentro de casas e abrigos de animais domésticos (GONTIJO; MELO, 2004; LAINSON; RANGEL, 2006; ALMEIDA; MEDRONHO; WERNECK, 2011). A distribuição geográfica do *L. longipalpis* é generalizada no Brasil e parece estar se expandindo (BRASIL, 2013a; WERNECK, 2010). A introdução e propagação de LV nas capitais configura uma realidade epidemiológica diferente da conhecida anteriormente, exigindo uma nova abordagem baseada em evidências para a vigilância e controle (GONTIJO; MELO, 2004; WERNECK, 2010).

A assistência à saúde e os medicamentos para VL são fornecidos gratuitamente por uma rede de serviços públicos no Brasil (COSTA; VIEIRA, 2001; ALVAR *et al.*, 2012;

BRASIL, 2013a). Embora a doença seja conhecida há muito tempo, o arsenal terapêutico para o tratamento da leishmaniose é limitado em todos os países endêmicos (LINDOSO; LINDOSO, 2009). O programa de controle da LV tem três opções de medicamentos disponíveis (antimonial pentavalente [primeira escolha], anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal) (GONTIJO; MELO, 2004; LINDOSO; LINDOSO, 2009; BRASIL, 2011b). Além disso, estes medicamentos são administrados por via parenteral, em que eventos adversos são comuns e podem causar danos renais, pancreatite e lesões cardíacas. O aumento da resistência a fármacos também tem sido observado (LINDOSO; LINDOSO, 2009).

Ainda existem muitos desafios para o controle da doença e redução da letalidade relacionada à LV no Brasil (WERNECK, 2010). São necessários mais estudos para o desenvolvimento de novas drogas, esquemas terapêuticos e protocolos clínicos. As medidas de controle devem ser apoiadas por evidências baseadas em bases metodológicas sólidas. Ênfase também deve ser dada aos novos testes de diagnóstico e vacinas. Programas de investimento em educação em saúde para a população e de educação continuada para os profissionais de saúde que trabalham nas áreas afetadas são extremamente importante para a detecção precoce e tratamento de casos (MADALOSSO *et al.*, 2012). Os riscos de transmissão precisam ser reduzidos pelo controle de reservatórios e vetores (ROMERO; BOELAERT, 2010). O programa de controle da LV deveria incorporar áreas não endêmicas na vigilância, com o objetivo de prevenir ou minimizar a propagação da doença (OLIVEIRA; MORAIS; MACHADO-COELHO, 2008). Questões operacionais na implementação de medidas de prevenção também devem ser abordadas (WERNECK, 2010). Estes podem incluir as deficiências na implementação dos cuidados primários de saúde, no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e notificação da LV, evidenciando uma maior necessidade de integração entre as ações de controle e cuidados de saúde para esses pacientes (QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004).

Esse estudo está teve algumas limitações. Os dados secundários podem apresentar inconsistências na quantidade e qualidade da informação (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, b). Apesar dos progressos significativos nos últimos anos, tanto em termos de cobertura e qualidade das informações das bases de dados SIM e SINAN (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007; MARTINS-MELO *et al.*, 2012b), o número de casos e óbitos relacionados à LV pode estar subestimados (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). O estudo buscou reduzir esta fonte de viés por meio da análise de causas múltiplas de morte em vez de utilizar apenas a causa básica. O número de óbitos poderia ser maior, uma vez que 17,3% dos óbitos por

leishmanioses (CID-10: B55) foram registrados como “leishmaniose não especificada” (CID-10: B55.9) (799/4.610). Isso aponta para deficiências na qualidade do preenchimento da declaração de óbito e estabelecimento da causa básica (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). Um estudo mostrou que após a correção dos óbitos por leishmaniose não especificada, 10,9% destes foram causados por LV como causa básica (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007).

Outra limitação relacionada a este estudo se refere à utilização dos casos de LV provenientes do SINAN para o cálculo da letalidade. A subnotificação de casos de LV ocorre em algumas áreas do País devido às deficiências no acesso a serviços de saúde e qualidade do atendimento e a manifestação clínica não aparente na maior parte dos casos de LV (ROMERO; BOELAERT, 2010). Uma vez que não foi possível realizar um relacionamento probabilístico entre bases de dados, não se sabe se os mesmos casos de LV e óbitos foram registrados nesses bancos de dados. Algumas variáveis sociodemográficas, como raça/cor, escolaridade e estado civil, apresentaram uma proporção considerável de dados ignorados/em branco, o que limita a validade deste resultado. Apesar dessas limitações, consideramos que os resultados deste estudo mostram alta representatividade, uma vez que todas as DOs em um País com dimensões continentais foram incluídos por um período de mais de dez anos.

### **8.3 Conclusões**

A LV é um crescente problema de saúde pública no Brasil, com alta letalidade, ampla distribuição geográfica, diferenças regionais consideráveis e com tendência a se disseminar para áreas não endêmicas. O aumento dos coeficientes de mortalidade e de letalidade em algumas regiões é um motivo de preocupação e exigem uma resposta baseada em evidências do setor saúde. O diagnóstico precoce e a instituição de medidas terapêuticas eficazes são estratégias fundamentais para reduzir a letalidade de pacientes com LV. Este estudo mostrou também que a análise espacial para a definição de áreas prioritárias pode fornecer forte evidência para o planejamento e monitorização de vigilância e controle da LV nas áreas endêmicas.

## **9 EIXO TEMÁTICO 6: Padrões epidemiológicos da mortalidade relacionada à coinfeção leishmaniose visceral e HIV/aids no Brasil**

### **9.1 Resultados**

Durante 2000-2011, 12.491.280 óbitos foram registrados no Brasil, com 3.322 (0,03%) relacionados à LV e 144.125 (1,2%) relacionados ao HIV/aids. Foram identificados 272 óbitos em que a LV e HIV/aids foram mencionados na mesma DO (8,2% dos óbitos por LV e 0,2% dos óbitos por HIV/aids). O HIV/aids foi registrado como causa básica em 59,6% (162/272) dos óbitos pela coinfeção e LV em 39,3% (107/272). Nos três óbitos restantes, LV e HIV/aids foram apresentados como causas associadas em outras causas básicas: diabetes mellitus (E14), neoplasia maligna, sem especificação de localização (C80) e infecções agudas não especificada das vias aéreas inferiores (J22).

A Tabela 27 apresenta as características epidemiológicas dos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids no Brasil. As características sociodemográficas predominantes foram: sexo masculino (79,0%), raça/cor parda (61,6%), estado civil solteiro (69,5%), baixo nível de escolaridade com <8 anos de estudo (71,9%), faixa etária 30-39 anos (41,0%; média: 39,5; DP: ±9,9; mediana: 38,4) e residência na região Nordeste (47,4%). O estado de Minas Gerais (20,6%) teve a maior proporção de óbitos. Apesar da maioria ser residente em municípios não capitais (62,5%), o local de ocorrência dos óbitos foi principalmente em hospitais (97,8%) e nas capitais brasileiras (76,1%) (Tabela 27).

Tabela 27 - Características epidemiológicas dos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids no Brasil, 2000-2011.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	215	79,0
Feminino	57	21,0
<b>Faixa etária (anos)<sup>a</sup></b>		
15-29	43	15,9
30-39	111	41,0
40-49	72	26,6
50-59	36	13,3
≥60	9	3,3
<b>Raça/cor<sup>a</sup></b>		
Parda	159	61,6
Branca	73	28,3
Preta	23	8,9
Amarela	03	1,2
<b>Escolaridade (anos)<sup>a</sup></b>		
Nenhuma	10	6,1
1-3	42	25,6
4-7	66	40,2
8-11	30	18,3
≥12	16	9,7
<b>Estado civil<sup>a</sup></b>		
Solteiro	171	69,5
Casado/união estável	59	24,0
Divorciado	09	3,7
Viúvo	07	2,8
<b>Região de residência</b>		
Nordeste	129	47,4
Sudeste	88	32,4
Centro-Oeste	34	12,5
Norte	19	7,0
Sul	02	0,7

**Estado de residência**

Minas Gerais	56	20,6
Maranhão	40	14,7
Ceará	34	12,5
São Paulo	30	11,0
Mato Grosso do Sul	25	9,2
Piauí	20	7,3
Tocantins	12	4,4
Outros estados	55	20,2

**Local de ocorrência<sup>a</sup>**

Hospital	266	97,8
Domicílio	04	1,5
Via pública	01	0,4

**Residência em capital do estado**

Sim	102	37,5
Não	170	62,5

**Ocorrência em capital do estado**

Sim	207	76,1
Não	65	23,9

---

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Dados não avaliados em todos os casos.

O coeficiente médio padronizado de mortalidade no período foi de 0,13 óbitos/1.000.000 habitantes (IC 95%: 0,8-0,17) e a mortalidade proporcional relacionada à coinfeção LV-HIV/aids em relação aos óbitos por LV foi de 8,2% (IC 95%: 7,3-9,2). Os coeficientes de mortalidade foram maiores entre os homens do que as mulheres (0,19 versus 0,05 óbitos/1.000.000 habitantes, respectivamente), com RR de 3,89 (IC 95%: 1,42-10,70). As regiões Nordeste e Centro-Oeste apresentaram os maiores coeficientes regionais (0,25 óbitos/1.000.000 habitantes), mas não houve diferença significativa quando comparado com a região Norte (Tabela 28). RRs foram significativamente maiores nos grupos etários de 30-39 anos e 40-49 anos em comparação com 15-29 anos de idade, e na raça/cor parda em comparação com a branca (Tabela 28).

Tabela 28 - Coeficientes médios de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids (por 1.000.000 habitantes) por sexo, faixa etária, raça/cor e região de residência, Brasil, 2000-2011.

<b>Variáveis</b>	<b>Óbitos (média anual)</b>	<b>População<sup>a</sup></b>	<b>Coeficiente de mortalidade (por 1.000.000 habitantes)<sup>b</sup></b>	<b>Risco relativo</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P-valor</b>
<b>Sexo<sup>c</sup></b>						
Masculino	17,92	91.308.705	0,19	3,89	1,42-10,70	0,005
Feminino	4,75	94.168.638	0,05	1,00		
<b>Faixa etária (anos)<sup>d</sup></b>						
15-29	3,58	52.486.276	0,07	1,00		
30-39	9,25	27.691.033	0,33	4,90	1,45-16,59	0,005
40-49	6,0	21.028.587	0,29	4,18	1,13-15,49	0,020
50-59	3,0	13.577.215	0,22	3,24	0,70-15,02	0,112
60-69	0,75	8.838.996	0,08	1,24	0,10-15,0	0,863
<b>Região de residência<sup>c</sup></b>						
Norte	1,58	14.860.452	0,14	1,00		
Nordeste	10,75	51.314.009	0,25	1,97	0,37-10,47	0,417
Sudeste	7,33	79.016.529	0,10	0,87	0,16-4,87	0,876
Sul	0,17	27.141.175	0,01	0,06	0,00-8,77	0,129
Centro-Oeste	2,83	13.145.176	0,25	2,02	0,29-14,18	0,468
<b>Raça/cor<sup>d</sup></b>						
Branca	6,08	91.174.844	0,07	1,00		

Preta	1,92	12.536.148	0,15	2,30	0,45-11,63	0,301
Amarela	0,25	1.422.935	0,18	2,63	0,05-143,81	0,622
Parda	13,25	73.797.712	0,18	2,69	1,03-7,03	0,035

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

<sup>a</sup>Tamanho da população no meio do período (2005.5). Os dados populacionais sobre raça/cor foram derivados dos Censos de 2000 e 2010. O tamanho da população por raça/cor no período foi calculada como a média da população por raça/cor nos Censos de 2000 e 2010.

<sup>b</sup>Coefficientes médios de mortalidade (por 1.000.000 habitantes) calculados utilizando número médio de óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids como numerador e o tamanho da população no meio do período como denominador.

<sup>c</sup>Coefficientes padronizados por idade (população brasileira do Censo 2010).

<sup>d</sup>Coefficientes brutos de mortalidade.

As tendências dos indicadores de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids são apresentados nas Figuras 28 e 29. Observou-se uma tendência de aumento significativo dos coeficientes padronizados de mortalidade (APC: 16,4%; IC 95% 10,2 a 22,8) (Figura 28) e da mortalidade proporcional (APC: 14,1%; IC 95%: 8,6 a 19,9) (Figura 29) durante o período de estudo.

Figura 28 - Tendências dos coeficientes padronizados de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids (por 1.000.000 habitantes) no Brasil, 2000-2011.

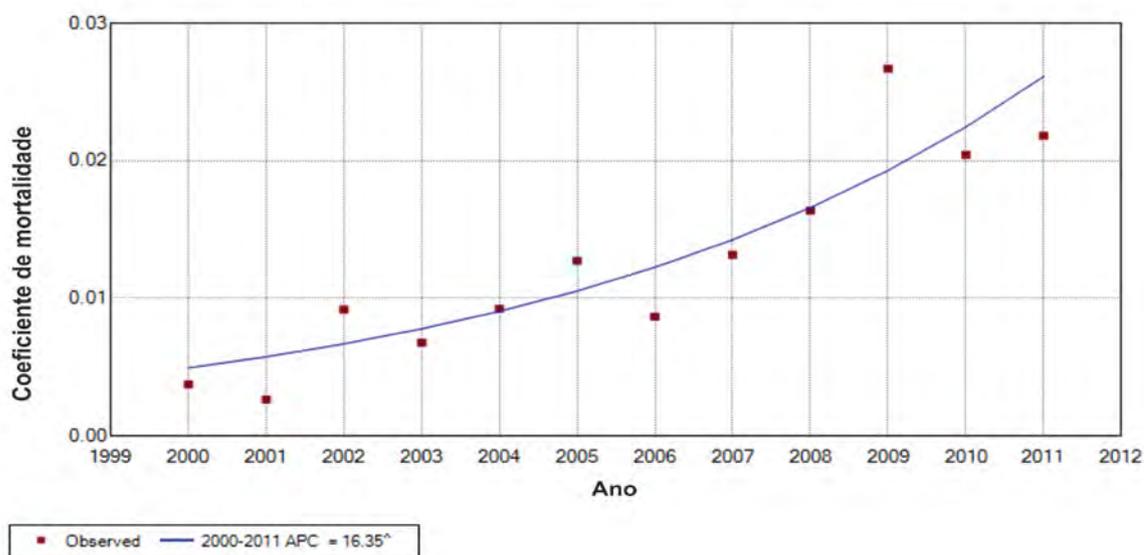
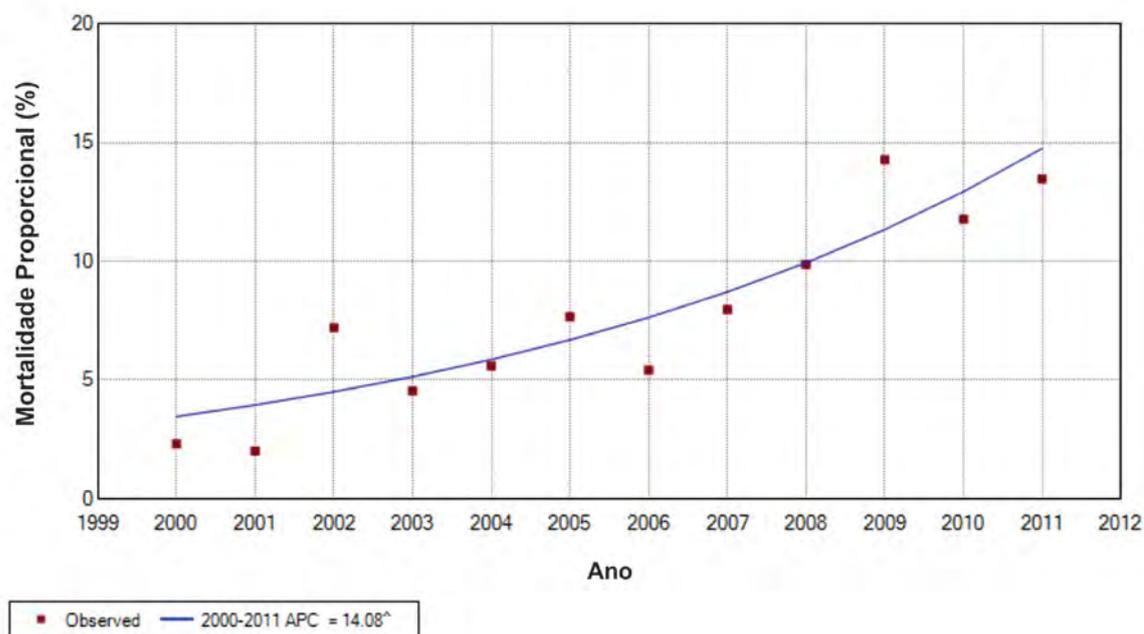


Figura 29 - Tendências da mortalidade proporcional relacionada à coinfeção LV-HIV/aids em relação ao total de óbitos por LV no Brasil, 2000-2011.



Um total de 2,4% (132/5.565) dos municípios brasileiros registraram pelo menos um óbito relacionado à coinfeção LV-HIV/aids no período (Figura 30). Esses municípios foram distribuídos em 20 dos 27 estados brasileiros, com a maioria localizada nos estados de Minas Gerais e Maranhão (Figura 30). Os maiores números de óbitos foram registrados nas regiões Nordeste e Sudeste, principalmente nos municípios de Belo Horizonte (10,3%, 28/272 mortes) e Fortaleza (7,0%, 19/272). Os estados de Mato Grosso do Sul (0,91 óbitos/1.000.000 habitantes), Tocantins (0,76 óbitos/1.000.000 habitantes), Piauí (0,55 óbitos/1.000.000 habitantes) e Maranhão (0,54 óbitos/1.000.000 habitantes) apresentaram os maiores coeficientes médios de mortalidade (Figura 31).

Figura 30 - Distribuição espacial dos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids por município de residência, Brasil, 2000-2011.

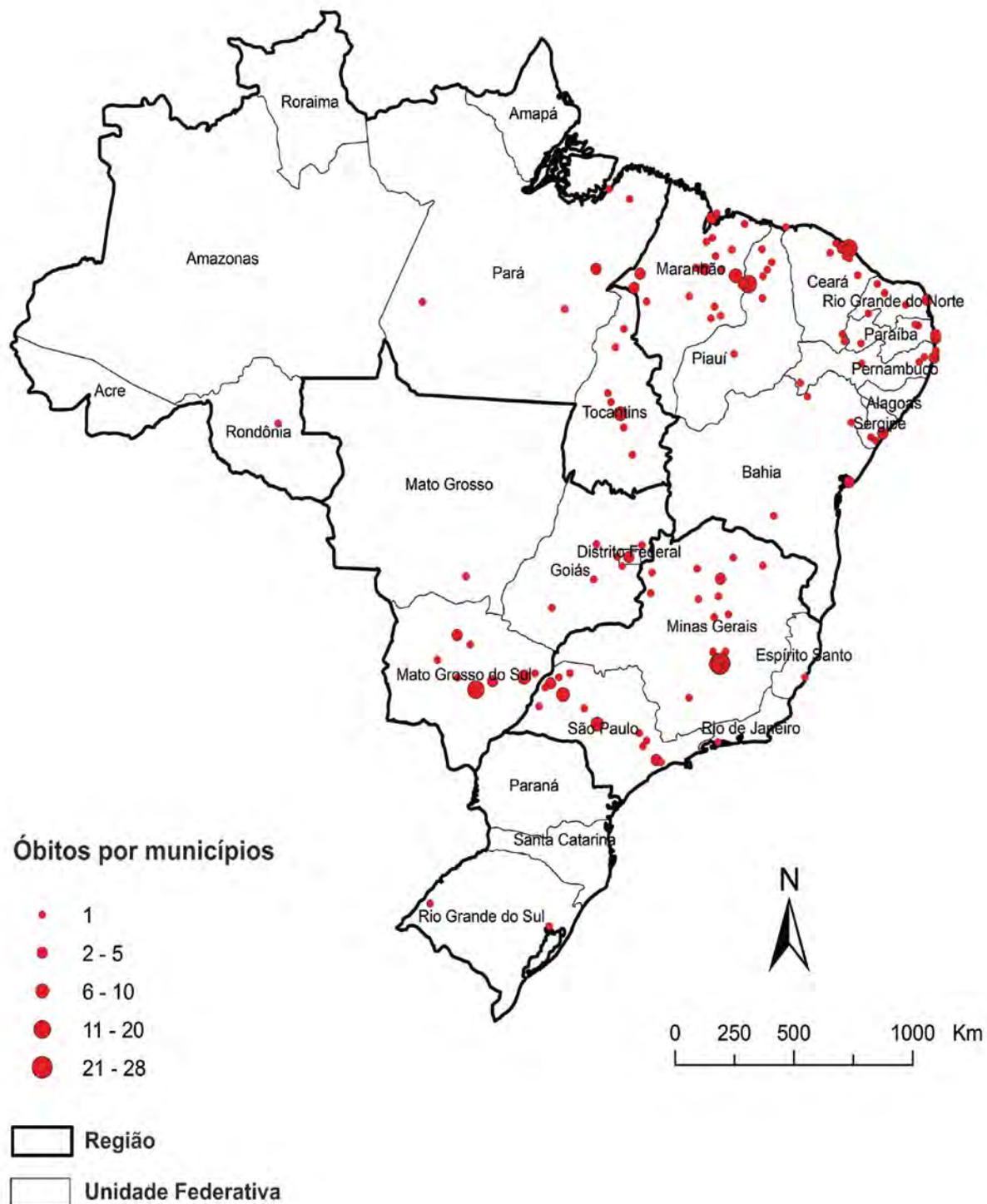
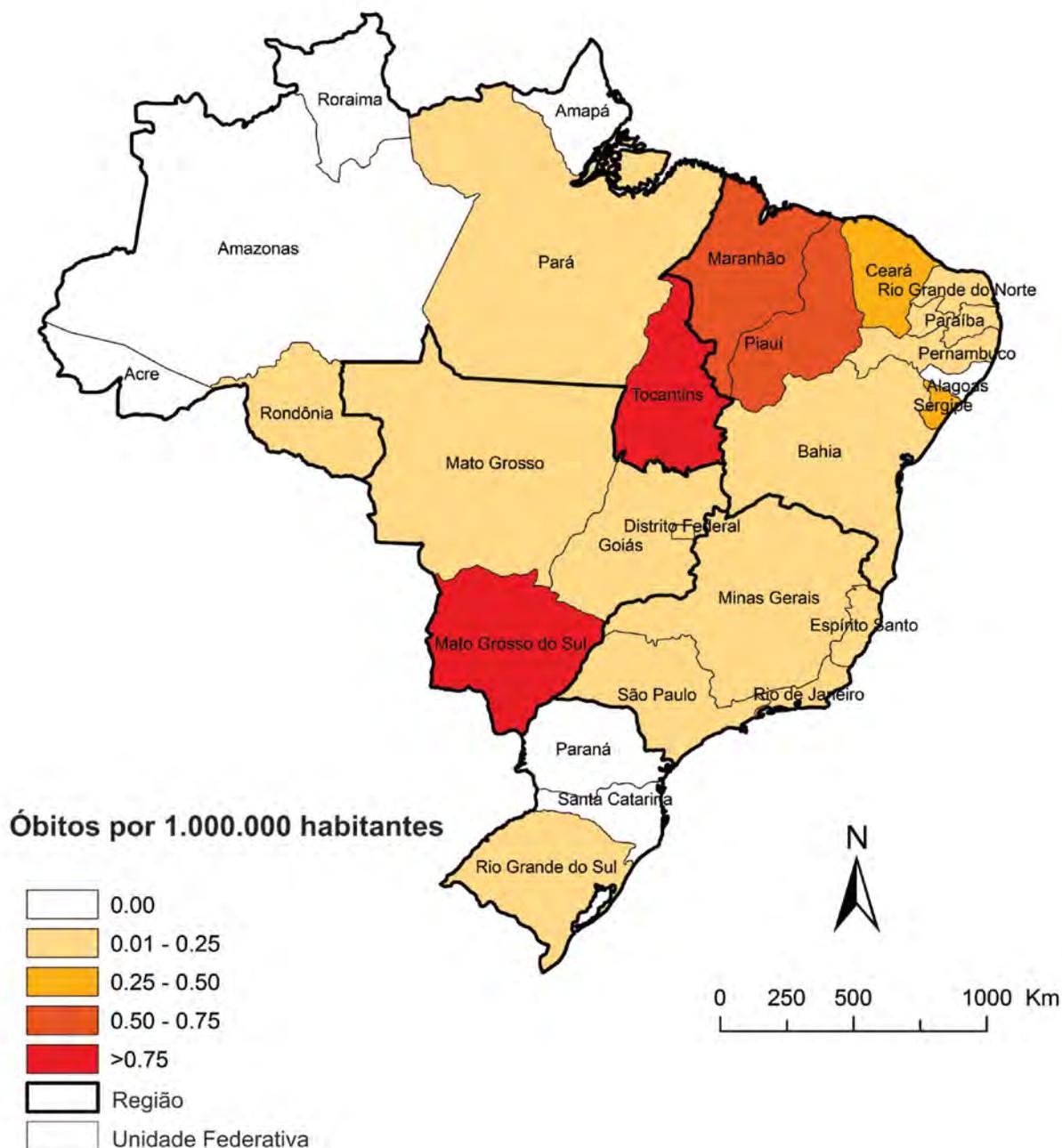


Figura 31 - Coeficientes médios de mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids (por 1.000.000 habitantes) por estado de residência, Brasil, 2000-2011.



As causas de morte que frequentemente foram associadas aos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids são apresentadas na Tabela 29. Houve uma clara predominância das condições relacionadas à história natural dessas doenças, especialmente as complicações/condições diretamente decorrentes do HIV/aids. As doenças infecciosas e parasitárias - Capítulo I (58,8% [160/272]) e doenças do sistema respiratório - Capítulo X (51,1% [139/272]) foram as causas de morte mais frequentemente associadas com os óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids. A sepse foi mencionada em 36,8% (100/272) das DOs e a insuficiência respiratória, pneumonia e falência de múltiplos órgãos em mais de 20% (Tabela 29). Dentre as infecções oportunistas relacionadas à aids, a tuberculose, toxoplasmose, pneumocistose, criptococose e doenças infecciosas intestinais foram as mais registradas. As doenças do fígado e as alterações sanguíneas (distúrbios da coagulação, anemia e hemorragia) foram complicações resultantes da infecção por LV mais registradas. Insuficiência renal, sintomas e sinais relativos aos aparelhos circulatório e respiratório, distúrbios metabólicos e eletrolíticos, choque e outras doenças respiratórias também foram importantes condições associadas aos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids (Tabela 29).

Tabela 29 - Causas de morte (doenças/agravos) mencionados nos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids como causa básica ou associada de morte, Brasil, 2000-2011.

<b>Causas de morte (CID-10)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Septicemias (A40-A41)	100	36,8	27,4-40,0
Insuficiência respiratória (J96)	62	22,8	18,9-30,4
Pneumonias (J12-J18)	60	22,1	16,6-27,6
Falência de múltiplos órgãos (R68)	58	21,3	16,6-27,6
Insuficiência renal (N17-N19)	36	13,2	10,5-20,0
Sinais e sintomas relativos aos sistemas respiratório e circulatório (R00-R09)	25	9,2	6,8-15,1
Doenças do fígado (K70-K77)	21	7,7	5,4-13,1
Defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas (D65-D69)	16	5,9	3,7-10,5
Tuberculose (A15-A19)	15	5,5	3,4-10,0
Distúrbios metabólicos e eletrolíticos (E86-E90)	14	5,1	3,4-10,0
Toxoplasmose (B58)	12	4,4	2,4-8,4
Pneumocistose (B59)	11	4,0	1,8-7,3
Outros transtornos respiratórios (J98)	10	3,7	1,8-7,3
Choque (R57)	9	3,3	1,5-6,7
Outras doenças do aparelho digestivo (K90-K93)	7	2,6	1,0-5,6
Anemias aplásticas e outras anemias (D60-D64)	6	2,2	0,7-5,0
Hepatite viral crônica (B18)	5	1,8	0,7-5,0
Outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos (D70-D77)	5	1,8	0,7-5,0
Outros transtornos do sistema nervoso (G90-G99)	5	1,8	0,7-5,0
Complicações de assistência médica e cirúrgica (Y40-Y84)	5	1,8	0,5-4,4
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa (F10-F19)	5	1,8	0,5-4,4
Criptococose (B45)	4	1,5	0,5-4,4
Desnutrição/Caquexia (E40-E46, R64)	4	1,5	0,5-4,4
Doenças infecciosas intestinais (A00-A09)	4	1,5	0,3-3,8
Outras causas de morte	52	19,1	12,7-22,9
<b>Total</b>	<b>551</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>

CID-10: 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde; IC 95%: intervalo de 95%; NC: não calculado.

## 9.2 Discussão

Este é o primeiro estudo de base populacional nacional que analisa os aspectos da mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids no Brasil, usando múltiplas causas de morte. Os resultados mostram uma ampla distribuição geográfica e um aumento no número de óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids no período de estudo, principalmente em áreas com sobreposição geográfica de ambas as doenças. Doenças infecciosas e respiratórias, particularmente sepse, insuficiência respiratória e pneumonia, foram as causas de morte mais frequentemente associadas aos óbitos em pessoas coinfectadas.

No Brasil, a elevada mortalidade pela coinfeção no sexo masculino e em adultos jovens reflete os padrões de infecção por HIV/aids (RABELLO; ORSINI; DISCH, 2003; ALVAR *et al.*, 2008; ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2011; SOUSA-GOMES *et al.*, 2011), uma vez que a maioria dos casos e óbitos pela LV é registrada em crianças menores de 15 anos (LIMA *et al.*, 2013; MARTINS-MELO *et al.*, 2014e). Nenhuma morte em menores de 15 anos de idade foi identificada durante o período de estudo. No Brasil, LV e HIV/aids afetam predominantemente indivíduos do sexo masculino (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011). A coinfeção LV-HIV/aids afeta principalmente adultos de 30-50 anos de idade (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011). A maior proporção e risco de morte em indivíduos da raça/cor parda indica disparidades sociais na determinação das mortes pela coinfeção LV-HIV/aids no Brasil (MARTINS-MELO *et al.*, 2014e).

O aumento da mortalidade relacionada à coinfeção LV-HIV/aids no período pode ser principalmente devido as recentes mudanças nos perfis epidemiológicos da LV e HIV/aids no Brasil, caracterizada pela urbanização da LV e ruralização do HIV/aids (ALVAR *et al.*, 2008; ORSINI *et al.*, 2012). Considerando o fato de que ambas as doenças cada vez mais coexistem geograficamente, mais e mais municípios são afetados no País. A distribuição espacial das mortes pela coinfeção mostra áreas de sobreposição de transmissão do HIV e LV no Brasil (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; ORSINI *et al.*, 2012).

Foram registradas óbitos relacionados à coinfeção em todas as regiões brasileiras, com o percentual mais elevado nas regiões Nordeste e Sudeste, que são as regiões com mais casos e óbitos por LV e HIV/aids, respectivamente (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011). Os maiores coeficientes de mortalidade foram observados em áreas endêmicas para LV, como as regiões Nordeste e Centro-Oeste. Observou-se maior risco de mortalidade devido à coinfeção nos estados de Mato Grosso do Sul, Tocantins, Piauí e Maranhão, importantes

áreas endêmicas para LV, com coeficientes muito mais elevados do que a nível nacional. O padrão de distribuição espacial sugeriu um aumento progressivo dos óbitos da coinfeção entre os estados brasileiros. Mesmo nos estados onde o LV é considerada não endêmica, como Rondônia, foram registrados óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids.

As principais condições/causas de morte associadas aos óbitos pela coinfeção LV-HIV/aids incluíram as doenças infecciosas/parasitárias e doenças respiratórias, confirmando um estudo anterior (LIMA *et al.*, 2013). As causas mais comuns associadas refletem a severidade da coinfeção e podem ser consideradas condições terminais. A ocorrência frequente de complicações e outras infecções associadas, como septicemia, insuficiência respiratória, pneumonia e infecções bacterianas, reflete a importância clínica da associação de ambas as doenças, aumentando o risco de morte em pacientes coinfectados (PASQUAU *et al.*, 2005; SAMPAIO *et al.*, 2010; ARAÚJO *et al.*, 2012; MADALOSSO *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2013). Além disso, a presença de condições/doenças oportunistas associadas com a aids (tuberculose, toxoplasmose, pneumocistose e criptococose) podem apresentar sinais e sintomas clínicos semelhantes, mascarando o diagnóstico da LV, complicando assim o acompanhamento de pacientes coinfectados (DAHER *et al.*, 2009; ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010).

O aumento da mortalidade e da letalidade pela coinfeção pode ser devido às complicações da LV, complicações do tratamento, ocorrência de outras infecções oportunistas e comorbidades (LIMA *et al.*, 2013). Além disso, o atraso no diagnóstico da LV com base na falta de sintomas clássicos e a maior proporção de recidivas podem contribuir para aumentar a letalidade em indivíduos coinfectados (LIMA *et al.*, 2013). Os pacientes com estados imunológicos severamente deprimidos não combatem o parasita nos tecidos e são mais susceptíveis a recidivas (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010). O diagnóstico da LV em portadores do HIV também é problemática devido à baixa sensibilidade dos testes sorológicos convencionais (COTA *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2013). Assim, é necessário estabelecer o diagnóstico precoce e assistência imediata aos pacientes, de modo a reduzir os resultados graves e fatais da coinfeção (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011). Para isso, é essencial desenvolver esquemas terapêuticos e diagnósticos mais eficazes para a redução da letalidade, além de melhorar a eficácia da profilaxia secundária para prevenir recidivas em pacientes com LV-HIV/aids (ALVAR *et al.*, 2008; ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Os dados chamam atenção também para as complicações relacionadas ao tratamento (insuficiência renal, distúrbios hidroeletrólíticos e complicações da assistência médica e cirúrgica), especialmente com o uso de antimonial pentavalente (OLIVEIRA *et al.*,

2010; MADALOSSO *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2013). A toxicidade do antimonial é aumentada em pacientes com HIV, sendo a insuficiência renal, pancreatite e miocardite os eventos adversos mais comumente reportados (ALVAR *et al.*, 2008; ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010). De fato, o tratamento da LV em pacientes coinfetados continua sendo um grande desafio, considerando a baixa resposta terapêutica, o que consequentemente aumenta a letalidade pela coinfeção, além da elevada frequência de reações adversas graves e recidivas (LÓPEZ-VÉLEZ, 2003; COTA; SOUSA; RABELLO, 2011). No Brasil, a anfotericina B desoxicolato era recomendada como a droga de primeira escolha para pacientes coinfetados (BRASIL, 2011c). No entanto, devido a resultados desfavoráveis com os pacientes coinfetados, o Ministério da Saúde reviu as diretrizes terapêuticas para LV grave em setembro de 2013, incluindo a coinfeção por HIV como uma indicação para a terapia com anfotericina B lipossomal (MELO; FORTALEZA, 2013).

A LV pode ser a primeira infecção oportunista clinicamente aparente em pacientes infectados pelo HIV (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2010; CAVALCANTI *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2013). Consequentemente, o Ministério da Saúde recomenda que o teste de HIV deva ser oferecido a todos os pacientes com LV e a infecção por LV deve ser investigada em todos os pacientes com HIV (BRASIL, 2011c; SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2013). Programas de controle de LV e HIV/aids devem trabalhar de forma integrada para estabelecer o diagnóstico e tratamento precoce, buscando evitar resultados graves e fatais (BRASIL, 2011c; CARDIM *et al.*, 2013). Considerando o número crescente e expansão dos casos de aids para pequenas cidades e áreas rurais do País, é importante aumentar a atenção dos profissionais de saúde, particularmente aqueles que trabalham em áreas endêmicas para LV, para a possível ocorrência de casos da coinfeção LV-HIV/aids (CARDIM *et al.*, 2013).

Para a OMS, a coinfeção LV-HIV/aids é considerada uma prioridade, e uma rede mundial de notificação desta condição foi estabelecida, incluindo o Brasil (ALVAR *et al.*, 2008). No entanto, apesar da melhoria do registo de casos e óbitos pela coinfeção LV-HIV/aids no Brasil, este número pode ainda estar subestimado. A LV ocorre entre populações negligenciadas e não é uma doença definidora de aids no Brasil (ALVAR *et al.*, 2008; COTA; SOUSA; RABELLO, 2011). A inclusão de LV como uma infecção oportunista na lista das doenças definidoras de aids poderia ser uma maneira de aumentar o número de notificações e de contribuir para estimar com mais precisão a ocorrência da coinfeção LV-HIV/aids nas áreas endêmicas (LÓPEZ-VÉLEZ, 2003).

Este estudo está sujeito a limitações. A utilização de dados secundários de mortalidade pode apresentar inconsistências na quantidade e qualidade das informações (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b, 2014e). Óbitos podem estar subnotificados, apesar dos progressos alcançados durante o período de observação em termos de cobertura do SIM e qualidade das informações sobre causas de morte. A cobertura (proporção de óbitos informados e estimados) apresenta variações entre as regiões do país, principalmente nas regiões Norte e Nordeste. A proporção de óbitos por causas mal definidas também é distribuído de forma desigual entre as regiões (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a). Um número crescente de mortes também pode estar relacionado ao aumento da cobertura e melhorias de registros de óbitos do SIM, bem como a melhoria do acesso aos serviços de saúde. Deficiências na qualidade do preenchimento da declaração de óbito e o estabelecimento das causas de morte também são verificados (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). Algumas variáveis sociodemográficas, como escolaridade, estado civil e raça/cor, mostraram uma proporção considerável de dados incompletos e a interpretação dessas informações deve ser feita com cautela.

### **9.3 Conclusões**

A coinfeção LV-HIV/aids pode ser considerada um problema emergente no Brasil, devido ao aumento da sobreposição geográfica das doenças, dificuldades no diagnóstico e tratamento e elevada letalidade. As doenças infecciosas e respiratórias, particularmente a septicemia, insuficiência respiratória e pneumonia, foram as causas de morte mais frequentemente associadas aos óbitos relacionados à coinfeção LV-HIV/aids. O conhecimento das causas de morte relacionadas à coinfeção LV-HIV/aids abre novas perspectivas para prevenção de mortes e ajuda a orientar os cuidados adequados e medidas específicas. As intervenções requerem informações completas e confiáveis, além da integração das medidas de vigilância e controle da LV e HIV/aids, incluindo as coinfeções.

## **10 EIXO TEMÁTICO 7: Fatores associados a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil: um estudo ecológico em nível municipal**

### **10.1 Resultados**

#### 10.1.1 Análise descritiva e distribuição geográfica

Entre 2009 e 2011, 3.410.533 óbitos foram registradas no Brasil. As DTNs foram mencionadas em 26.786 (0,78%) desses óbitos. A doença de Chagas foi responsável por 69,2% (18.591) dos óbitos relacionados às DTNs (Tabela 30). O coeficiente médio bruto de mortalidade em nível nacional foi de 4,68 óbitos/100.000 habitantes (IC 95%: 4,58- 4,78) (Tabela 30).

A Tabela 31 mostra as estatísticas sumárias das variáveis selecionadas em nível municipal. A Figura 32 apresenta a distribuição espacial dos coeficientes médios suavizados de mortalidade relacionada às DTNs, que variaram amplamente entre os municípios brasileiros de 0 a 85,29 óbitos/100.000 habitantes (média: 5,44; DP:  $\pm 7,61$ ). Foram identificadas importantes áreas com altos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs localizadas principalmente nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. Destaca-se uma grande área concêntrica com altos coeficientes abrangendo vários estados na região central do Brasil, bem como áreas na costa leste da região Nordeste e na fronteira entre os estados de São Paulo e Paraná (Figura 32).

Tabela 30 - Lista das DTNs prioritárias da OMS incluídos no estudo, segundo número total de óbitos e coeficientes médios brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes) no Brasil, 2009-2011.

Doenças (CID-10)	Total de óbitos (Causas múltiplas de morte)		Número médio anual	Coeficientes brutos (IC 95%) <sup>a</sup>	Endêmica no Brasil	
	N	%				
Doença de Chagas (B57)	18.591	69,2	6.197,0	3,25 (3,17-3,33)	Sim	
Esquistossomose (B65)	2.219	8,3	739,7	0,39 (0,36-0,42)	Sim	
Dengue (A90-A91)	2.009	7,5	669,7	0,35 (0,33-0,38)	Sim	
Hanseníase (A30-B92)	1.875	7,0	625,0	0,33 (0,30-0,35)	Sim	
Leishmanioses (B55)	1.383	5,2	461,0	0,24 (0,22-0,26)	Sim	
Teníase/Cisticercose (B68, B69) <sup>b</sup>	471	1,8	157,0	0,08 (0,07-0,10)	Sim	
Helminthíases transmitidas (B76, B77, B79) <sup>c</sup>	164	0,6	54,7	0,03 (0,02-0,04)	Sim	
Filariose (B74)	51	0,2	17,0	0,01 (0,00-0,01)	Sim	
Equinococose (B67)	32	0,1	10,7	0,01 (0,00-0,01)	Sim	
Úlcera de Buruli (A31.1) <sup>d</sup>	23	0,1	7,7		NC	Desconhecida
Tracoma (A71)	10	<0,1	3,3		NC	Sim
Treponematoses endêmicas (A65, A66, A67) <sup>d,e</sup>	8	<0,1	2,7		NC	Desconhecida
Raiva (A82)	6	<0,1	2,0		NC	Sim
Tripanossomíase Humana Africana (B56)	5	<0,1	1,7		NC	Não
Trematodíases	2	<0,1	0,7		NC	Fasciolíase -

transmitidas por B66.3 (Sim);  
alimentos (B66.0, Outras (Não)  
B66.1, B66.3, B66.4)<sup>f</sup>

Oncocercose (B73) 1 <0,1 0,3 NC Sim

**Total de registros de**

**DTNs 26.850<sup>g</sup> 100,0 8.928,7<sup>h</sup> 4,68 (4,58-4,78)<sup>h</sup> -**

CID-10: 10<sup>a</sup> Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NC: Não calculado devido ao pequeno número de óbitos.

Dracunculíase (não endêmica no Brasil) (B72): não foi registrado óbito pela doença no período.

<sup>a</sup>Coefficientes médios brutos de mortalidade (por 100.000 habitantes).

<sup>b</sup>Cisticercose – B69: 468 óbitos; Teníase – B68: 3 óbitos.

<sup>c</sup>Ascariíase – B77: 154 óbitos; Ancilostomíase – B76: 10 óbitos; Tricuríase – B79: 0 óbito.

<sup>d</sup>Casos autóctones relatados, mas endemicidade não é conhecida (úlceras de Buruli), ou casos relatados no passado, mas não foram relatados casos nas últimas décadas (Bouba e Pinta).

<sup>e</sup>Bouba – A66: 7 óbitos; Pinta – A67: 0 óbito; Bejel (sífilis endêmica) – A65: 1 óbito.

<sup>f</sup>Fasciolíase – B66.3: 2 óbitos; Opistorquíase – B66.0: 0 óbito; Paragonimíase – B66.4: 0 óbito; Clonorquíase – B66.3: 0 óbito.

<sup>g</sup>Número de menções de DTNs nas DOs. Uma DO poderia ter um ou mais DTNs registradas.

<sup>h</sup>Número médio anual e coeficientes de mortalidade calculada usando as DOs com registro de pelo menos uma DTN (26.786 óbitos): 64 DOs com duas ou mais DTNs.

Tabela 31 - Análise descritiva das variáveis selecionadas em nível municipal (n = 5.565).

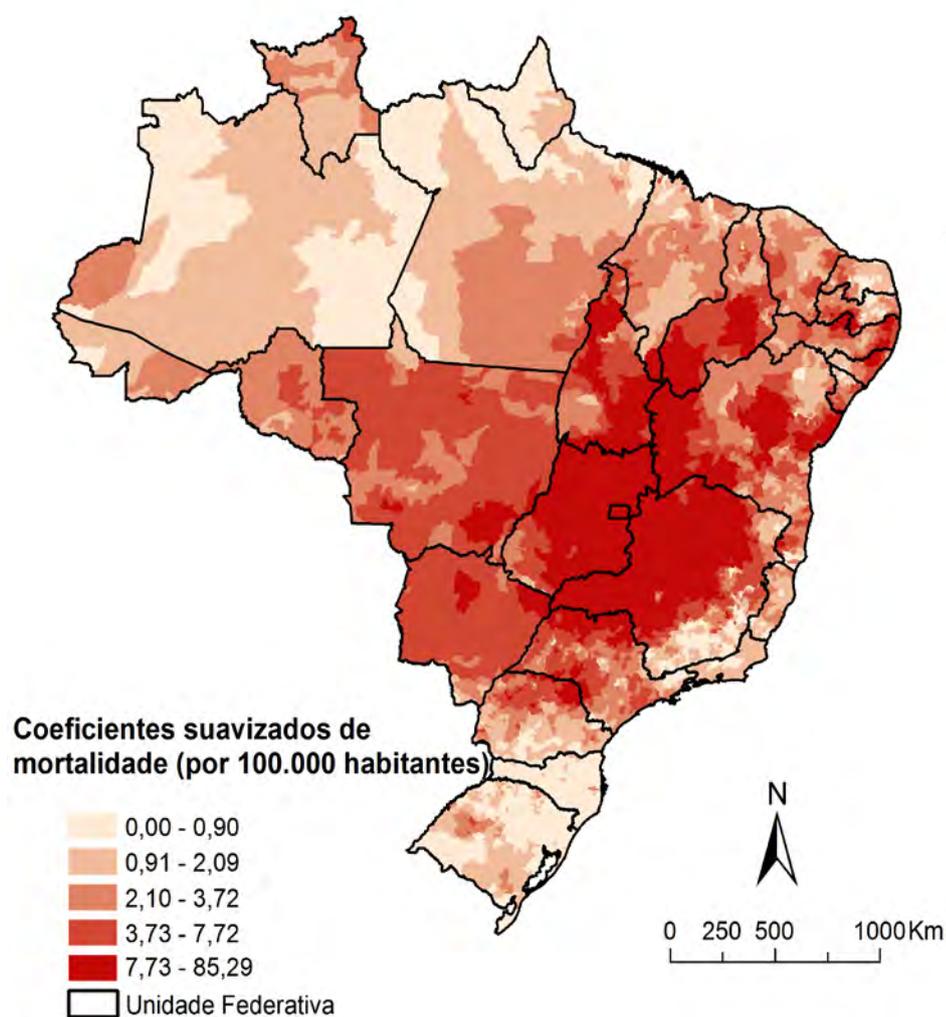
<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Coeficientes médios suavizados de mortalidade					
(por 100,000 habitantes)	5,44	7,61	2,81	0,00	85,29
IDH-M	0,66	0,07	0,66	0,42	0,86
Razão de renda (20-20)	28,04	199,74	17,16	4,13	12.239,06
Índice de Gini	0,50	0,07	0,50	0,28	0,81
Taxa de analfabetismo					
(%)	16,16	9,84	13,12	0,95	44,40
Taxa de pobreza (%)	23,21	17,92	18,14	0,00	78,59
Taxa de extrema pobreza					
(%)	11,34	11,76	6,24	0,00	69,67
Renda média domiciliar					
<i>per capita</i> <sup>a</sup>	456,30	238,87	456,30	95,59	2.008,98
Taxa de desemprego (%)	6,34	3,67	5,82	0,06	39,15
PIB <i>per capita</i> <sup>a</sup>	12.785,96	14.143,31	9.812,00	2.272,44	296.786,30
Cobertura do PBF (%) <sup>b</sup>	101,68	25,80	99,42	3,70	310,00
População total	34.277,77	203.112,60	10.934	805	11.244.369
Taxa de urbanização (%)	63,83	22,04	64,66	4,18	100,00
Razão de sexo	102,25	8,19	101,45	84,37	428,82
Densidade demográfica	108,20	572,44	24,37	0,13	13.024,56
Densidade domiciliar	3,39	0,43	3,30	2,56	6,89
População da raça/cor					
preta (%)	6,38	4,94	5,15	0,00	55,11
Migração (%)	12,06	6,16	10,64	1,02	66,88
Taxa de mortalidade					
infantil	14,26	14,28	12,58	0,00	333,33
Cobertura do PSF (%)	80,84	29,55	100,00	0,00	100,00
Leitos hospitalares	1,77	2,41	1,30	0,00	84,60
Densidade de médicos	1,78	1,56	1,40	0,00	34,90
Saneamento inadequado					
(%)	19,68	16,31	15,90	0,00	85,20
Concentração média do					

poluente - monóxido de Carbono (CO)	96,02	29,72	90,70	81,90	550,10
Concentração média do poluente – material particulado (PM 2,5)	11,65	5,07	10,00	10,00	83,10
Umidade relativa	78,09	5,43	79,60	61,00	88,90
Temperatura	22,19	2,99	22,20	13,70	27,70
Focos de queimadas	83,59	465,18	2	0	9.167
Precipitação anual	1.249,34	653,27	1.180,20	273,50	4.497,20

DP: desvio padrão; IDH-M: Índice de Desenvolvimento Humano Municipal; PIB: Produto Interno Bruto; PBF: Programa Bolsa Família; PSF: Programa de Saúde da Família.

<sup>a</sup>Valores relativos a moeda corrente (Real - R\$).

Figura 32 - Distribuição espacial dos coeficientes médios suavizados de mortalidade relacionada às DTNs (por 100.000 habitantes) por município de residência no Brasil, 2009-2011.



A distribuição espacial das variáveis socioeconômicas, demográficas, ambientais/climáticas e de assistência à saúde é mostrada no Apêndice B. Todas as variáveis foram categorizadas em quantis, exceto as variáveis que têm classificações específicas definidas na literatura e/ou pelas organizações governamentais (por exemplo: IDH). Observa-se que as áreas com baixas condições socioeconômicas são encontradas principalmente nos estados das regiões Norte e Nordeste, representada por áreas com altos valores de analfabetismo, pobreza, extrema pobreza, índice de Gini, mortalidade infantil e saneamento inadequado, bem como baixos valores de IDH, renda domiciliar e PIB *per capita*. As áreas com alta migração foram observadas principalmente nas regiões Centro-Oeste e Norte. Municípios com alta densidade populacional foram observados ao longo da zona costeira brasileira e a região Sudeste apresenta os maiores áreas com alta taxa de urbanização. As áreas com elevado número de focos de queimadas e alta concentração de CO e PM<sub>2,5</sub> foram observadas na região da Amazônia Legal. (Apêndice B).

#### 10.1.2 Regressão global

A matriz de correlação de Pearson é apresentada no Apêndice C. Correlações positivas e negativas significativas foram encontradas para a maioria das variáveis explicativas. As variáveis IDH, taxa de pobreza e PM<sub>2,5</sub> foram fortemente correlacionados com outras variáveis ( $r > 0,8$ ) e com elevada colinearidade confirmada com valor de VIF  $> 10$ . Assim, estas variáveis não foram incluídas na análise multivariada subsequente (Apêndice C).

A Tabela 32 apresenta os resultados da regressão MQO com as variáveis incluídas no modelo final. As variáveis índice de Gini, taxa de desemprego, taxa de urbanização, razão de sexo, saneamento inadequado, população da raça/cor preta, migração, cobertura do PBF e temperatura média anual apresentaram relação global positiva com os coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs em nível municipal. Em contraste, as variáveis renda domiciliar *per capita*, analfabetismo, extrema pobreza, densidade de médicos, densidade domiciliar, precipitação acumulada e umidade relativa do ar apresentaram associação negativa com os coeficientes de mortalidade relacionadas às DTNs (Tabela 32). Os valores de VIF não identificaram problemas de multicolinearidade (VIF  $< 10$ ). As estimativas de regressão indicaram que as variáveis umidade, precipitação, taxa de urbanização, saneamento inadequado e população da raça/cor preta apresentaram as relações globais mais fortes entre todas as variáveis (Tabela 32).

Tabela 32 - Resultados do modelo de regressão global (MQO) (n = 5.565).

Variável	Coefficiente $\beta$	Erro padrão	t-valor	P-valor	VIF
Intercepto	2,97970	0,33139	8,99140	<0,001	-
Taxa de analfabetismo	-0,00850	0,00257	-3,30663	0,001	6,32
Taxa de extrema pobreza	-0,01355	0,00239	-5,66180	<0,001	7,83
Densidade de médicos	-0,02553	0,00752	-3,39476	0,001	1,36
Renda média domiciliar <i>per capita</i>	-0,00050	0,00009	-5,33296	<0,001	4,94
Índice de Gini	0,62564	0,22065	2,83548	0,005	2,11
Taxa de desemprego	0,02106	0,00373	5,65136	<0,001	1,86
Taxa de urbanização	0,01143	0,00074	15,46668	<0,001	2,62
Razão de sexo	0,00826	0,00149	5,54456	<0,001	1,47
Saneamento inadequado	0,01383	0,00099	13,95383	<0,001	2,58
Densidade domiciliar	-0,18282	0,04188	-4,36489	<0,001	3,21
População raça/cor preta	0,01842	0,00229	8,04821	<0,001	1,26
Migração	0,00482	0,00214	2,25311	0,024	1,71
Cobertura do PBF	0,00300	0,00042	7,20054	<0,001	1,14
Precipitação	-0,00025	0,00002	-11,13920	<0,001	2,20
Umidade	-0,04459	0,00249	-17,91403	<0,001	1,87
Temperatura	0,03000	0,00658	4,55806	<0,001	3,85

R<sup>2</sup>: 0,295

R<sup>2</sup> ajustado: 0,293

AICc: 12619,490

Índice I de Moran: 0,780; p <0,001

VIF: fator de inflação da variância; AICc: critério de informação de Akaike corrigido; PBF: Programa Bolsa Família.

O valor do R<sup>2</sup> ajustado foi de 0,29 e AICc foi de 12.619,490. A baixa probabilidade de teste de Breusch-Pagan indicou existência de heterocedasticidade ou não-estacionariedade espacial (p <0,001). Os resíduos do modelo MQO apresentaram forte autocorrelação espacial positiva e altamente significativa (índice I de Moran: 0,780; p <0,001) (Tabela 32).

### 10.1.3 Resultados dos modelos de regressão local

A Tabela 33 apresenta os resultados do modelo de regressão GWR. Na avaliação diagnóstica do GWR, os resultados demonstraram que os modelos GWR foram melhores do que os modelos de regressão global. O  $R^2$  ajustado foi 0,84 e o AICc foi 5.374,176, sugerindo que o modelo GWR ajustou melhor os dados do que o modelo MQO. A comparação com base no teste ANOVA ( $F = 14,06$ ,  $p < 0,05$ ) revelou que o modelo GWR teve uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao modelo MQO (Tabela 34). Todas as variáveis mostraram evidência de variabilidade espacial (não-estacionária), evidenciado pelo fato de que o intervalo interquartil dos coeficientes GWR foram duas vezes maiores do que o erro padrão do coeficiente MQO equivalente. O modelo GWR reduziu substancialmente a magnitude da autocorrelação espacial dos resíduos (índice I de Moran: 0,294;  $p < 0,001$ ) (Tabela 33). Isto sugere que a calibração do modelo GWR em vez de um modelo global (MQO) reduz o problema de autocorrelação espacial.

A Figura 33 mostra os resultados dos valores locais do  $R^2$ . As variâncias totais explicadas pelo modelo local variaram de 0,07 a 0,89, com o modelo apresentando boa explicação em algumas áreas, enquanto uma menor explicação em outras áreas. O  $R^2$  local foi relativamente maior ( $>0,70$ ) em grandes áreas da região Norte e menores em algumas áreas, principalmente na região Nordeste. Isto indica que são necessárias variáveis explicativas adicionais para o melhor entendimento dos fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs nessas áreas (Figura 33).

Tabela 33 - Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão local (GWR) (n = 5.565).

Variável	Mínimo	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Máximo	Índice de estacionariedade <sup>a</sup>	Status
Taxa de analfabetismo	-0,11951	-0,01001	0,00235	0,01578	0,09006	5,01	Não-estacionária
Taxa de extrema pobreza	-0,08442	-0,00956	-0,00170	0,01134	0,13438	4,49	Não-estacionária
Densidade de médicos	-0,36540	-0,02487	-0,00230	0,02374	0,23492	3,23	Não-estacionária
Renda média domiciliar <i>per capita</i>	-0,00460	-0,00047	-0,00002	0,00046	0,00356	5,07	Não-estacionária
Índice de Gini	-4,34759	-0,52393	0,05329	0,55573	3,68675	2,89	Não-estacionária
Taxa de desemprego	-0,11837	-0,52393	0,05329	0,55573	0,11885	3,50	Não-estacionária
Taxa de urbanização	-0,02555	-0,00254	0,00061	0,00352	0,02469	4,10	Não-estacionária
Razão de sexo	-0,06631	-0,01116	-0,00219	0,00874	0,09117	6,67	Não-estacionária
Saneamento inadequado	-0,03652	-0,00409	-0,00020	0,00499	0,05161	4,58	Não-estacionária
Densidade domiciliar	-2,40298	-0,41336	-0,14024	0,13711	1,45682	6,61	Não-estacionária
População raça/cor preta	-0,06610	-0,00785	0,00485	0,01865	0,12801	5,80	Não-estacionária
Migração	-0,08357	-0,01066	-0,00245	0,00590	0,06286	3,87	Não-estacionária
Cobertura do PBF	-0,01814	-0,00110	0,00007	0,00168	0,01807	3,36	Não-estacionária
Precipitação	-0,00246	-0,00032	0,00002	0,00036	0,00456	14,91	Não-estacionária
Umidade	-0,61839	-0,09092	-0,02391	0,06918	0,44176	32,17	Não-estacionária
Temperatura	-1,09697	-0,09037	0,03316	0,15680	1,45783	18,77	Não-estacionária

R<sup>2</sup>: 0,887R<sup>2</sup> ajustado: 0,845

AICc: 5374,176

Índice I de Moran: 0,294;  $p < 0,001$

---

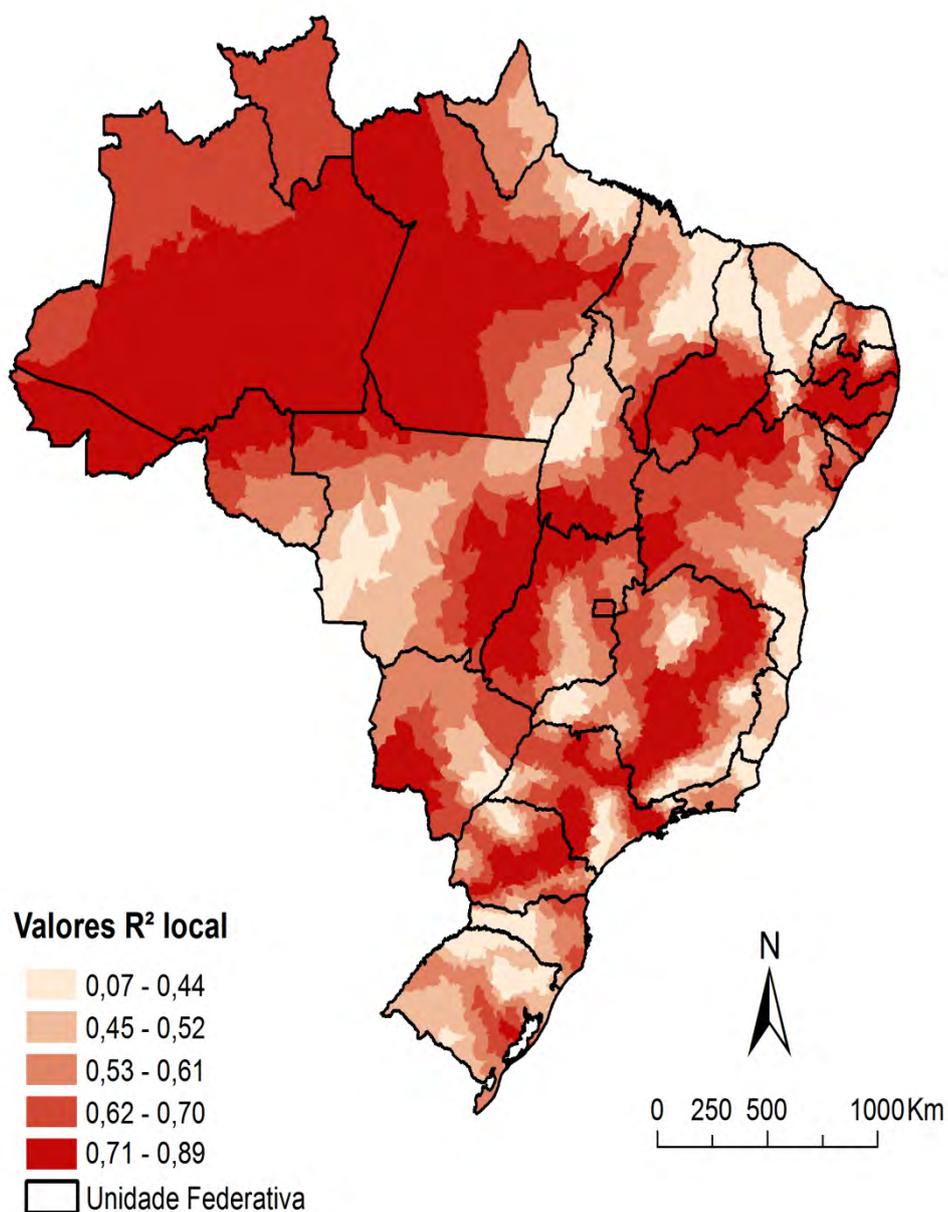
AICc: critério de informação de Akaike corrigido; PBF: Programa Bolsa Família.

<sup>a</sup>Calculado como a razão entre a amplitude interquartil dos coeficientes GWR e duas vezes o erro padrão do coeficiente de regressão global para a mesma variável.

Tabela 34 - A análise de variância para os modelos MQO e GWR.

<b>Resíduos</b>	<b>Soma dos quadrados</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Média dos quadrados</b>	<b>F</b>
Resíduos do modelo global (MQO)	3133,558	5548,000		
Melhoria do modelo GWR	2633,970	1513,289	1,741	
Resíduos do modelo GWR	499,588	4034,711	0,124	14,057*

\*O teste F é significativo com p-valor <0.05

Figura 33 - Distribuição espacial dos valores de  $R^2$  local do modelo de regressão GWR.

As Figuras 34 e 35 apresentam a variabilidade espacial significativa dos coeficientes da regressão GWR para as variáveis explicativas. Figuras complementares (Apêndice D) apresentam a distribuição espacial de todas as estimativas dos parâmetros locais significativos e não significativos. O efeito da variação geográfica significativa do índice de Gini sobre a mortalidade relacionada às DTNs foi positivo em alguns municípios das regiões Nordeste, Sudeste e Sul e negativo em algumas áreas das regiões Sudeste e Centro-Oeste (Figura 34-A). O efeito da extrema pobreza foi positivo em importantes áreas das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, com relação negativa também em áreas das mesmas regiões (Figura 34-B). A taxa de analfabetismo foi positivamente associada com a mortalidade em áreas de todas as regiões brasileiras, com uma grande área na região Norte, enquanto negativamente associada em áreas das regiões Nordeste, Sudeste e Sul (Figura 34-C). A taxa de desemprego apresentou efeito positivo em diversas áreas, principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste, enquanto efeito negativo em áreas das regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste (Figura 34-D). A renda domiciliar *per capita* apresentou relação negativa com a mortalidade em áreas das regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste e relação positiva em áreas das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figura 34-E). A cobertura do PBF teve efeito positivo em municípios de todas as regiões brasileiras (grandes áreas das regiões Norte, Nordeste e Sudeste) e efeito negativo em áreas das regiões Nordeste e Sudeste (Figura 34-F). O saneamento inadequado teve efeito positivo em áreas localizadas principalmente nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul, enquanto efeito negativo em áreas localizadas principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Figura 34-G). A densidade de médicos teve efeito negativo sobre a mortalidade em áreas localizadas principalmente na região Nordeste e efeito positivo em áreas das regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste (Figura 34-H).

A taxa de urbanização foi encontrada tendo um efeito positivo significativo sobre a mortalidade relacionada às DTNs em áreas localizadas principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste, enquanto efeito negativo em áreas das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figura 35-A). O percentual de população da raça/cor preta teve efeito positivo em grandes áreas das regiões Norte, Nordeste e Sudeste e efeito negativo em algumas áreas das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figura 35-B). A migração teve efeito positivo em áreas localizadas principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste, enquanto efeito negativo foi observado principalmente em áreas das regiões Sudeste e Centro-Oeste (Figura 35-C). A razão de sexo teve um efeito positivo em grandes áreas das regiões Nordeste e Sudeste e efeito negativo em grandes áreas do Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figura 35-D). O

número médio de pessoas por domicílio apresentou relação positiva em áreas das regiões Nordeste, Sudeste e Sul, enquanto relação negativa foi encontrada em grandes áreas das regiões Norte, Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste (Figura 35-E).

A temperatura e umidade mostraram padrões semelhantes de relação positiva em algumas grandes áreas nas regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste enquanto relação negativa em grandes áreas localizadas principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Figura 35-F e G). A precipitação acumulada teve efeito positivo em áreas localizadas principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste, enquanto efeito negativo em áreas de todas as regiões brasileiras (Figura 35-H).

Figura 34 - Variação espacial das estimativas dos parâmetros locais significativos do modelo GWR: (a) índice de Gini; (b) extrema pobreza; (c) taxa de analfabetismo; (d) taxa de desemprego; (e) renda domiciliar *per capita*; (f) cobertura do Programa Bolsa Família; (g) saneamento inadequado; (h) densidade de médicos (por 1.000 habitantes). Áreas significativas (t valores  $\pm 1,96$ ).

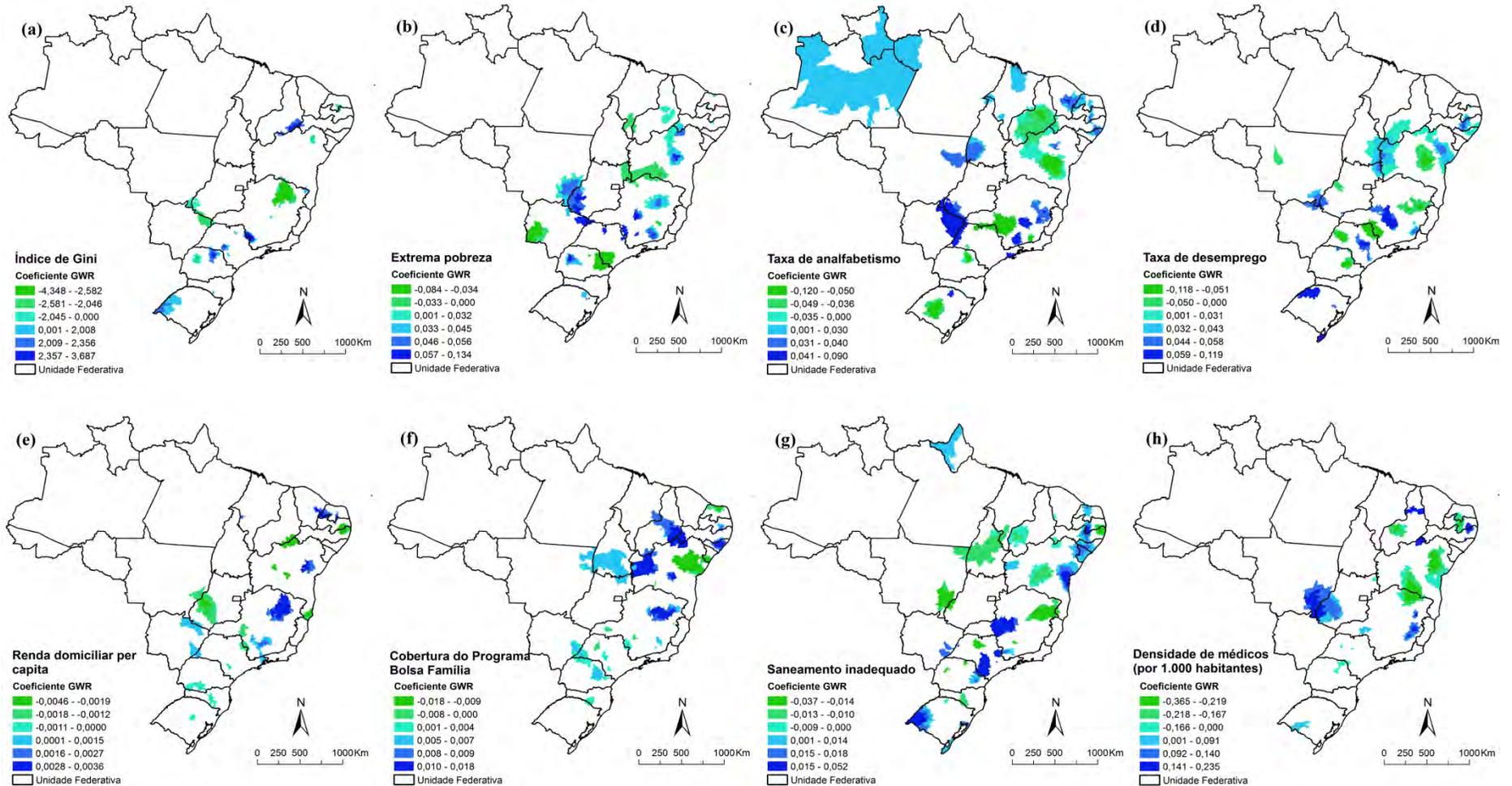
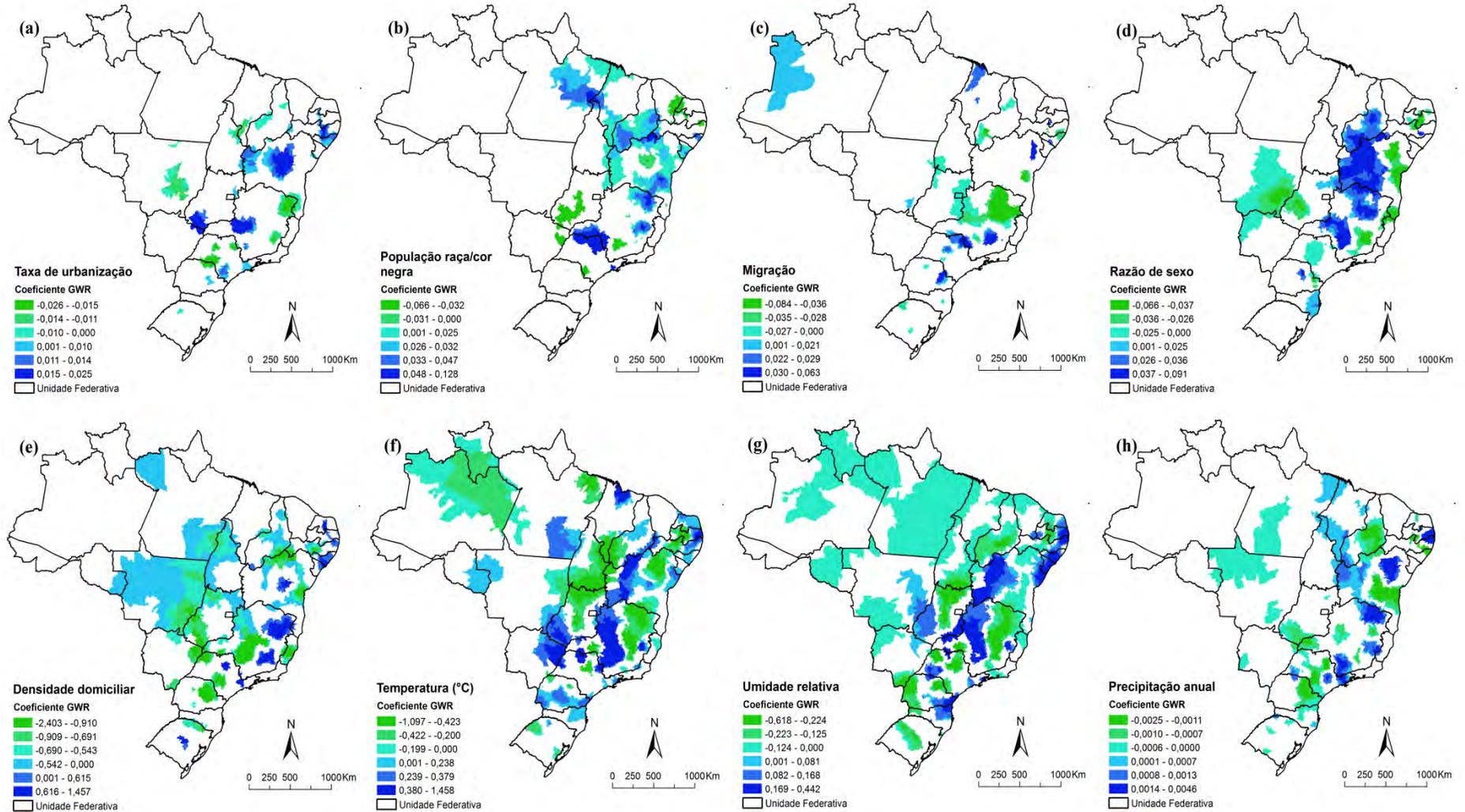


Figura 35 - Variação espacial das estimativas de parâmetros locais significativos de modelo GWR: (a) taxa de urbanização; (b) população raça/cor preta; (c) migração; (d) razão de sexos; (e) número médio de pessoas por domicílio; (f) temperatura; (g) umidade; (h) precipitação. Áreas significativas ( $t$  valores  $\pm 1,96$ ).



## 10.2 Discussão

Este é o primeiro estudo de base populacional nacional a avaliar a associação entre a mortalidade relacionada ao grupo de DTNs e fatores ecológicos em nível municipal no Brasil, por meio de análise de regressão global e local. Os modelos globais identificaram a associação entre alguns fatores socioeconômicos, geográficos e ambientais com a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, mas com diferentes impactos e variação espacial entre as regiões, em que as relações se correlacionaram positivamente em algumas áreas e negativamente ou não correlacionadas em outras áreas. Observaram-se algumas disparidades socioeconômicas que influenciam a mortalidade relacionada às DTNs em diversas regiões do País, especialmente localizada em áreas da região Nordeste. Este estudo revela que os resultados dos modelos tradicionais de regressão global não captam completamente as relações entre a mortalidade relacionada às DTNs e as variáveis independentes em nível municipal, uma vez que estas foram heterogêneas e não-estacionárias. Os resultados do modelo GWR apresentaram melhor desempenho na variância explicada dos coeficientes de mortalidade entre os municípios e mostraram importantes variações locais nas relações.

A comparação dos resultados deste estudo com a literatura é difícil e limitada, uma vez que não foram encontrados estudos de nível ecológico avaliando a relação entre a mortalidade relacionada ao grupo de DTNs e fatores de risco ecológicos no Brasil e em outros países endêmicos. Além disso, não há estudos quantificando a heterogeneidade espacial das disparidades da mortalidade relacionada às DTNs ou investigado sistematicamente os contribuintes para esta heterogeneidade utilizando modelos de regressão local. Geralmente, os estudos com aplicação de uma abordagem geográfica envolvem uma DTN ou um grupo de DTNs específicas (por exemplo: esquistossomose e helmintíases transmitidas pelo solo) e utilizam técnicas de regressão tradicionais não espaciais para investigar as relações entre as DTNs e fatores de risco (COSTA; NATAL, 1998; MISCHLER *et al.*, 2012; MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; SCHOLTE *et al.*, 2013, 2014). Estes estudos assumem uma relação constante em toda a área estudada e não discriminam a variação espacial nas relações se a não-estacionariedade espacial existe (OTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002). Para a morbidade relacionada às DTNs, há um número limitado de estudos que usaram os modelos GWR para investigar a variação espacial nas relações com variáveis ecológicas, assim como o baixo escopo das DTNs analisadas. A maioria dos estudos encontrados na literatura foi relacionada à dengue (KHORMI; KUMAR, 2011; LIN; WEN, 2011; HSUEH *et al.*, 2012; BAHARUDDIN *et al.*,

2014; CHAMIDAH; SAIFUDDIN; RIFADA, 2014), além da leishmaniose tegumentar (AMOLI, 2011; ALI-AKBARPOUR *et al.*, 2012; JABER *et al.*, 2013) e hanseníase (CUNHA, 2012).

Neste estudo, os resultados do modelo MQO apresentaram correlação global entre a mortalidade relacionada às DTNs com algumas variáveis socioeconômicas, geográficas, ambientais/climáticas e de assistência à saúde no Brasil. No entanto, as relações não pode ser generalizada para todo o País, uma vez que não foram constantes ao longo do espaço (não-estacionárias) e foi mostrado que variaram geograficamente. Isso indica que uma análise global não refletia a realidade local complexa das relações (FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002). Em contraste, modelos GWR revelaram uma variação diversificada de coeficientes de regressão para as associações entre a mortalidade e as variáveis explicativas em todas as regiões brasileiras, o que implica que os fatores foram importantes determinantes em alguns municípios brasileiros e não em outros. Estes resultados demonstram a importância de considerar a heterogeneidade regional do País (GEBREAB; ROUX, 2012). Além disso, modelos GWR apresentaram melhorias de desempenho no ajuste estatístico em relação ao modelo MQO. O modelo GWR produziu uma grande melhoria na variância explicada e diminuição do AICc sem adição de novas variáveis no modelo, além de reduzir a autocorrelação espacial dos resíduos como examinado pelo índice I de Moran. Estes resultados são semelhantes a vários outros estudos ecológicos que compararam o desempenho dos métodos de regressão GWR e regressão global na investigação de associações entre doenças e fatores de risco (ALI-AKBARPOUR *et al.*, 2012; CHALKIAS *et al.*, 2013; GEBREAB; ROUX, 2012; LIN; WEN, 2011).

Como exemplo, descrevem-se as diferenças encontradas para as relações entre a mortalidade e fatores socioeconômicos encontrados nas análises de regressão global e local deste estudo. Desigualdades socioeconômicas são determinantes importantes da ocorrência e distribuição das DTNs em áreas endêmicas no mundo, mas com diferentes impactos entre as regiões (MACKEY *et al.*, 2014). O modelo global mostrou que municípios com alto índice de desemprego, índice de Gini, baixa renda domiciliar *per capita* e saneamento inadequado foram associadas com a mortalidade relacionada às DTNs, enquanto variáveis esperadas como preditoras da ocorrência de DTNs como extrema pobreza, analfabetismo e cobertura do PBF tiveram relação inversa com a mortalidade relacionada às DTNs. No entanto, os resultados do modelo GWR mostraram que cada fator ecológico socioeconômico tiveram efeitos diferentes sobre a mortalidade em diferentes regiões do País, com maior impacto de algumas condições socioeconômicas especialmente nas áreas mais pobres do Brasil, como na

região Nordeste (HOTEZ; FUJIWARA, 2014). Assim, uma vez que os coeficientes de regressão dos fatores variaram de negativo para positivo sobre a área de estudo, modelos globais podem ser imprecisos e com baixa confiabilidade (WEISENT *et al.*, 2012).

As DTNs estão fortemente relacionadas com as desigualdades socioeconômicas nos países endêmicos (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; MACKEY *et al.*, 2014). Vários estudos anteriores, tanto em nível individual e ecológico, têm mostrado associação significativa entre a morbidade por DTNs e condições socioeconômicas como a pobreza, baixo nível de renda, condições precárias de habitação e saneamento inadequado (BROOKER, 2007; CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; MACKEY *et al.*, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; SCHOLTE *et al.*, 2014). Neste estudo, os modelos de regressão global mostraram que alguns fatores socioeconômicos como maior desigualdade de renda (índice de Gini), desemprego, saneamento inadequado e a cobertura do PBF foram positivamente correlacionados com os coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs em todo o País, enquanto maior renda domiciliar *per capita*, extrema pobreza, analfabetismo e número médio de pessoas por domicílio apresentaram uma correlação global negativa com a mortalidade. Estes resultados diferem em alguns aspectos ao observado em outros estudos ecológicos, onde a ocorrência da morbidade por DTNs foi diretamente relacionada com os municípios com o maior percentual de pobreza e desigualdade social (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; COSTA; NATAL, 1998; NERY *et al.*, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; SCHOLTE *et al.*, 2013). Além disso, destaca-se que os resultados do modelo GWR mostrou que cada fator socioeconômico teve diferente impacto sobre a mortalidade relacionada às DTNs em diferentes áreas brasileiras, em que as relações foram associadas positivamente em alguns municípios e negativamente em outros municípios. Como exemplo, uma associação positiva significativa entre o analfabetismo e a mortalidade relacionada às DTNs foi observada em áreas de todas as regiões brasileiras, com uma grande área na região Norte, enquanto grandes áreas com correlação negativa foi observada nas regiões Nordeste e Sudeste.

Claramente, a pobreza é um dos determinantes sociais mais críticos da ocorrência, transmissão e disseminação das DTNs nas áreas endêmicas (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; MACKEY *et al.*, 2014; FREITAS *et al.*, 2014). Vários estudos ecológicos utilizando DTNs específicas como hanseníase, esquistossomose, dengue, helmintíases transmitidas pelo solo e leishmanioses mostraram que a pobreza e a baixas condições de renda estão associadas com estas doenças em diferentes escalas da área estudada

(COSTA; NATAL, 1998; BANU; HU; HURST, 2011; CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; CHAMMARTIN *et al.*, 2013; KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013; NERY *et al.*, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; SCHOLTE *et al.*, 2014). Além disso, estes estudos mostram que a variação do risco de morbidade relacionada às DTNs pode ser devido a diferenças regionais na distribuição das más condições de vida (MACKEY *et al.*, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). Assim, a variabilidade geográfica das diferenças nos níveis de pobreza pode ser um importante contribuinte para heterogeneidade espacial das disparidades das DTNs nas áreas endêmicas (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014). A pobreza pode afetar as disparidades da morbidade e mortalidade das DTNs, limitando o seu acesso aos cuidados adequados de saúde, qualidade de moradia e melhores condições sanitárias (MACKEY *et al.*, 2014). A maioria dos indivíduos e das comunidades com baixas condições de vida tem menos acesso aos recursos necessários para enfrentar os determinantes sociais das DTNs e podem viver em condições sanitárias precárias, com nutrição inadequada, e não têm acesso a sistemas de saúde pública necessária para realização do diagnóstico e tratamento, apesar de muitas das DTNs serem preveníveis e tratáveis por meio de intervenções específicas de baixo custo (MACKEY *et al.*, 2014; WHO, 2010b). De fato, elevados coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs foram encontrados em alguns municípios com maiores desigualdades sociais no Brasil.

Os resultados deste estudo mostram que a elevada desigualdade de renda (medida pelo índice de Gini), menor renda domiciliar e saneamento inadequado foram associados com a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, reforçando a hipótese de que as condições socioeconômicas são importantes na ocorrência e continuação de transmissão das DTNs em algumas áreas endêmicas. (COSTA; NATAL, 1998; AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). A associação entre a mortalidade relacionada às DTNs e o índice de Gini no Brasil confirmou as conclusões de estudos ecológicos anteriores que utilizaram dados de morbidade (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). Diferentes hipóteses podem explicar o efeito da distribuição de renda sobre os resultados de saúde no Brasil. Esta desigualdade é prejudicial não só do ponto de vista social ou econômico, mas também para a saúde da população. A desigualdade de renda pode favorecer a continuidade da transmissão das DTNs nas áreas endêmicas (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010). Além de um indicador de má estrutura socioeconômica em

determinadas áreas, a falta de saneamento básico também pode resultar em locais de reprodução para vetores de algumas DTNs (como o flebotômico), além do aumento do risco de transmissão e a propagação de algumas DTNs (como a esquistossomose) por água contaminada (MACKEY *et al.*, 2014). Um estudo anterior utilizando modelo GWR verificou que áreas com melhores condições de saneamento foram associadas a menores coeficientes de incidência da hanseníase em um município do estado do Rio Janeiro (CUNHA, 2012).

A alta taxa de analfabetismo foi significativamente associada à mortalidade relacionada às DTN em algumas áreas do País. Isto reforça a relação das DTNs com populações socialmente excluídas (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010), uma vez que as pessoas com baixa escolaridade geralmente vêm de segmentos da população com menor renda e dificuldade de acesso aos serviços de saúde (KERR-PONTES *et al.*, 2004; CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014). De acordo com estudos ecológicos realizados em pequena e larga escala, a baixa escolaridade foi associada com o risco de desenvolver hanseníase no Brasil (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014),

Neste estudo, os municípios com elevada cobertura do PBF foram positivamente e negativamente correlacionados com a mortalidade relacionada às DTNs em diferentes regiões brasileiras. Alguns estudos mostram que o PBF tem desempenhado um papel significativo na redução da mortalidade infantil e outras causas relacionadas à pobreza, como a desnutrição e diarreia, em municípios brasileiros nos últimos anos (RASELLA *et al.*, 2013). Para DTNs, um estudo de base populacional nacional mostrou que a cobertura do PBF foi associada com a redução da incidência de hanseníase em municípios brasileiros (NERY *et al.*, 2014). De fato, os programas de transferência de renda podem não só reduzir a pobreza, mas também aspectos específicos da pobreza associada a algumas DTNs, como a desigualdade, a desnutrição e a escassez de alimentos (RASELLA *et al.*, 2013; NERY *et al.*, 2014). O efeito positivo dos programas de transferência de renda no controle de doenças pode ocorrer através da melhoria das condições de vida do agregado familiar e, portanto, diminuindo a exposição a fatores de risco biológicos (como a desnutrição), levando a um melhor acesso e variedade alimentar e comportamento de procura de serviços de saúde, reduzindo assim a vulnerabilidade das pessoas às infecções e doenças (RASELLA *et al.*, 2013). Maior cobertura municipal do PBF, sua duração e cobertura da população-alvo reforçam o impacto do programa na prevenção de doenças relacionadas à pobreza (NERY *et al.*, 2014). Assim, sugere-se que as intervenções voltadas para a melhoria das condições socioeconômicas podem

contribuir para reduzir a incidência e a gravidade das DTNs em áreas endêmicas (NERY *et al.*, 2014).

Algumas variáveis demográficas se apresentaram como importantes fatores para a compreensão das variações espaciais da mortalidade relacionada às DTNs. Observou-se que a migração, a razão de sexo, a urbanização e a proporção da população de raça/cor preta foram positivamente associadas aos municípios com elevados coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs, com diferentes graus entre as regiões brasileiras. Esse resultado corresponde a descobertas anteriores da associação entre as doenças infecciosas e a urbanização no Brasil (KERR-PONTES *et al.*, 2004; CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). De fato, a ocorrência de DTNs em áreas urbanas no país tem sido explicada pela rápida urbanização e intensa migração de população das áreas rurais (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014). A urbanização não planejada e descontrolada aumenta a desigualdade social ao excluir pessoas de oportunidades sociais e materiais, tornando-as suscetíveis a várias doenças, incluindo algumas DTNs (MACKEY *et al.*, 2014). Além disso, os municípios mais populosos são geralmente sujeitos ao crescimento desorganizado e elevada densidade demográfica em bolsões de pobreza geralmente na periferia das grandes cidades. Dentro destes contextos, a probabilidade de contato com as DTNs é maior e a persistência da sua transmissão é agravada ainda mais pelas condições de vida e acesso precário aos serviços de saúde (MACKEY *et al.*, 2014).

De fato, a migração e urbanização resultaram em importantes mudanças na incidência, prevalência, mortalidade e dinâmica de transmissão das DTNs (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010), cujo maior exemplo, destaca-se a doença de Chagas, a principal causa de morte entre as DTNs. A doença de Chagas é considerada um problema de saúde em áreas rurais endêmicas da ALC (DIAS, 2013; MARTINS-MELO *et al.*, 2014a). No entanto, devido à migração rural-urbana ocorrido nas últimas décadas, milhões de pessoas infectadas se deslocaram para áreas urbanas onde a transmissão vetorial não ocorre, causando uma mudança no padrão epidemiológico da doença de Chagas (DIAS, 2013). A doença se transformou em uma infecção urbana que pode ser transmitida através de transfusão de sangue e via congênita (MARTINS-MELO *et al.*, 2014a). Ao mesmo tempo, embora a esquistossomose seja uma doença tipicamente de áreas rurais pobres, o fenômeno da urbanização nas últimas décadas está levando a um aumento do número crescente de casos e óbitos em áreas urbanas (AMARAL *et al.*, 2006). Este processo pode ser atribuído à ocupação desordenada das cidades, invasão das áreas naturais habitadas por hospedeiros intermediários

(caramujos), a migração de pessoas infectadas, especialmente para as áreas periféricas das grandes cidades que podem estabelecer novos locais de transmissão, e à falta de investimento nas áreas sociais, como saúde, educação e saneamento (AMARAL *et al.*, 2006; COURA; AMARAL, 2004). Como essas DTNs são consideradas crônicas, sugere-se que a maioria destes casos são pessoas provenientes de áreas endêmicas que migraram para áreas urbanas em busca de melhores condições de vida ou acesso a serviços de saúde especializados (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; AMARAL *et al.*, 2006; MARTINS-MELO *et al.*, 2014b, 2015a). Além disso, estudos também mostram o impacto do processo de urbanização e migração no aparecimento e propagação de outras DTNs, como a leishmaniose visceral e a hanseníase (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; CARDIM *et al.*, 2013; MURTO *et al.*, 2013).

A migração está relacionada à disseminação e dificuldade de controle das DTNs em áreas endêmicas, frequentemente exacerbada pela deficiência de serviços médicos e infraestrutura sanitária (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; MACKEY *et al.*, 2014). A migração pode aumentar a incidência de doenças quando migrantes suscetíveis vão para áreas de alta endemicidade e migrantes infectados se movem para áreas não endêmicas, especialmente entre as regiões pobres, que são desproporcionalmente afetadas (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014; MACKEY *et al.*, 2014). As populações migratórias são geralmente mais vulneráveis às doenças infecciosas, como algumas DTNs. Os migrantes geralmente têm acesso mais difícil aos serviços de saúde, o que leva ao diagnóstico e tratamento tardio, más condições de vida e habitação, e dificuldade na procura de emprego, o que predispõe ao maior risco de doenças relacionadas à pobreza (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; MACKEY *et al.*, 2014).

Elevados coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs foram associados com municípios com maior proporção de população da raça/cor preta e a regressão local mostrou que os efeitos dessa variável variaram ao longo do País. Estudos anteriores documentaram a associação entre a população de raça/cor preta e a morbidade e mortalidade relacionada a algumas DTNs em nível individual (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b). De fato, grupos populacionais da raça/cor preta possuem um número desproporcional de pessoas em situação de desigualdade socioeconômica e com reduzido acesso aos cuidados de saúde, o que os tornam mais vulneráveis a doenças negligenciadas e relacionadas à pobreza (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b). Foi verificado também que os municípios com maior razão de sexo tiveram impacto sobre a mortalidade relacionada às DTNs com graus variados nas áreas brasileiras. A maior ocorrência de casos graves e mortes por DTNs encontrada na população

masculina pode indicar padrões específicos de exposição às doenças infecciosas, uma vez que a relação entre o sexo e o risco de infecção é condicionada por diferentes hábitos que aumentam a exposição às infecções, bem como a baixa demanda e adesão ao tratamento médico para diagnóstico e tratamento para diferentes DTNs por boa parte dos homens (RESENDES; SOUZA-SANTOS; BARBOSA, 2005; AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2014b).

Nos resultados do modelo GWR, alguns municípios com maior número de médicos por 1.000 habitantes foram correlacionados com menores coeficientes de mortalidade. A acentuação do impacto das DTNs ocorre onde a capacidade de cuidados de saúde é inadequada ou ausente, especialmente porque muitas DTNs estão associadas com condições crônicas e também são agravadas pela detecção e controle ineficaz dos casos, más condições ambientais, rápida urbanização, deficiências de saúde pública e pobreza (WHO, 2010b; MACKEY *et al.*, 2014). A falta de acesso à saúde provoca atraso no diagnóstico e tratamento adequado e acentua a morbimortalidade relacionadas às DTNs (WHO, 2013). Assim, a garantia de igualdade de acesso aos serviços de saúde - prevenção, diagnóstico, tratamento e seguimento dos casos - é importante para o combate e controle das DTNs no Brasil (WHO, 2013; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014).

Nesse estudo, foram exploradas também as relações dos fatores ambientais/climáticos com a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil. Os resultados mostraram correlação global positiva entre a mortalidade e temperatura e correlação inversa com a precipitação e umidade, com diferentes correlações em nível local entre os municípios brasileiros. De fato, fatores relacionados com a ecologia, clima e meio ambiente nas regiões onde as DTNs são endêmicas se interagem e contribuem para impactar negativamente o desenvolvimento econômico e humano, o que leva a um aumento dos riscos e consequências para a saúde devido às DTNs (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; MACKEY *et al.*, 2014). As condições climáticas favoráveis como altos níveis de calor e umidade em diversas áreas do Brasil proporcionam um ambiente propício a uma maior exposição para algumas DTNs (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTTI-NETO; BARROZO, 2014). Vários estudos ecológicos realizados em diferentes escalas em diversas áreas no mundo descreveram o impacto das condições climáticas, especialmente a umidade, temperatura e precipitação, sobre a transmissão e incidência da dengue em áreas endêmicas (BANU; HU; HURST, 2011; KHORMI; KUMAR, 2011; PHAM *et al.*, 2011; HSUEH; LEE; BELTZ, 2012; BAHARUDDIN; SUHARININGSIH; ULAMA, 2014; NAISH *et al.*, 2014). Um estudo ecológico realizado no

estado da Bahia, Nordeste do Brasil, verificou a associação entre a ocorrência da hanseníase com ambientes úmidos, com a maior incidência também encontrada onde a densidade de drenagem e precipitação foram maiores (CABRAL-MIRANDA; CHIARAVALLOTI-NETO; BARROZO, 2014).

Ressalta-se que a variação espacial da mortalidade relacionada às DTNs também está intimamente associada à distribuição geográfica da prevalência humana e a presença natural de vetores e/ou reservatórios associados a cada doença em municípios endêmicos no Brasil (BARRETO; ANDRADE, 1994; COURA; AMARAL, 2004; MARTINS-MELO *et al.*, 2014b), que não foram investigadas neste estudo devido à falta de dados para todas as DTNs. De fato, elevados coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs foram encontrados localizados em áreas de todas as regiões brasileiras, com destaque para um importante *cluster* envolvendo áreas de vários estados na região central do Brasil. Estas áreas estão concentradas principalmente em regiões de alta endemicidade e transmissão vetorial da doença de Chagas no passado (SILVEIRA, 2011; SILVEIRA *et al.*, 2011). Destaca-se também a presença de áreas com elevada mortalidade relacionada à esquistossomose localizadas principalmente em áreas endêmicas para a doença na costa leste da região Nordeste, bem como as leishmanioses em áreas endêmicas das regiões Nordeste e Norte, e a hanseníase e dengue na região Centro-Oeste (AMARAL *et al.*, 2006; PENNA, 2009; MARTINS-MELO *et al.*, 2014a, 2014b). A região Sul, uma das regiões mais desenvolvidas socioeconomicamente no Brasil, apresentou os menores valores dos coeficientes de mortalidade relacionados às DTNs (LINDOSO; LINDOSO, 2009).

Para um controle eficaz e sustentável das DTNs no Brasil, as medidas específicas de controle devem ser desenvolvidas em conjunto com ações intersetoriais, como a expansão da rede de saneamento e educação em saúde, estratégias de melhorias sociais e de acesso, qualidade e eficácia das ações e serviços de saúde, especialmente nas áreas onde é mais comum a presença dessas doenças (AAGAARD-HANSEN; CHAIGNAT, 2010; BRASIL, 2012; HOTEZ; FUJIWARA, 2014; MACKEY *et al.*, 2014). Abordagens integradas, programáticas e intersetoriais acrescentam valor às intervenções de controle e eliminação da DTNs em países endêmicos (MACKEY *et al.*, 2014). Além disso, deve-se dar prioridade para o desenvolvimento de pesquisas, expansão e melhoria das tecnologias da saúde (medicamentos, vacinas, diagnósticos e métodos de controle) para DTNs, bem como prioridade política nos diferentes níveis de gestão da saúde, com o fortalecimento da gestão descentralizada, tanto financeiramente e tecnicamente, para os governos estaduais e municipais, para aumentar a capacidade de estruturação e implementação intervenções de

vigilância, controle e prevenção de casos e óbitos para as diferentes DTNs nas áreas endêmicas (WHO, 2010b; BRASIL, 2012; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2014). As intervenções sociais, como os programas de transferência condicional de renda para os grupos mais pobres, as melhorias nos cuidados de saúde e os progressos sobre os determinantes sociais e ambientais são essenciais para o controle das doenças infecciosas relacionadas à pobreza (WHO, 2010b; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; NERY *et al.*, 2014).

Reforça-se neste estudo que a abordagem de modelagem utilizada (modelo local GWR) é considerada recente e fornece ferramentas poderosas para investigações epidemiológicas e deve, portanto, ser aplicada às DTNs e outras doenças em todo o mundo (WEISENT *et al.*, 2012). No entanto, ressalta-se que os resultados GWR se destinam a serem mais exploratórios e geradores de hipóteses, em vez de testar hipóteses (GEBREAB; ROUX, 2012). Assim, os resultados mostraram heterogeneidade espacial na relação entre a mortalidade relacionada às DTNs e fatores ecológicos no Brasil, sugerindo-se que são necessárias investigações adicionais dos motivos da variabilidade espacial nas diferentes regiões do País.

Este estudo teve algumas limitações. A principal limitação se refere ao uso de dados secundários, que pode muitas vezes resultar em inconsistências na quantidade e qualidade das informações (MARTINS-MELO *et al.*, 2012a, 2012b; NASCIMENTO; OLIVEIRA, 2013; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). Os dados foram extraídos a partir de várias fontes, cujos conteúdos foram recolhidos por diferentes organizações que utilizam métodos diferentes, além da restrição aos dados que estavam disponíveis nas fontes de dados. Assim, analisando as relações entre dados de diferentes fontes podem incluir certo viés no que diz respeito aos resultados obtidos (LI *et al.*, 2014). Além disso, outra limitação decorre do próprio delineamento do estudo (desenho ecológico), que pode incorrer na chamada falácia ecológica (indevida generalização das características de um agregado, como um município, para as unidades que o compõem, como seus habitantes, distritos, bairros ou unidades de saúde) (BASTOS *et al.*, 2009). Assim, como no estudo ecológico a unidade de análise é o grupo populacional ou área e não o indivíduo, a relação entre os coeficientes de mortalidade e os indicadores ao nível agregado pode não refletir necessariamente ao nível individual (BASTOS *et al.*, 2009; TEIXEIRA; GOMES; SOUSA, 2012). Portanto, são nesse contexto que devem ser interpretados os resultados deste estudo.

Outras limitações incluem a utilização de modelos de regressão GWR, que apesar de ser uma ferramenta poderosa para detectar variações locais nas associações entre fatores, deve ser usado com cautela (LEE; SCHUETT, 2014) O modelo GWR pode apresentar

algumas limitações, pois é uma técnica exploratória com inferências estatísticas de modelagem espacial que ainda estão sendo debatidas (SIORDIA *et al.*, 2012; LEE; SCHUETT, 2014). Resultados diferentes podem ser encontrados dependendo da seleção da largura de banda utilizada (FOODY, 2003). Existem várias técnicas automáticas para determinação da largura de banda. No entanto, um núcleo adaptativo foi considerado como uma técnica adequada para encontrar a largura de banda ótima que minimiza o AICc, quando não há critérios específicos ou provas sólidas para determinar a largura de banda (LEE; SCHUETT, 2014).

Além disso, a interpretação da variação espacial dos coeficientes é mais complexa para o modelo GWR do que para os modelos globais. (FOTHERINGHAM; BRUNSDON; CHARLTON, 2002; LEE; SCHUETT, 2014). Essa técnica serve melhor para explorar, em vez de confirmar a não-estacionariedade espacial (WHEELER; TIEFELSDORF, 2005; YANG *et al.*, 2013). A multicolinearidade pode existir entre as estimativas locais, e as inferências com base nos resultados locais devem ser feitas com cautela (WHEELER; TIEFELSDORF, 2005). Além disso, as estatísticas locais não podem ser combinadas linearmente com as estatísticas globais. A ligação entre as abordagens analíticas globais e locais necessita ser mais desenvolvida (YANG *et al.*, 2013). O método GWR tende a gerar coeficientes locais extremos e pode superestimar a heterogeneidade espacial (GEBREAB; ROUX, 2012). O modelo GWR pode também reportar uma vasta variedade de estimativas de parâmetros que pode ser complicado para interpretar e a heterogeneidade espacial pode ser exagerada. Além disso, os municípios podem não ser o nível geográfico mais ideal para a investigação, o que pode mascarar importante heterogeneidade, e a natureza ecológica destas análises também limita os tipos de inferências que podem ser extraídas (GEBREAB; ROUX, 2012). Assim, são necessários novos estudos que incorporem fatores em nível individual ou ecológicos para compreender melhor as causas da heterogeneidade verificadas nas disparidades espaciais da mortalidade relacionada às DTNs nas áreas endêmicas (GEBREAB; ROUX, 2012). A inclusão de variáveis adicionais disponíveis através da agregação em nível municipal, assim como a análise de doenças específicas, podem também aumentar a compreensão da variação espacial dos coeficientes de mortalidade relacionada às DTNs no Brasil.

Assim, tendo em vista estas limitações, os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela quando generalizada para as regiões maiores ou diferentes, e quando comparados com resultados de outros estudos (LI *et al.*, 2014).

### 9.3 Conclusões

Este estudo mostra a relação entre vários fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais/climáticos e de assistência à saúde com a mortalidade relacionada às DTNs em nível municipal no Brasil. Verificou-se que a desigualdade de renda, baixas condições de vida, falta de saneamento, migração humana, urbanização, população da raça/cor preta e fatores climáticos apresentaram impacto sobre a mortalidade relacionada às DTNs no Brasil. No entanto, cada fator ecológico teve efeito diferente sobre a mortalidade em diferentes regiões do País. Os modelos GWR mostraram a não-estacionariedade destas associações, uma vez que as relações com os fatores ecológicos foram positivamente correlacionadas em algumas áreas de estudo, mas negativamente ou não correlacionadas em outras áreas brasileiras. A mortalidade relacionada às DTNs foi localmente associada a alguns fatores de baixo nível socioeconômico, destacando-se áreas localizadas principalmente nas regiões Nordeste e Norte do País. O significado dos resultados deste trabalho se destaca pelo fato de que os modelos de regressão global, frequentemente utilizados para investigar os determinantes de disparidades geográficas na distribuição da doença, em geral, tendem a mascarar a variação espacial das relações entre o desfecho e as variáveis explicativas. Uma vez que os modelos GWR estimam um coeficiente de regressão para cada localização em uma área de estudo, eles são capazes de revelar mais poderosamente as diferenças geográficas nas associações entre as variáveis explicativas e a mortalidade relacionada às DTNs. Em vista disso, estratégias locais abrangentes e medidas de prevenção e controle para as DTNs devem ser formuladas de acordo com as características dos fatores ecológicos nas regiões endêmicas. Reforça-se que os programas de controle devem direcionar os esforços de prevenção e controle das DTNs em nível local, reduzindo custos e focalizando as ações estratégicas de acordo com as necessidades de cada município. Existe uma necessidade de intensificar as medidas visando o diagnóstico precoce das DTNs, bem como ações de prevenção e controle levando em consideração as desigualdades sociais existentes. São necessárias pesquisas adicionais para identificar os fatores ecológicos que explicam os motivos da heterogeneidade espacial das disparidades da mortalidade relacionada às DTNs nas diferentes regiões do Brasil.

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- As DTNs continuam sendo importantes causas de morte e um problema de saúde pública negligenciado no Brasil, uma vez que são preveníveis e com existência de tratamentos custo-efetivos para a maioria das DTNs.
- Apesar do declínio da mortalidade relacionada às DTNs em todo o País no período, foram observadas marcantes diferenças regionais, com aumento de óbitos nas regiões com menores condições socioeconômicas do País. Isso reforça que, além das medidas específicas de controle para as doenças, medidas intersetoriais como a melhoria das condições de vida e de saneamento, educação em saúde e melhoria do acesso aos serviços de saúde podem desempenhar um papel importante na redução da ocorrência de casos graves e fatais relacionados às DTNs nas áreas endêmicas.
- Foram verificadas diferentes tendências para algumas DTNs em nível nacional, com declínio significativo para a maioria das doenças analisadas (esquistossomose, hanseníase e neurocisticercose) e aumento significativo para leishmaniose visceral. A doença de Chagas foi responsável pelo maior número de óbitos relacionados às DTNs, seguida pela esquistossomose e hanseníase. Reitera-se que os programas sistemáticos de controle das DTNs precisam manter uma cobertura adequada, intensificar e focalizar as medidas de prevenção e controle para as diferentes DTNs, reduzindo a transmissão e ocorrência de novos casos e óbitos por essas doenças. Nisso, como a maioria dos óbitos foi causada por DTNs consideradas crônicas, há a necessidade de melhorar a gestão clínica e garantir o acesso adequado aos serviços de saúde (diagnóstico, tratamento e seguimento dos casos) e assistência social para os indivíduos acometidos por alguma dessas doenças.
- Os maiores coeficientes de mortalidade foram observados entre indivíduos do sexo masculino, raça/cor preta, idosos e residentes na região Centro-Oeste. O conhecimento dos grupos sociodemográficos de alto risco para mortalidade relacionada às DTNs são importantes para o direcionamento de medidas de prevenção e assistenciais adequadas.
- A identificação de áreas de alto risco por meio da combinação de diferentes técnicas de análise espacial pode ajudar a definir as áreas prioritárias para intervenções específicas. Houve uma sobreposição geográfica e heterogeneidade espacial e espaço-temporal significativa dos óbitos relacionados às DTNs no Brasil no período de estudo, com a identificação de *clusters* de alto risco para mortalidade em nível municipal, abrangendo

áreas em todas as regiões brasileiras. A ocorrência da sobreposição geográfica de diferentes DTNs pode ter implicações para o desenvolvimento de medidas integradas de controle. A sobreposição geográfica e presença de *clusters* de alto risco para a mortalidade relacionada às DTNs chama atenção para a implementação de medidas integradas de controle que devem ser priorizadas nas áreas geográficas com maior carga de morbidade e mortalidade.

- Os principais *clusters* de alto risco para mortalidade estavam localizados principalmente em áreas de alta endemicidade e transmissão vetorial para doença de Chagas no passado. Após a exclusão dos óbitos relacionados à doença de Chagas, destacou-se a presença de *clusters* com alta mortalidade localizados principalmente em áreas de alta endemicidade para outras importantes DTNs, como a esquistossomose na costa leste da região Nordeste, a leishmaniose visceral nas regiões Norte e Nordeste e a hanseníase e dengue na região Centro-Oeste. Reafirma-se que a concentração das intervenções em áreas de alto risco pode ser uma estratégia eficaz para o controle e vigilância dessas doenças, não apenas reduzindo os custos operacionais, mas também contribuindo para a sustentabilidade dos programas de controle das DTNs nas áreas endêmicas.
- O estudo mostrou a associação entre desigualdade de renda, baixas condições de vida, saneamento inadequado, migração humana, urbanização, população da raça/cor preta e fatores climáticos com a mortalidade relacionada às DTNs em nível municipal no Brasil. Isso reforça que a distribuição geográfica das DTNs está relacionada a fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de assistência à saúde nas áreas endêmicas. O conhecimento sobre a influência de fatores de risco ecológicos como determinantes da mortalidade relacionada às DTNs pode ser uma ferramenta útil para o desenvolvimento e implementação de políticas de prevenção e controle efetivas e direcionadas. No entanto, cada fator ecológico teve efeitos diferentes sobre a mortalidade em diferentes regiões do País. O modelo GWR mostrou não-estacionariedade destas associações, uma vez que as relações com os fatores ecológicos foram positivamente correlacionadas em algumas áreas, mas negativamente ou não correlacionadas em outras áreas brasileiras.
- A mortalidade relacionada às DTNs foi localmente associada a alguns fatores de baixo nível socioeconômico, destacando-se áreas localizadas principalmente nas regiões Nordeste e Norte do País. Reforça-se que as intervenções sociais, como os programas de transferência de renda para os grupos mais pobres, as melhorias dos cuidados de saúde e o progresso sobre os determinantes sociais e ambientais podem contribuir para reduzir a

incidência e a gravidade das DTNs nas áreas endêmicas. Assim, para um controle eficaz e sustentável das DTNs no Brasil, as medidas específicas de controle devem ser desenvolvidas em conjunto com ações intersetoriais de prevenção, como a expansão da rede de saneamento e educação em saúde, estratégias de melhorias sociais e de acesso, qualidade e eficácia das ações e serviços de saúde, especialmente nas áreas onde é mais comum a presença dessas doenças.

- Os resultados deste estudo se destacam pelo fato de que os modelos de regressão global, frequentemente utilizados para investigar os determinantes de disparidades geográficas na distribuição da doença, em geral, tendem a mascarar a variação espacial das relações entre o desfecho e as variáveis explicativas. Uma vez que modelos GWR estimam um coeficiente de regressão para cada localização em uma área de estudo, eles são capazes de revelar adequadamente as diferenças geográficas nas associações entre as variáveis explicativas e a mortalidade relacionada às DTNs.
- A utilização da metodologia das causas múltiplas de morte aumentou consideravelmente os indicadores de mortalidade com a inclusão dos óbitos relacionados às DTNs como causa associada, evidenciando a subestimação de óbitos em estudos de mortalidade usando apenas a causa básica de morte como base para o cálculo. Como a maior parte das DTNs com elevado impacto de mortalidade no Brasil não são consideradas doenças de notificação obrigatória em todo o território nacional, os dados de mortalidade podem ser utilizados para verificar a magnitude, características epidemiológicas e distribuição das DTNs no País, além de avaliar o impacto das medidas implementadas para prevenção e controle dessas doenças.
- As ações integradas intersetoriais devem ser priorizadas, considerando as áreas geográficas com maior morbidade e mortalidade relacionada às DTNs no País. Além disso, devem ser levados em consideração os determinantes sociais e as disparidades regionais na elaboração dos programas específicos para prevenção e controle das DTNs.
- Estratégias locais abrangentes e medidas de prevenção e controle para as DTNs devem ser formuladas de acordo com as características dos fatores ecológicos nas regiões endêmicas. Reforça-se que os programas devem direcionar os esforços de controle para DTNs em nível local, reduzindo custos e focalizando as ações estratégicas de prevenção e controle de acordo com as necessidades de cada município. Existe claramente uma necessidade de intensificar as medidas visando ao diagnóstico precoce das DTNs, bem como ações de prevenção e controle levando em consideração as desigualdades sociais

existentes. São necessárias pesquisas adicionais para identificar os fatores ecológicos que explicam os motivos da heterogeneidade espacial das disparidades da mortalidade relacionada às DTNs nas diferentes regiões do Brasil.

## REFERÊNCIAS

- AAGAARD-HANSEN, J.; CHAIGNAT, C. L. Neglected tropical diseases: equity and social determinants. In: BLAS, E.; KURUP, A. S. **Equity, social determinants and public health programmes**. Geneva: WHO, 2010. p. 135-157.
- AGAPEJEV, S. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 38, n. 3, p. 207–216, 1996.
- \_\_\_\_\_. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 61, n. 3B, p. 822–828, 2003.
- \_\_\_\_\_. Neurocysticercosis: the enigmatic disease. **Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.**, v. 11, n. 4, p. 261–284, 2011.
- 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. *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.
- ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, P. *et al.* HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-West Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 105, p. 692–697, n. 5, 2010.
- ALI-AKBARPOUR, M. *et al.* Spatial analysis of eco-environmental risk factors of cutaneous leishmaniasis in Southern Iran. **J. Cutan. Aesthet. Surg.**, v. 5, n. 1, p. 30–35, 2012.
- ALLOTEY, P.; REIDPATH, D. D.; POKHREL, S. Social sciences research in neglected tropical diseases 1: the ongoing neglect in the neglected tropical diseases. **Health Res. Policy Syst.**, v. 8, p. 32, 2010.
- ALMEIDA, A. S.; MEDRONHO, R. A.; WERNECK, G. L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, n. 5, p. 681–687, 2011.
- ALMEIDA, S. M.; TORRES, L. F. B. Neurocysticercosis – retrospective study of autopsy reports, a 17-year experience. **J. Community. Health**, v. 36, n. 5, p. 698–702, 2011.
- ALVAR J. *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS One**, v. 7, n. 5, e35671, 2012.
- ALVAR, J. *et al.* The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 21, n. 2, p. 334–359, 2008.
- AMARAL, R. S. *et al.* An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, supl. 1, p. 79–85, 2006.

- AMOLI, G. M., 2011. GIS-based risk map analysis of Leishmaniasis disease in Isfahan, Iran. In: IEEE SYMPOSIUM ON BUSINESS, ENGINEERING AND INDUSTRIAL APPLICATIONS (ISBEIA), Langkawi, Malaysia, 2011. p. 275. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6088820>>. Acesso em: 20 jan. 2015.
- ANARUMA-FILHO, F. *et al.* Environmental inducers of Schistosomiasis mansoni in Campinas, Brazil. **Geospat. Health.**, v. 5, n. 1, p. 79–91, 2010.
- ANDRADE-FILHO, A. S.; FIGUERÔA, L. F. S.; ANDRADE-SOUZA, V. M. Clinical tomographic correlations of 220 patients with neurocisticercosis, Bahia, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.11, n. 1, p. 114–117, 2007.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spacial Association – LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ARAUJO, V. E. *et al.* Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 6, n. 2, e1511, 2012.
- ARAÚJO-JORGE, T. C. **A ciência, a desigualdade e a pobreza**: Legitimação das doenças negligenciadas como promotoras da pobreza no Plano Brasil sem Miséria. 2012. Disponível em: <[http://www.ipdfarma.org.br/uploads/paginas/file/palestras/6\\_ENIFarMed/Tania%20Araujo.pdf](http://www.ipdfarma.org.br/uploads/paginas/file/palestras/6_ENIFarMed/Tania%20Araujo.pdf)>. Acesso em: 20 out. 2013.
- ASSUNÇÃO, R. M. *et al.* Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 4, p. 713–723, 1998.
- AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE - AIHW. **Multiple causes of death in Australia**: an analysis of all natural and selected chronic disease causes of death 1997-2007. Canberra: AIHW, 2012. Disponível em: <<http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737422603>>. Acesso em: 15 out 2013.
- BAHARUDDIN, B., SUHARININGSIH, S., ULAMA, B. S. S. Geographically Weighted Regression modeling for analyzing spatial heterogeneity on relationship between dengue hemorrhagic fever incidence and rainfall in Surabaya, Indonesia. **Modern Applied Science**, v. 8, n. 3, p. 85–91, 2014.
- BANU, S.; HU, W.; HURST, C. Dengue transmission in the Asia-Pacific region: impact of climate change and socio-environmental factors. **Trop. Med. Int. Health**, v. 16, n. 5, p. 598–607, 2011.
- BARCELLOS, C. Elos entre geografia e epidemiologia. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 3, p. 595–617, 2000.
- 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.

- BARRETO, M. L.; ANDRADE, M. E. B. Impact of Chagas' infection on some demographic characteristics: results of an ecological study. **Cad. Saúde Pública**, v. 10, supl. 2, p. S273–S280, 1994.
- BASTOS, M. J. R. P *et al.* Análise ecológica dos acidentes e da violência letal em Vitória, ES. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 1, p. 123–32, 2009.
- BAVIA, M. E. *et al.* Geographic information systems and the environmental risk of schistosomiasis in Bahia, Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 60, n. 4, p. 566–572, 1999.
- 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.
- BENEDETI, M. R. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com neurocisticercose atendidos no Hospital Universitário Regional de Maringá, Paraná, Brasil. **Arq Neuro-Psiquiatr.**, v. 65, n. 1, p. 124–129, 2007.
- BHUNIA, G. S. *et al.* Spatial and temporal variation and hotspot detection of kala-azar disease in Vaishali district (Bihar), India. **BMC Infect. Dis.**, v. 13, p. 64, 2013.
- 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.
- BORGES, B. K. *et al.* Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública.**, v. 24, n. 4, p. 777–784, 2008.
- BLOOD-SIEGFRIED, J. *et al.* The impact of nurses on neglected tropical disease management. **Public Health Nurs.**, v. 32, n. 6, p. 680–701, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de procedimentos do sistema de informações sobre mortalidade**. Brasília: Ministério de Saúde, 2001. 36 p.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 120 p. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_leish\\_visceral2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf)>. Acesso em: 30 abr. 2013.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Conselho Federal de Medicina. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. **A Declaração de Óbito**: documento necessário e importante. 3.ed., Brasília, 2009a.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed., Brasília, 2009b. 816 p.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p.200-202, 2010.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Conselho Federal de Medicina. **A Declaração de Óbito**: documento necessário e importante. Brasília, 2011a. 40 p.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral**: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 78 p.

Disponível em:

<[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose\\_visceral\\_reducao\\_letalidade.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf)>.

Acesso em: 30 abr. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a co-infecção Leishmania-HIV**. Brasília: Ministério da Saúde; 2011c. 106 p. Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leishmania\\_hiv\\_web\\_25\\_01\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leishmania_hiv_web_25_01_11.pdf)>. Acesso em: 15 set. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **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: Ministério da Saúde, 2012. 100 p.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1561](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1561)>. Acesso em: 30 abr. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Mapa de estratificação de leishmaniose visceral, segundo município de residência e média de casos, de 2009 a 2011**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

Disponível em:

<[http://10.1.1.213/portal/arquivos/jpg/2012\\_11\\_areas\\_transmissao\\_lv\\_brasil\\_2009\\_2011.jpg](http://10.1.1.213/portal/arquivos/jpg/2012_11_areas_transmissao_lv_brasil_2009_2011.jpg)>

. Acesso em: 30 abr. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2013**. 2014a. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/31/Dengue-classica-at---2013.pdf>>.

Acesso em: 19 mar. 2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Hanseníase**: Situação Epidemiológica - Dados. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hanseníase/11298-situacao-epidemiologica-dados>>.

Acesso em: 05 dez. 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **PCE - Programa de Controle da Esquistossomose**. 2014c. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pce.def>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii**: diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014d.

BROOKER, S. Spatial epidemiology of human schistosomiasis in Africa: risk models, transmission dynamics and control. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 101, n. 1, p. 01–08, 2007.

BRUNSDON, C.; FOTHERINGHAM, A. S.; CHARLTON, M. Some notes on parametric significance tests for geographically weighted regression. **Journal of Regional Science.**, v. 39, n. 3, p. 497–524, 1999.

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

CAMPBELL, G. *et al.* Low genetic diversity in a snail intermediate host (*Biomphalaria pfeifferi* Krass, 1848) and schistosomiasis transmission in the Senegal River Basin. **Mol. Ecol.**, v. 19, n. 2, p. 241–256, 2010.

CARDIM, M. F. M. *et al.* Introduction and expansion of human American visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil, 1999-2011. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 691–700, 2013.

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.

CAVALCANTI, A. T. *et al.* Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 54, n. 1, p. 43–47, 2012.

CAVELLANI, C. L. *et al.* Cysticercosis in the elderly. **Ann. Diagn. Pathol.**, v. 11, n. 5, p. 330–333, 2007.

\_\_\_\_\_. Influence of gender on cardiac and encephalic inflammation in the elderly with cysticercosis: a case control study. **J. Trop. Med.**, v. 2012, ID 540858, 2012.

CHAGAS, M. G. L.; D'OLIVEIRA-JÚNIOR, A.; TAVARES-NETO, J. Manifestações clínicas da neurocisticercose na região do semi-árido do nordeste brasileiro. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 61, n. 2B, p. 398–402, 2003.

CHAMIDAH, N.; SAIFUDDIN, T.; RIFADA M. The vulnerability modeling of dengue hemorrhagic fever disease in Surabaya based on spatial logistic regression approach. **Applied Mathematical Sciences**, v. 8, n. 28, p. 1369–1379, 2014.

- CHALKIAS, C. *et al.* Geographical heterogeneity of the relationship between childhood obesity and socio-environmental status: Empirical evidence from Athens, Greece. **Applied Geography**, v. 37, p. 34–43, 2013.
- CHAMMARTIN, F. *et al.* Soil-transmitted helminth infection in South America: a systematic review and geostatistical meta-analysis. **Lancet Inf. Dis.**, v. 13, n. 6, p. 507–518, 2013.
- CHEUNG, Y. T. D. *et al.* Application of scan statistics to detect suicide clusters in Australia. **PLoS One**, v. 8, n. 1, e54168, 2013.
- CHIMELLI, L.; LOVALHO, A. F.; TAKAYANAGUI, O. M. Neurocisticercose: contribuição da necropsia na consolidação da notificação compulsória em Ribeirão Preto-SP. **Arq Neuro-Psiquiatr.**, v. 56, n. 3B, p. 577–584, 1998.
- CLIFF, A. D.; ORD, J. K. **Spatial processes: models & applications**. London: Pion, 1981.
- CONTEH, L.; ENGELS, T.; MOLYNEUX, D. H. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. **Lancet.**, v. 375, n. 9710, p. 239–247, 2010.
- CORAL-ALMEIDA, M. *et al.* *Taenia solium* human cysticercosis: a systematic review of sero-epidemiological data from endemic zones around the world. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 9, n. 7, e0003919, 2015.
- COSTA, C. H. *et al.* Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? a case control study. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 4, p. 386–392, 2010.
- COSTA, C. H.; VIEIRA, J. B. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Rev Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, n. 2, p. 223–22, 2001.
- COSTA, A. I. P. D.; NATAL, D. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 232–236, 1998.
- COTA, G. F.; SOUSA, M. R.; RABELLO, A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in hiv-infected patients: a systematic review. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 5, n. 6, e1153, 2011.
- COTA, G. F. *et al.* Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 89, n. 3, 570–577, 2013.
- COURA, J. R.; CONCEICAO, M. J. Specific schistosomiasis treatment as a strategy for disease control. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 105, n. 4, p. 598–603, 2010.
- COURA, J. R.; AMARAL, R. S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 99, supl. 1, p. 13–19, 2004.
- COUTINHO, E. M. *et al.* Factors involved in *Schistosoma mansoni* infection in rural areas of northeast Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 92, n. 5, p. 707–715, 1997.

CROKER, C. *et al.* The impact of neurocysticercosis in California: a review of hospitalized cases. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 6, n. 1, e1480, 2012.

CUNHA, M. D. **Estatística espacial na investigação epidemiológica de fatores associados à detecção de casos de hanseníase no Rio de Janeiro.** 2012. 116 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

CZERESNIA, D.; RIBEIRO, A. M. O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 3, p. 595–617, 2000.

DAHER, E. F. *et al.* Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis and HIV co-infection in fifteen patients from Brazil. **J. Parasitol.**, v. 95, n. 3, p. 652–655, 2009.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDAO-FILHO, S. P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 39, n.4, p. 352–356, 2006.

DEL BRUTTO, O. H. Neurocysticercosis. **Neurohospitalist.**, v. 4, n. 4, p. 205–212, 2014.

DEL BRUTTO, O. H. *et al.* Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. **Arch. Intern. Med.**, v. 148, n. 3, p. 544–546, 1988.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 27, n. 5, p. 305–318, 2004.

DIAS, J. C. Human Chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. **J. Trop. Med.**, v. 2013, ID 789758, 2013.

EL-KHOBY, T. *et al.* The epidemiology of schistosomiasis in Egypt: summary findings in nine governorates. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 62, n. 2, p. 88–99, 2000.

FARIAS, L. M. 2007. Análise preliminar do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose no período de 1999 a 2003. **Cad Saude Publica.**, v. 23, n. 1, p. 235–239, 2007.

FENWICK, A.; CHEESMOND, A.; AMIN, M. The role of field irrigation canals in the transmission of *Schistosoma mansoni* in the Gezira Scheme, Sudan. **Bull. World. Health. Organ.**, v. 59, n. 5, p. 777–786, 1981.

FERREIRA, I. L. M.; TABOSA, T. S. P. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. **Rev. Patol. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 67–74, 2007.

FLEURY, A. *et al.* Symptomatic human neurocysticercosis- age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. **J. Neurol.**, v. 251, n. 7, p. 830–837, 2004.

FLISSER, A; CORREA, D. Neurocysticercosis may no longer be a public health problem in Mexico. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, n. 12, e831, 2010.

FOODY, G. Geographical weighting as a further refinement to regression modelling: An example focused on the NDVI–rainfall relationship. **Remote Sensing of Environment**, v. 88, n. 3, p. 283–293, 2003.

FOTHERINGHAM, A. S., BRUNSDON, C., CHARLTON, M. **Geographically weighted regression: the analysis of spatially varying relationships**. New York: Wiley, 2002.

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.

GAO, J.; LI, S. Detecting spatially non-stationary and scale-dependent relationships between urban landscape fragmentation and related factors using geographically weighted regression. **Applied Geography**, v. 31, n. 1, p. 292–302, 2011.

GEBREAB, S. Y.; ROUX, A. V. D. Exploring racial disparities in CHD mortality between blacks and whites across the United States: a geographically weighted regression approach. **Health Place**, v. 18, n. 5, p. 1006–1014, 2012.

GOLDACRE, M. J. *et al.* Trends in mortality rates comparing underlying-cause and multiple-cause coding in an English population. **J. Public Health Med.**, v. 25, n. 3, p. 249–253, 2004.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004.

GONZALES, I. *et al.* Seizures, cysticercosis and rural-to-urban migration: the PERU MIGRANT study. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 20, n. 4, p. 546–552, 2015.

GRAZZIOTIN, A. L. *et al.* Epidemiologic pattern of patients with neurocysticercosis diagnosed by computed tomography in Curitiba, Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 68, n. 2, p. 269–272, 2010.

GUIMARÃES, R. J. *et al.* Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais State, Brazil, using environmental data and GIS techniques. **Acta Trop.**, v. 108, n. 2-3, p. 234–241, 2008.

GUINTO, R. S.; DOULL, J. A.; GUIA, L. Mortality of persons with leprosy prior to sulfone therapy, Cordova and Talisay, Cebu, Philippines. **Int. J. Lepr.**, v. 22, n.3, p. 273–284, 1954.

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.

\_\_\_\_\_. Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 16, supl. 1, p. 1289–1294, 2011.

HOTEZ, P. J. The giant anteater in the room: Brazil's neglected diseases problem. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 2, n. 1, e177, 2008.

HOTEZ, P. J.; FUJIWARA, R. T. Brazil's neglected tropical diseases: An overview and a report card. **Microbes Infect.**, v. 16, n. 8, p. 601–606, 2014.

HOTEZ, P. J., *et al.* Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. **PLoS Med.**, v. 3, n. 5, e102, 2006.

\_\_\_\_\_. Control of neglected tropical diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, n. 10, p. 1018–1027, 2007.

\_\_\_\_\_. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 2, n. 9, e300, 2008.

\_\_\_\_\_. Integrating neglected tropical diseases into AIDS, Tuberculosis, and Malaria control. **N. Engl. J. Med.**, v. 364, n. 22, p. 2086–2089, 2011.

\_\_\_\_\_. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, n. 8, e2865, 2014.

HOLTFRETER, M. C. Schistosoma haematobium infections acquired in Corsica, France, August 2013. **Euro Surveill.**, v. 19, n. 22, ID 20821, 2014.

HSUEH, Y. H.; LEE, J.; BELTZ, L. Spatio-temporal patterns of dengue fever cases in Kaoshiung City, Taiwan, 2003–2008. **Applied Geography**, v. 34, p. 587–594, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Síntese dos Indicadores Sociais 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2010/SIS\\_2010.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2010/SIS_2010.pdf)>. Acesso em: 23 jan. 2015.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). **Políticas sociais: acompanhamento e análise**. Brasília: IPEA, 2015. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/politicas\\_sociais/bps\\_23\\_14072015.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/politicas_sociais/bps_23_14072015.pdf)>. Acesso em: 20 jul. 2015.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ. (FIOCRUZ). NOTA TÉCNICA N.º 1/2011/IOC-FIOCRUZ/Diretoria. **Embasamento técnico e sugestões para ações de controle das Doenças da Pobreza no Programa de Erradicação da Pobreza Extrema no Brasil**. 2011.

ISHITANI, L. H.; FRANÇA, E. Uso das causas múltiplas de morte em Saúde Pública. **Inf. Epidemiol. SUS**, v. 10, n. 4, p. 163–175, 2001.

JABER, S. M. *et al.* Exploring recent spatial patterns of cutaneous leishmaniasis and their associations with climate in some countries of the Middle East using geographical information systems. **Geospat. Health**, v. 8, n. 1, p. 143–158, 2013.

KARAGIANNIS-VOULES, D. A. *et al.* 2013. Bayesian geostatistical modeling of leishmaniasis incidence in Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, n. 5, e2213, 2013.

KATZ, N.; PEIXOTO, S. V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, n. 3, p. 303–308, 2000.

KERR-PONTES, L. R. S. *et al.* Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. **Int. J. Epidemiol.**, v. 33, n. 2, p. 262–269, 2004.

KHORMI, H. M.; KUMAR, L. Modeling dengue fever risk based on socioeconomic parameters, nationality and age groups: GIS and remote sensing based case study. **Sci. Tot Environ.**, v. 409, n. 22, p. 4713–4719, 2011.

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. Disponível em: <[www.satscan.org](http://www.satscan.org)>. Acesso em: 20 out. 2013.

LAINSON, R.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, p. 811–827, 2005.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. **An. Bras. Dermatol.**, v. 89, n. 2, p. 205–218, 2014.

LAURENTI, R.; BUCHALLA, C. M. A elaboração de estatísticas de mortalidade segundo causas múltiplas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 3, n. 1-3, p. 21–28, 2000.

LEAL, M. C.; SZWARCWALD, 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.

LEE, K. H.; SCHUETT, M. A. Exploring spatial variations in the relationships between residents' recreation demand and associated factors: A case study in Texas. **Applied Geography**, v. 53, p. 213–222, 2014.

LIMA, I. P. *et al.* Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 46, n. 2, p. 156–160, 2013.

LIN, C. H.; WEN, T. H. Using geographically weighted regression (GWR) to explore spatial varying relationships of immature mosquitoes and human densities with the incidence of dengue. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 8, n. 7, p. 2798–2815, 2011.

LINDOSO, J. A. L.; LINDOSO, A. A. B. P. Neglected tropical diseases in Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 51, n. 5, p. 247–253, 2009.

LINDOSO, J. A. L. *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 18, n. 9, e3136, 2014.

LINO-JUNIOR, R.S. *et al.* Anatomopathological aspects of neurocysticercosis in autopsied patients. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 65, n. 1, p. 87–91, 2007.

LOMBARDI, C. Aspectos epidemiológicos da mortalidade entre doentes de hanseníase no Estado de São Paulo (1931-1980). **Rev. Saúde Pública.**, v. 18, n. 2, p. 71–107, 1984.

LÓPEZ-VÉLEZ, R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 97, Supl. 1, p. 143–147, 2003.

MACKEY, T. K. *et al.* Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. **Clin. Microb. Rev.**, v. 27, n. 4, p. 949–979, 2014.

MADALOSSO, G. *et al.* American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. **J. Trop. Med.**, v. 2012, ID 281572, 2012.

MAIA-ELKHOURY, A. N. *et al.* Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2941–2947, 2008.

MAIA-ELKHOURY, A. N. *et al.* Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Rev. Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 931–937, 2007.

MARTINS-MELO, F. R. **Epidemiologia e distribuição espacial da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil, 1999 a 2007**. 2011. 259 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, 2011.

MARTINS-MELO, F. R. *et al.* Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 6, n. 2, e1508, 2012a.

\_\_\_\_\_. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 17, n. 9, p. 1066–1075, 2012b.

\_\_\_\_\_. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 45, n. 5, p. 591–596, 2012c.

\_\_\_\_\_. Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences. **J. Infect. Dev. Ctries.**, v. 6, n. 11, p. 817–824, 2012d.

\_\_\_\_\_. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop.**, v. 130, p. 167–174, 2014a.

- \_\_\_\_\_. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. **Int. J. Parasitol.**, v. 44, n. 14, 1055–1062, 2014b.
- \_\_\_\_\_. Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Trop. Med. Int. Health**, v. 19, n. 8, p. 943–957, 2014c.
- \_\_\_\_\_. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 108, n. 6, p. 338–347, 2014d.
- \_\_\_\_\_. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS One**, v. 9, n. 4, e93770, 2014e.
- \_\_\_\_\_. Spatiotemporal patterns of schistosomiasis-related deaths, Brazil, 2000–2011. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 21, n. 10, p. 1820–1823, 2015a.
- \_\_\_\_\_. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 109, n. 10, p. 643–652, 2015b.
- MEDRONHO, R. A., *et al.* **Epidemiologia**. 2<sup>a</sup> edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
- MELO, E. C.; FORTALEZA, C. C. C. Challenges in the therapy of visceral leishmaniasis in Brazil: a public health perspective. **J. Trop. Med.**, v. 2013, ID 319234, 2013.
- MELO, A. G. S. *et al.* Esquistossomose em área de transição rural-urbana: reflexões epidemiológicas. **Ciênc. Cuid. Saúde.**, v. 10, n. 3, p. 506–513, 2011.
- MENARD, S. **Applied logistic regression analysis**. 2 ed. Sage Publications, 2002. 111 p.
- MENDES, E. C. *et al.* 2005. A neurocisticercose humana na Baixada Fluminense, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 63, n. 4, p. 1058–1062, 2005.
- MISCHLER, P. *et al.* Environmental and socio-economic risk modelling for Chagas disease in Bolivia. **Geospat. Health**, v. 6, n. 3, p. 59–66, 2012.
- MONTEMOR-NETTO, M. R. *et al.* Neurocisticercose: estudo clínico e patológico de 27 casos de necropsia. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 58, n. 3B, 883–889, 2000.
- MORAES, G. H.; DUARTE, E. F.; DUARTE, E. C. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, n. 4, p. 670–676, 2013.
- 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.
- MORAN, P. A. Notes on continuous stochastic phenomena. **Biometrika**, v. 37, n. 1-2, p. 17–23, 1950.

- MUSGROVE, P.; HOTEZ, P. Turning neglected tropical diseases into forgotten maladies. **Health Aff.**, v. 28, n. 6, p. 1695–1706, 2009.
- MURTO, C. *et al.* Patterns of migration and risks associated with leprosy among migrants in Maranhão, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, n.9, e2422, 2013.
- MWAPE, K. E. *et al.* The incidence of human cysticercosis in a rural community of Eastern Zambia. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, n. 3, e2142, 2013.
- NAISH, S. *et al.* Climate change and dengue: a critical and systematic review of quantitative modelling approaches. **BMC Infect. Dis.**, v. 14, p. 167, 2014.
- NAKAYAMA, E. E. *et al.* Renal lesions in leprosy: a retrospective study of 199 autopsies. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 38, n. 1, p. 26–30, 2001.
- NASCIMENTO, G. L.; OLIVEIRA, M. R. F. Severe forms of schistosomiasis mansoni: Epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.108, n. 1, p. 29–36, 2014.
- 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.
- NASCIMENTO, E. T. *et al.* The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 105, n. 5, p. 298–300, 2011.
- NERY, J. S. *et al.* Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 8, n.11, e3357, 2014.
- NOBLICK, J.; SKOLNIK, R.; HOTEZ, P. J. Linking global HIV/AIDS treatments with national programs for the control and elimination of the neglected tropical diseases. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 5, n. 7, e1022, 2011.
- NÓBREGA, A. A.; ARAÚJO, W. N.; VASCONCELOS, A. M. N. Mortality due to Chagas disease in Brazil according to a specific cause. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.91, n. 3, p. 528–533, 2014.
- NOORDEEN, S. Mortality in leprosy. **Indian. J. Med. Res.**, v. 60, n. 3, p. 439–445, 1972.
- NORMANDES, A. P. F.; ZAN, R. A.; MENEGUETTI, D. U. O. Panorama epidemiológico da esquistossomose mansônica no estado de Rondônia, Amazônia Ocidental, de 2001 a 2006. **Rev. Epidemiol. Control. Infect.**,v. 3, n. 3, p. 110, 2013.
- OLIVEIRA, C. D.; MORAIS, M. H.; MACHADO-COELHO, G. L. Visceral leishmaniasis in large Brazilian cities: challenges for control. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2953–2958, 2008.
- OLIVEIRA, B. Z. *et al.* Mortalidade feminina por hipertensão: análise por causas múltiplas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 12, n. 4, p. 556–565, 2009.

OLIVEIRA, J. M. *et al.* Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 2, p. 188–193, 2010.

OPAS. **Situación y distribución de las enfermedades infecciosas desatendidas.** 2014.

Disponível em:

<[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9852&Itemid=41071&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9852&Itemid=41071&lang=es)>. Acesso: 15 mar. 2015.

ORSINI, M. *et al.* High frequency of asymptomatic *Leishmania* spp. infection among HIV-infected patients living in endemic areas for visceral leishmaniasis in Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 106, . 5, p. 283–288, 2012.

OSTERMAYER, A. L. *et al.* O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, supl. 2, p. 108–121, 2011.

PASQUAU, F. *et al.* Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 24, n. 6, p. 411–418, 2005.

PENNA, M. L. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v.15, n. 4, p. 650–652, 2009.

PENNA, M. L.; OLIVEIRA, M. L.; PENNA, G. O. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. **Lepr. Rev.**, 2009; v. 80, n. 3, p. 332–344, 2009.

PENNA, M. L. *et al.* The influence of increased access to basic healthcare on the trends in Hansen's disease detection rate in Brazil from 1980 to 2006. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 41, supl. 2, p. 6–10, 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.

PFUETZENREITER, M. R.; ÁVILA-PIRES, F. D. Manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de neurocisticercose por tomografia computadorizada. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 57, n. 3A, p. 653–658, 1999.

\_\_\_\_\_. Epidemiologia da teníase/cisticercose por *Taenia solium* e *Taenia saginata*. **Cienc. Rural**, v. 30, n. 3, p. 541–548, 2000.

PHAM, H.V. *et al.* Ecological factors associated with dengue fever in a Central Highlands province, Vietnam. **BMC Infect. Dis.**, v. 11, p. 172, 2011.

PICQUET, M. *et al.* The epidemiology of human schistosomiasis in the Senegal river basin. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 90, n. 4, p. 340–346, 1996.

PONTE, C. M. M. *et al.* Distúrbios metabólicos em doenças infecciosas emergentes e negligenciadas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 54, n. 9, p. 785–792, 2010.

PRAET, N. *et al.* Age-related infection and transmission patterns of human cysticercosis. **Int. J. Parasitol.**, v. 40, n. 1, p. 85–90, 2010.

QUEIROZ, M. J.; ALVES, J. G.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J. Pediatr.**, v. 80, n. 2, p. 141–146, 2004.

QUININO, L. R. *et al.* Avaliação das atividades de rotina do Programa de Controle da Esquistossomose em municípios da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, entre 2003 e 2005. **Epidemiol. Serv. Saúde.**, v. 18, n. 4, p. 335–343, 2009.

RABELLO, A.; ORSINI, M.; DISCH, J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 97, supl. 1, p. 17–28, 2003.

RAMOS, A. R. S.; FERREIRA, S. M. B., IGNOTTI E. Óbitos por hanseníase como causa básica em residentes no Estado de Mato Grosso, Brasil, no período de 2000 a 2007. **Epidemiol. Serv. Saúde.**, v. 22, n. 2, p. 273–284, 2013.

RAMOS-JÚNIOR, A. N. Inclusão da reativação da doença de Chagas como uma condição definidora de AIDS para fins de vigilância epidemiológica no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 2, p. 192–193, 2004.

RAMOS-JÚNIOR, A. N. *et al.* O papel da pesquisa operacional e os desafios para integração da assistência e do controle da doença de Chagas no Sistema Único de Saúde. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, supl. 2, p. 12–17, 2010.

RASELLA, D. *et al.* Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. **Lancet.**, v. 382, n. 9886, p. 57–64, 2013.

REDELINGS, M. D.; SORVILLO, F.; SIMON, P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death. **Epidemiology**, v. 17, n. 1, p. 100–103, 2006.

RESENDES, A. P.; SOUZA-SANTOS, R.; BARBOSA, C. S. Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1392–1401, 2005.

ROCHA, M. C. N. *et al.* Óbitos registrados com causa básica hanseníase no Brasil: uso do relacionamento de bases de dados para melhoria da informação. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 20, n. 4, p.1017–1026, 2015.

ROCHA, M. C. N.; GARCIA, L. P. Investigação epidemiológica dos óbitos notificados tendo como causa básica a hanseníase, ocorridos em Fortaleza, Ceará, 2006-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 23, n. 2, p. 277–286, 2014.

ROCHA, L. A.; TAUIL, P. L. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 42, n. 1, p. 18–22, 2009.

ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America: a systematic review. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, n. 1, e584, 2010.

SALAAM-BLYTHER, T. **Neglected Tropical Diseases: Background, Responses, and Issues for Congress.** 2011.

SAMPAIO, M. J. *et al.* Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, n. 11, e877, 2010.

SANTO, A. H.; PINHEIRO, C. E. Uso de microcomputador na seleção de causa básica de morte. **Bol. Ofic. Sanit. Panam.**, v. 119, n. 4, p. 319–327, 1995.

\_\_\_\_\_. Tabulador de causas múltiplas de morte. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 2, n. 1/2, p. 90–97, 1999.

SANTO, A. H. Equivalência entre a revisão da Classificação Internacional de Doenças e causas de morte. **Rev. Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 21–28, 2000.

\_\_\_\_\_. Potencial epidemiológico da utilização das causas múltiplas de morte por meio de suas menções nas declarações de óbito, Brasil, 2003. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 22, n. 3, p. 178–186, 2007a.

\_\_\_\_\_. Cysticercosis-related mortality in the State of São Paulo, Brazil, 1985-2004: a study using multiple causes of death. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n.12, p. 2917–2927, 2007b.

\_\_\_\_\_. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 26, n.4, p. 299–309, 2009.

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

SANTOS, S. M. *et al.* Detecção de aglomerados espaciais de óbitos por causas violentas em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 1996. **Cad. Saúde Pública**, v. 17, n. 5, p. 1141–1151, 2001.

SARVEL, A. K. *et al.* Evaluation of a 25-year-program for the control of schistosomiasis mansoni in an endemic area in Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 5, n. 3, e990, 2011.

SCHOLTE, R. G. *et al.* Utilizing environmental, socioeconomic data and GIS techniques to estimate the risk for ascariasis and trichuriasis in Minas Gerais, Brazil. **Acta Trop.**, v. 121, n. 2, p. 112–117, 2012.

\_\_\_\_\_. Spatial analysis and risk mapping of soil-transmitted helminth infections in Brazil, using Bayesian geostatistical models. **Geospat. Health**, v. 8, n.1, p. 97–110, 2013.

\_\_\_\_\_. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. **Acta Trop.**, v.132, p. 57–63, 2014.

- SCHUR, N. *et al.* Spatially explicit Schistosoma infection risk in eastern Africa using Bayesian geostatistical modelling. **Acta Trop.**, v. 128, n. 2, p. 365–377, 2013.
- SECKA, A. *et al.* Old focus of cysticercosis in a senegalese village revisited after half a century. **Acta Trop.**, v. 119, n. 2-3, p. 199–202, 2011.
- SHANDERA, W. X. *et al.* Neurocysticercosis in Houston, Texas: a report of 112 cases. **Medicine**, v. 73, n. 1, p. 37–52, 1994.
- SHEN, J. Causes of death among active leprosy patients in China. **Int. J. Dermatol.**, v. 50, n. 1, p. 57–60, 2011.
- SILVA, L. C.; CHIEFFI, P. P.; CARRILHO, F. J. Schistosomiasis mansoni - clinical features. **Gastroenterol. Hepatol.**, p. 28, n. 1, 30–39, 2005.
- SILVEIRA, A. C. O. Inquérito triatomínico (1975-1983). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, supl. 2, p. 26–32, 2011.
- SILVEIRA, A. C.; SILVA, G. R.; PRATA, A. O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975-1980). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, supl. 2, p. 33–39, 2011.
- SILVEIRA, A. C.; VASCONCELOS, M. F.; MELO, J. E. Mortalidade por esquistossomose no Brasil, 1977-1986. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 23, n. 3, p. 133–140, 1990.
- SIORDIA, C.; SAENZ, J.; TOM, S. E. An introduction to macro-level spatial nonstationarity: a geographically weighted regression analysis of diabetes and poverty. **Human Geogr.**, v. 6, n. 2, p. 05–13, 2012.
- SOUSA-GOMES, M. L. *et al.* Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiol. Serv. Saúde.**, v. 20, n. 4, p. 519–526, 2011.
- SORVILLO, F. J.; DEGIORGIO, C.; WATERMAN, S. H. Deaths from cysticercosis, United States. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 13, n. 2, p. 230–235, 2007.
- SORVILLO, F. J. *et al.* Cysticercosis-related deaths, California. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 10, n. 3, p. 465–469, 2004.
- SPIEGEL, J. M. *et al.* Which new approaches to tackling neglected tropical diseases show promise? **PLoS Med.**, v. 7, n. 5, e1000255, 2010.
- STEINMANN, P., *et al.* Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect. Dis.**, v. 6, n.7, p. 411–425, 2006.
- 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.

TAKAYANAGUI, O. M.; LEITE, J. P. Neurocisticercose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, n. 3, p. 283–290, 2001.

TEIXEIRA, M. G. *et al.* Dengue: Twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, supl. 1, p. 07–18, 2009.

TEIXEIRA, J. C.; GOMES, M. H. R.; SOUZA, J. A. Associação entre cobertura por serviços de saneamento e indicadores epidemiológicos nos países da América Latina: estudo com dados secundários. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 32, n. 6, p. 419–425, 2012.

UNITING TO COMBAT NEGLECTED TROPICAL DISEASES. **The London Declaration on Neglected Tropical Diseases**. 2012. Disponível em:

<[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/67443/NTD\\_20Event\\_20-20London\\_20Declaration\\_20on\\_20NTDs.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/67443/NTD_20Event_20-20London_20Declaration_20on_20NTDs.pdf)>. Acesso em: 30 out. 2013.

UTZINGER, J. *et al.* Neglected tropical diseases: diagnosis, clinical management, treatment and control. **Swiss Med. Wkly.**, v. 142, w13727, 2012.

VASCONCELOS, C. H. *et al.* Avaliação de medidas de controle da esquistossomose mansoni no Município de Sabará, Minas Gerais, Brasil, 1980-2007. **Cad. Saúde Pública.**, v. 25, n. 5, p. 997–1006, 2009.

WEISENT, J.; ROHRBACH, B.; DUNN, J. R. Socioeconomic determinants of geographic disparities in campylobacteriosis risk: a comparison of global and local modeling approaches. **Int. J. Health Geogr.**, v. 11, p. 45, 2012.

WHEELER, D.; TIEFELSDORF, M. Multicollinearity and correlation among local regression coefficients in geographically weighted regression. **J. Geograph. Syst.**, v. 7, n. 2, p. 161–187, 2005.

WERNECK, G. L.; MAGUIRE, J. H. Spatial modeling using mixed models: An ecologic study of visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 633–637, 2002.

WERNECK, G. L. *et al.* The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 364–367, 2002.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 4, p. 644–645, 2010.

WERNECK, G. L.; HASSELMANN, M. H.; GOUVEA, T. G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 39–62, 2011.

WHO. **Control of neurocysticercosis**: Report by the Secretariat. Fifty-fifth World Health Assembly; Provisional Agenda item 13.18. 2002. Washington, DC: World Health Organization. Report no. A55/23.

\_\_\_\_\_. **Global plan to combat neglected tropical diseases 2008–2015**. Geneva: World Health Organization, 2007.

\_\_\_\_\_. **Neglected tropical diseases: hidden successes, emerging opportunities.** Geneva: World Health Organization, 2009.

\_\_\_\_\_. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision. Version 2010a:** World Health Organization, 2010a. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>>. Acesso em: 15 set. 2012.

\_\_\_\_\_. **Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases:** first WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO, 2010b. 186 p.

\_\_\_\_\_. **Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases:** A roadmap for implementation. Geneva: WHO, 2012a.

\_\_\_\_\_. **Global report for research on infectious diseases of poverty.** Special Programme for Research and Training in Tropical Disease. Geneva, WHO, 2012b.

\_\_\_\_\_. **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases:** second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO, 2013. 140 p.

\_\_\_\_\_. Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. **Wkly. Epidemiol. Rec.**, v. 89, n. 36, p. 389–400, 2014.

XIAO, R. *et al.* Local spatial modeling of paddy soil landscape patterns in response to urbanization across the urban agglomeration around Hangzhou Bay, China. **Applied Geography**, v. 39, p. 158–171, 2013.

YANG, T. C.; SHOFF, C.; MATTHEWS, S. A. Examining the spatially non-stationary associations between the second demographic transition and infant mortality: A Poisson GWR approach. **Spat. Demogr.**, v. 1, n. 1, p. 17–40, 2013.

## APÊNDICE A – Produção científica discente-docente

### *-Artigos publicados relacionados à tese:*

<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Classificação Qualis/CAPES - 2014 (Área - Saúde Coletiva)</b>
Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011	Bulletin of the World Health Organization	2016	A1
Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000-2011	International Journal for Parasitology	2014	A1
Spatiotemporal patterns of schistosomiasis-related mortality in Brazil	Emerging Infectious Diseases	2015	A1
Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease	Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	2015	A2
Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000-2011: epidemiology of a neglected neurologic cause of death	Acta Tropica	2016	A2
Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns	Plos One	2014	A1
Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011	Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	2014	A2

*-Artigos relacionados à linha de pesquisa – Doenças Negligenciadas:*

<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Classificação Qualis/CAPES - 2014 (Área - Saúde Coletiva)</b>
Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007	PLoS Neglected Tropical Diseases	2012	A1
Mortality of Chagas-disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas	Tropical Medicine and International Health	2012	A2
Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences	Journal of Infection in Developing Countries	2012	B2
Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	2012	B1
Mortality Related to Chagas Disease and HIV/AIDS Coinfection in Brazil	Journal of Tropical Medicine	2012	B3
Epidemiologia e distribuição espacial da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil, 1999 a 2007	Cadernos Saúde Coletiva	2013	B3
Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis	Acta Tropica	2014	A2
Systematic review: Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of <i>Trypanosoma cruzi</i> in Brazil: a systematic review and meta-analysis	Tropical Medicine and International Health	2014	A2
Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012	Cadernos de Saúde Pública	2015	A2
Padrões espaciais da hanseníase em um estado hiperendêmico do Norte do	Revista de Saúde Pública	2015	A2

Brasil, 2001-2012			
Physical disabilities at diagnosis of leprosy in a hyperendemic area of Brazil: trends and associated factors	Leprosy Review	2015	B2

*-Artigos não relacionados à linha de pesquisa:*

<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Classificação Qualis/CAPES - 2014 (Área - Saúde Coletiva)</b>
Modalidade de educação a distância na formação profissional em saúde da família: relato de experiência	Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade	2014	B4
Tendência temporal e distribuição espacial do aborto inseguro no Brasil, 1996-2012	Revista de Saúde Pública	2014	A2

**ARTIGOS RELACIONADOS À TESE**

Publication: Bulletin of the World Health Organization: Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

Francisco Rogerlândio Martins-Melo et al.

Neglected tropical diseases in Brazil

This online first version has been peer-reviewed, accepted and edited,  
but not formatted and finalized with corrections from authors and proofreaders.

## Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011

Francisco Rogerlândio Martins-Melo,<sup>a</sup> Alberto Novaes Ramos Jr.,<sup>a</sup>  
Carlos Henrique Alencar<sup>a</sup> & Jorg Heukelbach<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Professor Costa Mendes, 1608, 5. andar, Rodolfo Teófilo, 60430-140 Fortaleza, Ceará, Brazil.

Correspondence to Jorg Heukelbach (email: heukelbach@web.de).

(Submitted: 5 January 2015 – Revised version received: 30 October 2015 – Accepted: 2 November 2015 – Published online: 24 November 2015)

### Abstract

**Objective** To describe mortality from neglected tropical diseases (NTDs) in Brazil, 2000–2011.

**Methods** We extracted information on cause of death, age, sex, ethnicity and place of residence from the Brazilian Ministry of Health nationwide mortality information system. We selected deaths in which the underlying cause of death was an NTD, as defined by the World Health Organization (WHO) and based on its *International statistical classification of diseases and related health problems*, 10th revision (ICD-10) codes. For specific NTDs, we estimated crude and age-adjusted mortality rates and 95% confidence intervals (CI). We calculated crude and age-adjusted mortality rates and mortality rate ratios by age, sex, ethnicity and geographic area.

**Results** Over the 12-year study period, 12 491 280 deaths were recorded; 76 847 deaths (0.62%) were caused by NTDs. Chagas disease was the most common cause of death (58 928 deaths; 76.7%), followed by schistosomiasis (6319 deaths; 8.2%) and leishmaniasis (3466 deaths; 4.5%). The average annual age-adjusted mortality from all NTDs combined was 4.30 deaths per 100 000 population (95% CI: 4.21–4.40). Rates were higher in males: 4.98 deaths per 100 000; people older than 69 years: 33.12 deaths per 100 000; Afro-Brazilians: 5.25 deaths per 100 000; and residents in the Central-West region: 14.71 deaths per 100 000.

**Conclusion** NTDs are important causes of death and are a significant public health problem in Brazil. There is a need for intensive integrated control measures in areas of high morbidity and mortality.

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

## Introduction

Neglected tropical diseases (NTDs) can result in disabilities, disfigurement, impaired childhood growth and cognitive development, death and increasing poverty in affected communities.<sup>1</sup> Worldwide, about 2 billion people are at risk of one or more NTDs and more than 1 billion people are affected by these diseases.<sup>1–3</sup> Up to half a million deaths and up to 57 million disability-adjusted life years lost have been attributed annually to NTDs.<sup>1,2,4,5</sup>

Brazil accounts for a large proportion of NTDs occurring in Latin America, including leprosy (86%), dengue fever (40%), schistosomiasis (96%), Chagas disease (25%), cutaneous leishmaniasis (39%) and visceral leishmaniasis (93%).<sup>6–8</sup> Most NTDs occur in populations with low-socioeconomic status, mainly in the north and north-east of the country.<sup>6</sup>

Knowledge of the magnitude of NTD-related deaths in endemic countries is essential for monitoring and evaluation of the impact of interventions and the effectiveness of specific control measures.<sup>9–11</sup> However, there are only few systematic and large-scale studies investigating NTD-related mortality.<sup>9,10,12–16</sup> Here, we describe the epidemiological characteristics of deaths due to NTDs in Brazil over a period of 12 years.

## Methods

We obtained mortality data from the nationwide mortality information system of the Brazilian Ministry of Health, which is publically accessible.<sup>17</sup> Death certificates, which are completed by physicians, include the following variables: multiple causes of death, age, sex, education, ethnicity, marital status, date of death, place of residence and place of death. We downloaded and processed a total of 324 mortality data sets (one for each of the 27 states per year). We included all deaths in Brazil from 2000 to 2011, in which any NTD was recorded on death certificates as underlying cause of death. We selected all NTDs as defined by the World Health Organization (WHO) based on its *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th revision (ICD-10) codes,<sup>18</sup> whether or not the disease is known to be endemic in Brazil (Table 1).<sup>1,4</sup> Population data were based on the national population censuses (2000 and 2010) with interpolation for other years (2001–2009 and 2011).<sup>19</sup>

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

## Analysis

For specific NTDs, we estimated average annual crude and age-adjusted mortality rates and 95% confidence intervals (CI). For all NTDs combined, we calculated crude, age-specific and age-adjusted mortality rates by sex, ethnicity and geographic area. Age-adjusted rates were calculated by the direct method based on the 2010 census. Age-specific rates were computed for the following age groups: 0–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–39, 40–59, 60–69 and older than 69 years. We included all data sets, even if information about some variables were not available in all cases. Details of missing data are presented in the tables.

We estimated (i) mortality rate ratios for all NTDs combined, by age, sex and ethnicity, based on the crude mortality rates; (ii) the proportion of all deaths attributed to NTDs and (iii) the proportion of deaths from infectious and parasitic causes, (ICD-10 codes A00–B99), attributed to NTDs. For comparison, we also calculated deaths attributed to human immunodeficiency virus (HIV), tuberculosis and malaria.<sup>20</sup>

We used Stata version 11.2 (StataCorp LP, College Station, United States of America) for all analyses. The map of NTD mortality rates Fig. 1 was created using ArcGIS version 9.3 (ESRI, Redlands, United States of America). We used publicly available secondary data, which are anonymized to prevent identification of individuals. This study was approved by the Ethical Review Board of the Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, registration number 751 109/2014.

## Results

Between 2000 and 2011, 12 491 280 deaths were recorded. We identified 76 847 deaths with an NTD recorded as the underlying cause (Table 2). The average annual number of NTD-related deaths was 6404 (95% CI: 6238–6570), ranging from 6172 in 2001 to 6982 in 2008. Chagas disease was responsible for 58 928 deaths, (76.7% of all deaths from NTDs) followed by schistosomiasis 6319; (8.2%) and leishmaniasis 3466; (4.5%). Deaths from NTDs were almost 60 times more frequent than from malaria (1288 deaths) and 1.3 times more frequent than from tuberculosis (59 281 deaths), but only 60% of the number of deaths from HIV (136 829) (Table 2).

The median age at death from all NTDs combined was 63.8 years, (range: 0–108.5). Deaths from NTDs were most common in males (44 237/76 840; 57.6%); people older than 69 years (27 168/76 662; 35.4%); Caucasians (32 907/68 956; 47.7%);

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

and residents in the south-east region (35 933/76 847; 46.8%). These deaths most commonly occurred in hospitals (55 791/76 629; 72.8%), followed by deaths at home (15 680/76 629; 20.5%). The median age of death was highest for chronic diseases such as Chagas disease, schistosomiasis and leprosy and lowest for soil-transmitted helminth infections, rabies, dengue fever and leishmaniasis (Table 2). The sex distribution also differed according to the disease; more than 70% (2117/2935) of leprosy deaths and 62.8% of leishmaniasis deaths (2177/3466) occurred in males (Table 2).

The average annual crude mortality rate was 3.45 deaths per 100 000 inhabitants (95% CI: 3.37–3.54), with an age-adjusted rate of 4.30 deaths per 100 000 inhabitants (95% CI: 4.21–4.40; Table 2 and Table 3). Average annual age-adjusted rates were significantly higher in males than females (Table 3). Age-specific rates increased with age, with 33.12 deaths per 100 000 inhabitants in people older than 69 years. Rates were 1.8 times higher in Afro-Brazilians compared to Caucasians (Table 3).

Of the five regions, the central-west region had the highest age-adjusted rate (14.71 deaths per 100 000 inhabitants) and the southern region the lowest (1.52 deaths per 100 000 inhabitants; Fig. 1). The proportion of all deaths caused by NTDs was 0.62% (Table 2).

## Discussion

We have described mortality from NTDs in Brazil during a 12 year period. In general, NTDs with a predominantly chronic pathology showed the highest mortality. Chagas disease caused the highest number of deaths, followed by schistosomiasis and leishmaniasis, while leprosy also caused a considerable burden.

The high mortality from Chagas disease is a particular feature of Latin American countries, especially Brazil.<sup>11</sup> During recent decades, there have been major efforts to reduce the burden of Chagas disease on the continent and transmission rates have been reduced considerably.<sup>21,22</sup> However, because of the chronic nature of the disease, mortality rates will fall slowly.<sup>11,23</sup>

Brazil harbours most of the schistosomiasis burden in Latin America;<sup>8</sup> the main endemic areas are in the north-east region of the country.<sup>24</sup> Control programme measures implemented in recent decades were based mainly on periodical stool surveys in endemic areas, followed by treatment of positive cases. Consequently, morbidity and mortality from schistosomiasis have been reduced, but the disease has not been

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

eliminated.<sup>10,25</sup> Schistosomiasis control continues to be a challenge, with persistence and expansion of disease foci, even after years of integrated control measures.<sup>25,26</sup> Internal migration of people, combined with the wide geographical distribution of intermediate snail hosts and poor sanitary conditions favour the permanence and establishment of new foci in Brazil.<sup>25</sup>

There were a considerable number of deaths attributed to leishmaniasis, dengue fever and leprosy. Three forms of leishmaniasis – visceral, cutaneous, and mucocutaneous – differ in incidence, severity and geographic distribution in Brazil.<sup>4,7,8</sup> Cutaneous leishmaniasis occurs in all 27 states, with most cases reported in the north region,<sup>27</sup> whereas locally-transmitted cases of visceral leishmaniasis, the most serious form of the disease, are reported from 21 states, with the greatest burden in the north-east region.<sup>9,28,29</sup> Visceral leishmaniasis is potentially fatal if not diagnosed and treated promptly<sup>28,30</sup> and is responsible for most leishmaniasis deaths.<sup>9</sup> There has been an increase in mortality from visceral leishmaniasis in Brazil in recent years. This is mainly due to introduction of the disease into new geographic areas and host factors increasing case fatality rate, such as malnutrition, increasing age and immunosuppression, the latter being mainly due to HIV.<sup>9,28</sup>

Dengue fever has a wide geographic distribution and is also a national public health concern in Brazil.<sup>31</sup> Despite intensified control measures in the country, in recent years there has been a steady increase in the number of dengue-related hospitalizations, severe cases and deaths.<sup>15,32</sup> Increased geographical spread of the vector mosquitoes and the simultaneous presence of multiple dengue serotypes may partly explain the increases in severe dengue.<sup>31,32</sup>

The considerable number of leprosy deaths is surprising, since leprosy is usually seen as a disease with low case fatality.<sup>14,33,34</sup> However, leprosy – even with continuously reduced new cases during the past decades – is an under-recognized cause of death.<sup>33</sup> Based on the chronic nature of the disease and the transmission dynamics, deaths from leprosy will continue to occur for decades.

In general, age-adjusted NTD mortality rates were higher among males. This indicates gender-specific patterns of infectious disease exposure, as the relationship between gender and risk of infection is conditioned by different socioeconomic, environmental and behavioural factors.<sup>10,11,32</sup> Males are less likely to seek early

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

treatment, leading to increased morbidity and severity, which is particularly evident in the case of leprosy.<sup>14,33</sup>

For all NTDs combined, mortality rates increased with age and were highest among older age groups. This can be explained by the chronic nature of major NTDs with high mortality impact in Brazil, especially Chagas disease, schistosomiasis and leprosy.<sup>10,11,33,35</sup> Interaction with chronic comorbidities which are common in these age groups, such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypertension and cancer, multiply the risk of severe disease and death.<sup>36</sup> In people diagnosed with an NTD, possible co-infection with other NTDs and the presence of other chronic conditions should be assessed.<sup>9,32,36</sup>

Afro-Brazilians had higher NTD mortality rates as compared to the Caucasian population. Similar to many other infectious diseases worldwide, this may be attributed to socioeconomic factors, poor housing, water and sanitation and reduced access to health care, which makes people vulnerable to neglected and poverty-related diseases in endemic areas.<sup>11,33</sup> This pattern is also observed in other countries in Latin America and elsewhere.<sup>37,38</sup>

Our use of secondary mortality data leads to several limitations.<sup>11,12,14,35</sup> Deaths may be underreported, despite recent progress in terms of the completeness and quality of mortality records.<sup>9,10</sup> The proportion of deaths from ill-defined causes is distributed unequally between regions, urban and rural areas, age groups, and socioeconomic strata.<sup>9,35</sup> In the year 2000, the proportion of deaths that are reported varied considerably, from 55.2% in Maranhão state in the north-east region to 100.0% in some states of the south and south-east regions. The coverage has improved steadily: in 2011, the regional differences were reduced, with the lowest coverage of 79.1%, also in Maranhão state.

Mortality from NTDs might be underestimated if underlying causes of death were coded as a pathology resulting from some NTDs, without mention of the infection that caused the pathology. For example, gastrointestinal bleeding, portal hypertension and oesophageal varices may be caused by schistosomiasis and Chagas disease can cause heart failure.<sup>10,36,39</sup> We could have included certificates where NTDs were recorded as cause of death in any part of the death certificate rather than only as the underlying cause. However, we opted to present an analysis based on the underlying

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

causes of deaths as this is the usual standard applied in mortality data analysis.<sup>23,35</sup>  
Analysis by ethnicity is limited by missing data.

We conclude that NTDs continue to be an important public health problem in Brazil. There is a need to improve integrated control measures in the areas with highest morbidity and mortality burden. Specific disease control programmes for diseases which are usually considered of chronic nature and not a cause of death, should also take case-fatality rates into account.

### **Acknowledgements**

FRM is also affiliated with the Federal Institute of Education, Science and Technology of Ceará, Caucaia, Brazil. JH is Adjunct Professor at the College of Public Health, Medical and Veterinary Sciences of the James Cook University, Townsville, Australia.

### **Funding**

*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil)* funded a PhD Scholarship to FRM. JH is class 1 research fellow at the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil)*.

### **Competing interests**

None declared.

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

## References

1. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: Second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Ehrlich Sachs S, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Med*. 2006 Jan;3(5):e102. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030102> PMID:16435908
3. Hotez PJ, Mistry N, Rubinstein J, Sachs JD. Integrating neglected tropical diseases into AIDS, tuberculosis, and malaria control. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2086–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1014637> PMID:21631320
4. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2010.
5. Hotez PJ, Alvarado M, Basáñez M-G, Bolliger I, Bourne R, Boussinesq M, et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jul;8(7):e2865. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865> PMID:25058013
6. Lindoso JAL, Lindoso AAB. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009 Sep-Oct;51(5):247–53. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652009000500003> PMID:19893976
7. Hotez PJ. The giant anteater in the room: Brazil's neglected tropical diseases problem. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(1):e177. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000177> PMID:18327292
8. Hotez PJ, Fujiwara RT. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. *Microbes Infect*. 2014 Aug;16(8):601–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2014.07.006> PMID:25088506
9. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93770. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093770> PMID:24699517
10. Martins-Melo FR, Pinheiro MCC, Ramos AN Jr, Alencar CH, Bezerra FSM, Heukelbach J. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. *Int J Parasitol*. 2014 Dec;44(14):1055–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.07.009> PMID:25161102
11. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1508. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001508> PMID:22348163
12. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Lange W, Heukelbach J. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

- high-risk areas. *Trop Med Int Health*. 2012 Sep;17(9):1066–75.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.03043.x> PMID:22809055
13. da Nóbrega AA, de Araújo WN, Vasconcelos AMN. Mortality due to Chagas disease in Brazil according to a specific cause. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Sep;91(3):528–33. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0574> PMID:25002301
  14. Rocha MCN, de Lima RB, Stevens A, Gutierrez MMU, Garcia LP. [Deaths with leprosy as the underlying cause recorded in Brazil: use of data base linkage to enhance information]. *Cien Saude Colet*. 2015 Apr;20(4):1017–26. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015204.20392014> PMID:25923614
  15. Paixão ES, Costa MC, Rodrigues LC, Rasella D, Cardim LL, Brasileiro AC, et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Jul-Aug;48(4):399–405. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0145-2015> PMID:26312928
  16. Gaxiola-Robles R, Celis A, Serrano-Pinto V, Orozco-Valerio MdeJ, Zenteno-Savín T. Mortality trend by dengue in Mexico 1980 to 2009. *Rev Invest Clin*. 2012 Sep-Oct;64(5):444–51. PMID:23544307
  17. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS. Brasília: Ministério da Saúde: 2013. Portuguese. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def> [cited 2015 November 5].
  18. Statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> [cited 2013 Oct 15].
  19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro: IBGE: 2014. Portuguese. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> [cited 2015 November 5]
  20. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Neglected diseases: the strategies of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica*. 2010 Feb;44(1):200–2. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000100023> [Portuguese. PMID:20140346] PMID:20140346
  21. Ostermayer AL, Passos ADC, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. [The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001–2008)]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44 Suppl 2:108–21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011000800015> [Portuguese. PMID:21584364] PMID:21584364

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

22. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2014 Feb;130:167–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.10.002> PMID:24139912
23. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(11):817–24. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.2459> PMID:23277508
24. [Integrated plan of strategic actions to eliminate leprosy, filariasis, schistosomiasis and onchocerciasis as a public health problem, trachoma as a cause of blindness and control of geohelminthiasis: action plan 2011–2015.] Brasília: Brazilian Ministry of Health; 2012. Portuguese.
25. Amaral RS, Tauil PL, Lima DD, Engels D. An analysis of the impact of the schistosomiasis control programme in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 Sep;101 Suppl 1:79–85. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000900012> PMID:17308751
26. Martins-Melo FR, Pinheiro MC, Ramos AN Jr, Alencar CH, Bezerra FS, Heukelbach J. Spatiotemporal patterns of schistosomiasis-related deaths, Brazil, 2000–2011. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1820–3. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.141438> PMID:26401716
27. American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) Brasília: Brazilian Ministry of Health; 2014. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/leishmaniose-tegumentar-americana-1a> [cited 2014 Dec 20]. Portuguese.
28. Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso JAL. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of são paulo, Brazil. *J Trop Med*. 2012;2012:281572. PMID:23024661
29. Brasília VL. Brazilian Ministry of Health; 2014. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/leishmaniose-visceral-1v> [cited 2014 Dec 20]. Portuguese.
30. de Araújo VE, Morais MH, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1511. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001511> PMID:22347514
31. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GL, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000–2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2520. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002520> PMID:24386496
32. Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Apr;88(4):670–6. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.11-0774> PMID:23400577

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

33. Martins-Melo FR, Assunção-Ramos AV, Ramos AN Jr, Alencar CH, Montenegro RM Jr, Wand-Del-Rey de Oliveira ML, et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Oct;109(10):643–52. <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trv069> PMID:26354792
34. Lombardi C. [Epidemiological aspects of mortality among patients with Hansen's disease in the State of São Paulo, Brazil (1931–1980)]. *Rev Saude Publica.* 1984 Apr;18(2):71–107. [Portuguese.] PMID:6484477
35. Santo AH. [Chagas disease-related mortality trends, state of São Paulo, Brazil, 1985 to 2006: a study using multiple causes of death]. *Rev Panam Salud Publica.* 2009 Oct;26(4):299–309. PMID:20107677
36. Martins-Melo FR, Ramos Junior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Oct;45(5):591–6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000500010> PMID:23152342
37. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(9):e300. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000300> PMID:18820747
38. Bhutta ZA, Sommerfeld J, Lassi ZS, Salam RA, Das JK. Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty. *Infect Dis Poverty.* 2014;3(1):21. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-9957-3-21> PMID:25110585
39. Nascimento GL, de Oliveira MRF. Severe forms of schistosomiasis mansoni: epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014 Jan;108(1):29–36. <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trt109> PMID:24310377

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

**Table 1. Neglected tropical diseases defined by the World Health Organization, recorded in the mortality information system, Brazil, 2000–2011**

Disease	ICD-10 code	Endemic in Brazil <sup>a</sup>
<b>Protozoa</b>		
Chagas disease (American trypanosomiasis)	B57	Yes
Leishmaniasis	B55	Yes
Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)	B56	No
<b>Helminths</b>		
Schistosomiasis	B65	Yes
Soil-transmitted helminthiases		
Ascariasis	B77	Yes
Hookworm	B76	Yes
Trichuriasis	B79	Yes
Onchocerciasis (river blindness)	B73	Yes
Cysticercosis/Taeniasis	B68–B69	Yes
Echinococcosis	B67	Yes
Filariasis	B74	Yes
Dracunculiasis (guinea-worm disease)	B72	No
Foodborne trematodiases		
Opisthorchiasis	B66.0	No
Clonorchiasis	B66.1	No
Fascioliasis	B66.3	Yes
Paragonomiasis	B66.4	No
<b>Bacteria</b>		
Leprosy	A30–B92	Yes
Trachoma	A71	Yes
Buruli ulcer <sup>b</sup>	A31.1	Unknown
<b>Endemic treponema</b>		
Yaws <sup>c</sup>	A66	Unknown
Pinta <sup>d</sup>	A67	Unknown
Endemic syphilis (Bejel)	A65	No
<b>Viruses</b>		
Rabies	A82	Yes
Dengue	A90–A91	Yes

ICD-10: *International statistical classification of diseases and related health problems*, 10th revision.

<sup>a</sup> Presence of endemic areas (regions, states or municipalities).

<sup>b</sup> Autochthonous cases reported, but endemicity is not determined.

<sup>c</sup> Brazil was previously endemic for yaws, but the current status is unknown.

<sup>d</sup> Cases reported in the past, but no cases have been reported since 1990.

Table 2. Mortality from neglected tropical diseases, by cause, Brazil (2000–2011)

Disease (ICD-10 code)	No. (% of total NTDs)	Median age, years	% males	Average annual no. of deaths	% of notified deaths <sup>a</sup>	% of deaths from infectious and parasitic diseases <sup>b</sup>	Crude mortality rates per 100 000 population per year (95% CI) <sup>c</sup>	Age-adjusted mortality rates per 100 000 population per year (95% CI) <sup>d</sup>
Chagas disease (B57)	58 928 (76.7)	65.6	57.3	4 910.7	0.47	10.55	2.65 (2.57–2.72)	3.37 (3.29–3.46)
Schistosomiasis (B65)	6 319 (8.2)	62.8	54.3	526.6	0.05	1.13	0.28 (0.26–0.31)	0.35 (0.33–0.38)
Leishmaniasis (B55) <sup>e</sup>	3 466 (4.5)	30.7	62.8	288.8	0.03	0.62	0.16 (0.14–0.17)	0.16 (0.14–0.18)
Dengue (A90–A91)	3 156 (4.1)	41.4	51.5	263.0	0.03	0.56	0.14 (0.13–0.16)	0.16 (0.14–0.17)
Leprosy (A30–B92)	2 936 (3.8)	64.2	72.1	244.7	0.02	0.53	0.13 (0.12–0.15)	0.16 (0.15–0.18)
Taeniasis/ cysticercosis (B68, B69) <sup>f</sup>	1 231 (1.6)	46.8	56.3	102.6	0.01	0.22	0.06 (0.05–0.07)	0.06 (0.05–0.08)
Soil-transmitted helminthiasis (B76, B77, B79) <sup>g</sup>	518 (0.7)	2.7	46.5	43.2	NC	0.09	0.02 (0.02–0.03)	0.02 (0.01–0.03)
Rabies (A82)	113 (0.1)	14.7	65.5	9.4	NC	0.02	0.01 (0.00–0.01)	0.01 (0.00–0.01)
Echinococcosis (B67)	82 (0.1)	55.6	62.2	6.8	NC	0.01	NC	NC
Filariasis (B74)	66 (0.1)	59.6	40.9	5.5	NC	0.01	NC	NC
Human African trypanosomiasis (sleeping sickness) (B56)	9 (<0.1)	64.7	36.4	0.8	NC	NC	NC	NC
Endemic treponematoses (A65, A66, A67) <sup>h</sup>	8 (<0.1)	56.3	50.0	0.7	NC	NC	NC	NC
Onchocerciasis (river blindness) (B73)	5 (<0.1)	2.2	60.0	0.4	NC	NC	NC	NC
Buruli ulcer (A31.1)	3 (<0.1)	76.1	33.3	0.3	NC	NC	NC	NC
Dracunculiasis (guinea- worm disease; B72)	3 (<0.1)	62.3	33.3	0.3	NC	NC	NC	NC

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
 Article ID: BLT.15.152363

Trachoma (A71)	2 (<0.1)	31.9	100.0	0.2	NC	NC	NC	NC
Foodborne trematodiasis (B66.0, B66.1, B66.3, B66.4) <sup>c</sup>	2 (<0.1)	56.1	50.0	0.2	NC	NC	NC	NC
Total deaths from NTDs	76 847 (100.0)	63.8	57.6	6 403.9	0.62	13.75	3.45 (3.37–3.54)	4.30 (4.21–4.40)
HIV (B20–B24)	136 829 (NA)	39.1	67.1	11 402.4	1.10	24.49	6.15 (6.04–6.26)	6.79 (6.67–6.91)
Tuberculosis (A15– A19)	59 281 (NA)	53.5	73.6	4 940.1	0.47	10.61	2.66 (2.59–2.74)	3.14 (3.06–3.22)
Malaria (B50–B54)	1 288 (NA)	32.9	62.6	107.3	0.01	0.23	0.06 (0.05–0.07)	0.06 (0.05–0.07)

CI: confidence interval; ICD-10: *International statistical classification of diseases and related health problems*, 10th revision; NA: not applicable; NC: not calculated.

<sup>a</sup> Mortality by cause divided by the total number of deaths in the period (12 491 280 deaths).

<sup>b</sup> Mortality by cause divided by deaths from infectious and parasitic diseases - ICD-10 codes A00–B99 (558 706 deaths).

<sup>c</sup> Average crude mortality rates.

<sup>d</sup> Mortality rates standardised to the 2010 Brazilian population.

<sup>e</sup> Visceral leishmaniasis – B55.0: 2727; Cutaneous leishmaniasis – B55.1: 174; Mucocutaneous leishmaniasis – B55.2: 67; Leishmaniasis, unspecified – B55.9: 498.

<sup>f</sup> Cysticercosis – B69: 2007 deaths; Taeniasis – B68: 13 deaths.

<sup>g</sup> Ascariasis – B77: 827 deaths; Hookworm – B76: 25 deaths; Trichuriasis – B79: 1 death.

<sup>h</sup> Yaws – A66: 23 deaths; Pinta – A67: 4 deaths; Bejel (endemic syphilis) – A65: 4 deaths.

<sup>i</sup> Fascioliasis – B66.3: 4 deaths; Opisthorchiasis – B66.0: 1 death; Paragonimiasis – B66.4: 1 death; Clonorchiasis – B66.3: 0 death.

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

Table 3. Characteristics of people dying from neglected tropical diseases, Brazil, 2000–2011

Characteristic	No. of deaths (%) <i>n</i> = 76 847	Crude mortality per 100 000 population per year (95% CI) <sup>a</sup>	Age-adjusted mortality per 100 000 population per year (95% CI) <sup>a,b</sup>	RR <sup>c</sup> (95% CI)
<b>Sex<sup>d</sup></b>				
Female	32 603 (42.4)	2.89 (2.78–3.00)	3.63 (3.51–3.76)	1.00
Male	44 237 (57.6)	4.03 (3.90–4.16)	4.98 (4.84–5.13)	1.40 (1.33–1.47)
<b>Age group, years<sup>d</sup></b>				
0–4	1 742 (2.3)	0.81 (0.69–0.95)	NC	1.00
5–9	472 (0.6)	0.22 (0.16–0.30)	NC	0.27 (0.19–0.38)
10–14	343 (0.4)	0.15 (0.10–0.22)	NC	0.19 (0.12–0.28)
15–19	446 (0.6)	0.19 (0.14–0.26)	NC	0.23 (0.16–0.34)
20–39	6 009 (7.8)	0.83 (0.76–0.90)	NC	1.02 (0.85–1.23)
40–59	22 835 (29.8)	5.50 (5.26–5.75)	NC	6.80 (5.75–8.06)
60–69	17 647 (23.0)	16.64 (15.81–17.51)	NC	20.59 (17.36–24.41)
≥70	27 168 (35.4)	33.12 (31.78–34.51)	NC	40.98 (34.65–48.47)
<b>Ethnicity<sup>d</sup></b>				
Caucasian	32 907 (47.7)	3.01 (2.90–3.12)	NC	1.00
Afro-Brazilian	7 896 (11.5)	5.25 (4.86–5.67)	NC	1.75 (1.60–1.90)
Asian	334 (0.5)	1.96 (1.35–2.83)	NC	0.65 (0.45–0.94)
Mixed/Pardo	27 695 (40.2)	3.13 (3.00–3.26)	NC	1.04 (0.98–1.10)
Brazilian				
Amerindian	124 (0.2)	1.33 (0.73–2.43)	NC	0.44 (0.24–0.82)
<b>All</b>	<b>76 847 (100.0)</b>	<b>3.45 (3.37–3.54)</b>	<b>4.30 (4.21–4.40)</b>	<b>NA</b>

CI: confidence interval; RR: rate ratio; NA: not applicable; NC: not calculated.

<sup>a</sup> Average annual crude- and age-adjusted mortality rates (per 100 000 inhabitants), calculated using the average number of deaths due to neglected tropical diseases as a numerator and population size in the middle of the studied period (central year: 2005.5) as a denominator. Population data on ethnicity was derived from the Brazilian National Censuses (2000 and 2010). Population size in relation to ethnicity for the middle of the period was derived from an average of the 2000 and 2010 censuses.

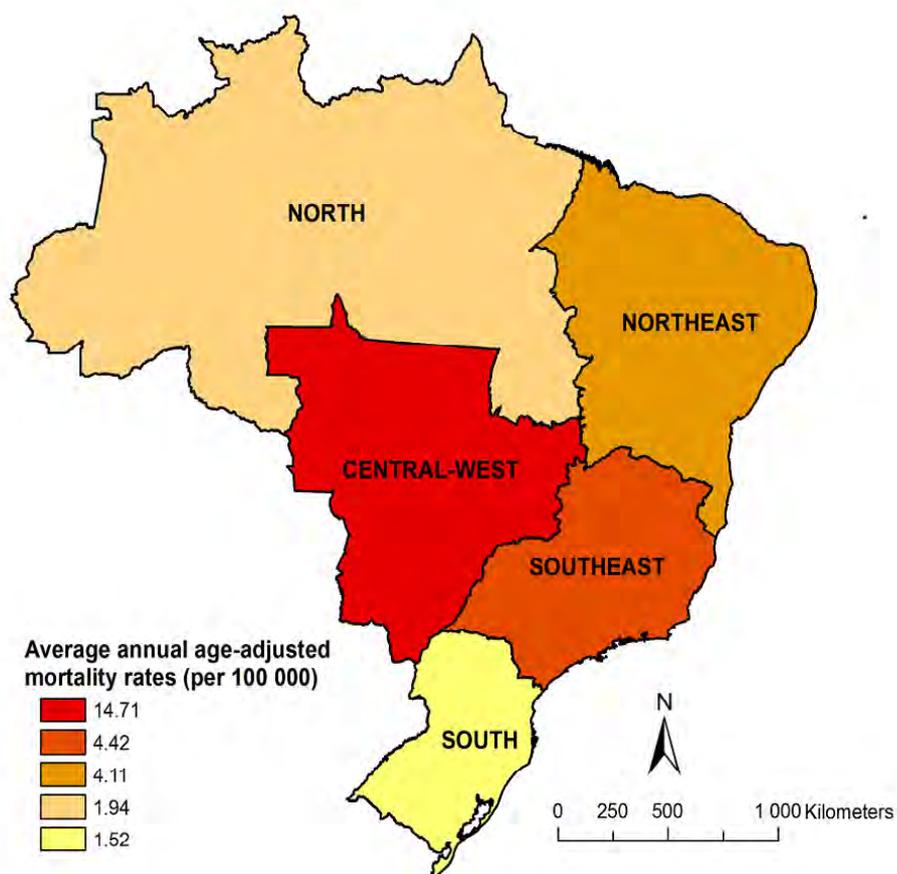
<sup>b</sup> Age-standardized to the 2010 Brazilian population.

<sup>c</sup> Based on crude mortality rates. OK, mudei tudo e mandei para o editor

<sup>d</sup> Data not available in all cases (sex: 7, age group: 185, and ethnicity: 7891).

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research  
Article ID: BLT.15.152363

**Fig. 1. Annual average mortality rates from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011 (per 100 000 population, age adjusted)**



Note: Map produced using ArcGIS version 9.3 (ESRI, Redlands, CA, United States of America).

Source: Brazilian Institute of Geography and Statistics.



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal for Parasitology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijpara](http://www.elsevier.com/locate/ijpara)

## Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>a,b</sup>, Marta Cristhiany Cunha Pinheiro<sup>a,c</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr.<sup>a</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>a</sup>, Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra<sup>a,c,d</sup>, Jorg Heukelbach<sup>a,e,f</sup><sup>a</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, 60430-140 Fortaleza, CE, Brazil<sup>b</sup> Federal Institute of Education, Science and Technology of Ceará, Caucaia, CE, Brazil<sup>c</sup> Department of Clinical Analysis and Toxicology, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil<sup>d</sup> Department of Pathology and Legal Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil<sup>e</sup> Anton Breint Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, QLD 4811, Australia

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 6 June 2014

Received in revised form 28 July 2014

Accepted 29 July 2014

Available online 23 August 2014

## Keywords:

Schistosomiasis

Mortality

Epidemiology

Time trends

Brazil

## ABSTRACT

Schistosomiasis is an important public health problem, with high morbidity and mortality in endemic countries. We analysed the epidemiological characteristics and time trends of schistosomiasis-related mortality in Brazil. We performed a nationwide study based on official mortality data obtained from the Brazilian Mortality Information System. We included all deaths in Brazil between 2000 and 2011, in which schistosomiasis was mentioned on the death certificate as an underlying or associated cause of death (multiple causes of death). We calculated crude and age-adjusted mortality rates (per 100,000 inhabitants), and proportional mortality rates. Trends over time were assessed using joinpoint regression models. Over the 12-year study period, 12,491,280 deaths were recorded in Brazil. Schistosomiasis was mentioned in 8,756 deaths, including in 6,319 (72.2%) as an underlying cause and in 2,437 (27.8%) as an associated cause. The average annual age-adjusted mortality rate was 0.49 deaths/100,000 inhabitants (95% confidence interval: 0.46–0.52) and proportional mortality rate was 0.070% (95% confidence interval: 0.069–0.072). Males (0.53 deaths/100,000 inhabitants), those aged  $\geq 70$  years (3.41 deaths/100,000 inhabitants), those of brown race/colour (0.44 deaths/100,000 inhabitants), and residents in the Northeast region of Brazil (1.19 deaths/100,000 inhabitants) had the highest schistosomiasis-related death rates. Age-adjusted mortality rates showed a significant decrease at a national level (Annual Percent Change:  $-2.8\%$ ; 95% confidence interval:  $-4.2$  to  $-2.4$ ) during the studied period. We observed decreasing mortality rates in the Northeast (Annual Percent Change:  $-2.5\%$ ; 95% confidence interval:  $-4.2$  to  $-0.8$ ), Southeast (Annual Percent Change:  $-2.2\%$ ; 95% confidence interval:  $-3.6$  to  $-0.9$ ), and Central-West (Annual Percent Change:  $-7.9\%$ ; 95% confidence interval:  $-11.3$  to  $-4.3$ ) regions, while the rates remained stable in the North and South regions. Despite the reduced mortality, schistosomiasis is still a neglected cause of death in Brazil, with considerable regional differences. Sustainable control measures should focus on increased coverage, and intensified and tailored control measures, to prevent the occurrence of severe forms of schistosomiasis and associated deaths.

© 2014 Australian Society for Parasitology Inc. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Schistosomiasis (or Bilharzia) is a parasitic disease caused by trematode worms of the genus *Schistosoma* (the main species that cause human infections are *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma japonicum*) (Gryseels et al., 2006; Raso

et al., 2007; World Health Organization, 2013, 2014). Schistosomiasis is one of the Neglected Tropical Diseases (NTDs) (World Health Organization, 2013), and is the second most important socio-economically devastating parasitic infection after malaria (Chitsulo et al., 2000). The disease is intimately associated with poverty and poor socioeconomic conditions in many regions of the world, especially in places without access to clean water and with poor sanitation (Raso et al., 2007; World Health Organization, 2014).

The disease is considered endemic in 78 countries in Africa, the Americas, the Middle East, and southeastern Asia (World Health Organization, 2013, 2014). It is estimated that approximately 200–250 million people are infected worldwide (Steinmann

\* Corresponding author at: Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Prof. Costa Mendes Street, 1608, 5th Floor, Fortaleza, 60.430-140, Ceará, Brazil. Tel.: +55 85 3366 8045.

E-mail addresses: [rogerlandio@bol.com.br](mailto:rogerlandio@bol.com.br) (F.R. Martins-Melo), [heukelbach@web.de](mailto:heukelbach@web.de) (J. Heukelbach).

et al., 2006; World Health Organization, 2014), with 600–780 million at risk of infection (Steinmann et al., 2006; Clements et al., 2008; World Health Organization, 2014), and 200,000–280,000 deaths are attributed to the disease annually (Van der Werf et al., 2003; Steinmann et al., 2006). Most infected people live in sub-Saharan Africa (Steinmann et al., 2006; Clements et al., 2008; World Health Organization, 2013, 2014).

In Brazil (and in all other American endemic countries), schistosomiasis is caused by *S. mansoni*, and the intermediate hosts are snails of the genus *Biomphalaria* (*Biomphalaria straminea*, *Biomphalaria glabrata* and *Biomphalaria tenagophila*) (Brazilian Ministry of Health, 2012; World Health Organization, 2014). Schistosomiasis has an extensive transmission area in Brazil, with endemic and focal areas encompassing 19 of the 27 federative units/states (Brazilian Ministry of Health, 2012). Its occurrence is focal and directly linked to the presence of snail intermediate hosts (Coura and Amaral, 2004). The most heavily affected areas are characterised by poor sanitary conditions, poverty and low education levels, especially in states of the Northeast and Southeast regions (Brazilian Ministry of Health, 2012). It is estimated that approximately 2.5 to 6 million people are infected (5–10% may develop severe hepatosplenic and potentially fatal forms), and 25 million who live in endemic areas are at risk of infection (Katz and Peixoto, 2000; Brazilian Ministry of Health, 2012). Between 1990 and 2010, a significant number of severe forms was recorded, with an average of 1,567 annual hospitalizations and 527 deaths (Brazilian Ministry of Health, 2012).

The Brazilian Schistosomiasis Control Program (Programa de Controle da Esquistossomose, PCE) bases its control actions on diagnosis and timely treatment of infected people, with diagnosis through stool surveys in endemic locations, with subsequent treatment dictated by the percentage of individuals positive for infection in the surveyed area (Brazilian Ministry of Health, 2010, 2012; Nascimento and de Oliveira, 2014). The prevention of the occurrence of severe forms of schistosomiasis and deaths is one of the aims of the schistosomiasis control and surveillance programs in Brazil (Silveira et al., 1990; Amaral et al., 2006; Brazilian Ministry of Health, 2012; Nascimento and de Oliveira, 2014). Thus, knowledge of the burden and dynamics of schistosomiasis-related deaths in Brazil is essential to monitor and evaluate the impact and effectiveness of the control measures in reducing infection prevalence and the occurrence of severe forms of the disease (Silveira et al., 1990; Resendes et al., 2005; Amaral et al., 2006; Ferreira and Tabosa, 2007; Nascimento and de Oliveira, 2014). In this nationwide study, we analysed the epidemiological characteristics and temporal trends of schistosomiasis-related mortality in Brazil, during the years 2000 to 2011.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study area

Brazil covers a total territory of 8.5 million km<sup>2</sup> and had an estimated population of 201 million people in 2013. It is divided into five geographic regions (South, Southeast, Central-West, North and Northeast), 27 Federative Units (26 states and one Federal District), and 5,570 municipalities (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); <http://www.ibge.gov.br>).

### 2.2. Study design and population

We performed a time series study based on secondary national mortality data. We included all deaths in Brazil between 2000 and 2011 (the latest year with available and compiled data in January 2014), in which schistosomiasis was mentioned on death certificates, either as an underlying or as an associated cause of death

(for so-called multiple causes of death). Since 1999, the Brazilian Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade, SIM) has provided information on certificates detailing multiple causes of deaths. However, we did not include 1999 in the analysis, as during this transition period a considerable number of fields were left empty.

Schistosomiasis as a cause of death corresponded to category B65 ("Schistosomiasis (Bilharziasis)") of the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (World Health Organization, 2010).

### 2.3. Data sources

Mortality data were obtained from the SIM, Brazilian Ministry of Health. SIM data are in the public domain and freely available at the website of the Informatics Department of the Unified Health System (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm)). SIM data are based on death certificates, consisting of a standardised form to be completed by physicians and which contains socio-demographic and clinical information (causes of death). We processed a total of 324 mortality data sets, with approximately 12.5 million entries. Details on downloading of the data sets and data processing of SIM databases have been described previously (Martins-Melo et al., 2012a,b).

Population data for the period were obtained from the IBGE, based on the Brazilian Population Censuses (2000 and 2010) and population estimates for inter-census years (2001–2009 and 2011) (IBGE; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>).

### 2.4. Statistical analysis

Variables available on death certificates include: sex, age, race/colour, marital status, place of residence or occurrence of death, and underlying or associated cause of death. Descriptive statistics for the study population included the calculation of means and S.D. for continuous variables and absolute numbers and proportions (with their respective 95% confidence intervals (95% CIs)) for categorical variables.

Crude mortality rates (with their 95% CIs) by sex, age group, race/colour and place of residence (macro-regions and federative units/states) were calculated by dividing the number of deaths related to schistosomiasis in each calendar year by the population, and expressed per 100,000 inhabitants. Age-adjusted rates and the 95% CIs were calculated by the direct method, using the Brazilian population of the 2010 Census as the standard. Age categories employed in standardization and calculation of age-specific mortality rates were: 0–14, 15–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and ≥ 70 years. Based on the mortality rates, relative risks (RR) and the 95% CIs were estimated to determine differences among study groups (sex, age groups, geographic regions of Brazil, and race/colour group). We also calculated the proportional mortality rates, stratified by place of residence (macro-regions and states), by dividing the number of deaths related to schistosomiasis by the total number of deaths, and multiplied by 100.

Time trends were assessed by joinpoint regression analyses to provide the annual percent change (APC) in mortality rates and to identify points where a statistically significant change over time in the linear slope of the trend had occurred (Kim et al., 2000). Time trends were calculated using age-standardised rates (sex and the five geographic regions of Brazil), age-specific rates and proportional mortality rates (for the five geographic regions of Brazil) as dependent variables and the year of occurrence as an independent variable. Joinpoint regression analysis identified joinpoints via a log-linear method, where the direction of the

magnitude of the trends changed significantly. The analysis started with the minimum number of joinpoints (i.e., 0 joinpoint, which represents a straight line without inflection points) and verified whether one or more joinpoints (in our analysis up to three) are significant and must be added to the model. In the final model, each joinpoint represents a statistically significant change in the slope of the trend (if any), and an estimated APC (with 95% CI) was computed for each of these trends by fitting a regression line to the natural logarithm of the rates. Adjusted annual rates and their S.E. were used for the estimation of these models, except for analyses by age-specific and proportional mortality rates, for which deaths and populations under a Poisson model were used. Statistical significance was tested using the Monte Carlo permutation method (Kim et al., 2000). As joinpoint analyses did not reveal the existence of statistically significant points of change in any case (0 joinpoint, i.e., trends are represented by a single line segment), the APC was calculated for a line segment of the entire study period. A trend was considered statistically significant when the APC presented a *P* value <0.05. Joinpoint regression analyses were carried out using Joinpoint Regression Program version 4.0.4 (United States National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA). Other statistical analyses were performed using Stata software version 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Thematic maps presenting the spatial distribution of deaths by state of residence were created using ArcGIS software version 9.3 (ESRI, Redlands, CA, USA).

### 2.5. Ethics statement

This study was solely based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals. Thus, approval by an ethical review board was not necessary.

## 3. Results

Between 2000 and 2011, a total of 12,491,280 deaths were recorded in Brazil. Schistosomiasis was mentioned in 8,756 of those deaths, including in 6,319 (72.2%) as an underlying cause, and in 2,437 (27.8%) as an associated cause. The mean number of deaths related to schistosomiasis was 729.7 per year (95% CI: 699.9–759.4), ranging from 629 in 2003 to 792 in 2001. The average annual crude mortality rate during the 12-year period was 0.39 deaths per 100,000 inhabitants (95% CI: 0.37–0.42), the age-adjusted rate was 0.49 deaths per 100,000 inhabitants (95% CI: 0.46–0.52), and the proportional mortality rate was 0.070% (95% CI: 0.069–0.072). The relative increase in the average annual age-adjusted mortality rate after inclusion of schistosomiasis as an associated cause of death was 40.0% (0.49 versus 0.35 deaths/100,000 inhabitants as an underlying cause).

### 3.1. Epidemiological characteristics

Predominant socio-demographic characteristics of schistosomiasis-related deaths were: male sex (54.4% (4,767/8,755)), brown colour/race (51.4% (3,941/7,671)), married civil status (48.9% (3,877/7,931)), age >70 years (32.0% (2,976/8,726)); mean: 61.1; median: 62.7; S.D. ± 16.3) and residency in the Northeast region (64.6% (5,651/8,756)). The state of Pernambuco had the largest proportion of cases (35.2% (3,085/8,756)). Despite the majority residing in municipalities of the rural hinterland (71.5% (6,257/8,756)), the place in which most deaths occurred was in a hospital (82.7% (7,233/8,743)), located mainly in Brazilian state capitals (55.7% (4,880/8,756)).

Average annual age-adjusted mortality rates were higher in males than females (0.53 versus 0.44 deaths/100,000 inhabitants; RR: 1.23; 95% CI: 1.07–1.43; Table 1). The Northeast (1.19

deaths/100,000 inhabitants) and Southeast regions (0.34 deaths/100,000 inhabitants) had the highest and most significant differences in regional rates compared with the North region (Table 1). The highest average annual age-adjusted mortality rates were observed in the states of Alagoas (4.60 deaths/100,000 inhabitants), Pernambuco (3.74 deaths/100,000 inhabitants), and Sergipe (1.29 deaths/100,000) (Fig. 1, Supplementary Table S1). The highest proportional mortality rates were found in the Northeast region (0.18%), especially in the states of Alagoas (0.60%), Pernambuco (0.48%) and Sergipe (0.18%).

The highest age-specific mortality rates were found in the advanced age groups, especially from 50 years of age and the maximum value in the age group of >70 years old (3.41 deaths/100,000). RRs were significantly higher in all age groups compared with <15 year olds, especially in older age groups (Table 1). Individuals with brown race/colour had a higher mortality risk compared with white race/colour (Table 1).

### 3.2. Temporal trends

The trend analysis using joinpoint regression analysis is shown in Table 2, indicating the APC of each trend by sex, age group and geographical region. All indicators analysed presented constant linear trends throughout the entire period studied and did not present any change (joinpoint) in the slope of the curve (Table 2). Age-adjusted mortality rates (APC: –2.8%; 95% CI: –4.1 to –1.3) (Fig. 2; Table 2) and proportional mortality rates (APC: –1.4%; 95% CI: –2.6 to –0.1) (Fig. 3; Table 2) presented a significant decrease in trends at a national level over the 12 year study period, with different patterns between regions. There was a significant decrease in age-adjusted mortality rates in the Northeast (APC: –2.5%; 95% CI: –4.2 to –0.8), Southeast (APC: –2.2%; 95% CI: –3.6 to –0.9), and Central-West (APC: –7.9%; 95% CI: –11.3 to –4.3) regions, while the North and South regions remained stable over time (Fig. 2; Table 2). Proportional mortality rates presented significant decreases in the Northeast (APC: –1.7%; 95% CI: –3.3 to –0.1) and Central-West (APC: –6.6%; 95% CI: –10.7 to –2.3) regions, while the North, Southeast and South regions remained stable. Both males (APC: –3.5%; 95% CI: –5.2 to –1.8) and females (APC: –1.8%; 95% CI: –3.1 to –0.5) showed significant decreases in mortality over the period studied (Table 2). Most age groups presented significant decreases over the period studied. The most accentuated decreases were observed in the youngest age groups: 0–14 (APC: –11.6%; 95% CI: –18.3 to –4.4) and 15–29 year olds (APC: –10.1%; 95% CI: –13.6 to –6.4) (Table 2).

## 4. Discussion

This nationwide population-based study shows a decrease in schistosomiasis-related mortality in Brazil, with different patterns among regions, sex and age groups. The information on multiple causes of death, in contrast to merely the underlying causes of death, increased mortality indicators considerably, and allowed a more reliable description of the true magnitude of schistosomiasis-related mortality in Brazil.

Similar to previous studies, we observed the highest schistosomiasis-related mortality rates in males and advanced age groups (Resendes et al., 2005; Ferreira and Tabosa, 2007; Nascimento and de Oliveira, 2014). The higher mortality in males is paralleled by higher prevalence in this group, indicating sex-specific patterns of disease exposure. However, the relationship between sex and the risk of schistosomiasis infection is conditioned by different habits which increase exposure to infection (Resendes et al., 2005; Melo et al., 2011), and the association between sex and infection is often contradictory and a matter of debate (Ferreira

**Table 1**  
Epidemiological characteristics including sex-, race- and age-specific, and age-adjusted schistosomiasis-related mortality rates (per 100,000 inhabitants) in Brazil, 2000–2011.

Variable	Total deaths (%)	Mortality rates (per 100,000 inhabitants) <sup>a,b</sup> (95% CI)	Relative risk <sup>c</sup>	95% CI	P value
All schistosomiasis-related deaths	8,756 (100.0)	0.49 (0.46–0.52)			
<b>Sex<sup>d</sup></b>					
Male	4,767 (54.4)	0.53 (0.49–0.58)	1.23	1.07–1.43	0.005
Female	3,988 (45.6)	0.44 (0.40–0.49)	Ref.		
<b>Age group (years)<sup>d</sup></b>					
<15	38 (0.4)	0.01 (0.00–0.02)	Ref.		
15–29	332 (3.8)	0.05 (0.04–0.09)	9.15	2.86–29.25	<0.001
30–39	579 (6.6)	0.17 (0.13–0.23)	30.24	9.71–94.22	<0.001
40–49	1,092 (12.5)	0.43 (0.35–0.53)	75.11	24.51–230.16	<0.001
50–59	1,791 (20.5)	1.10 (0.93–1.29)	190.79	62.72–580.35	<0.001
60–69	2,100 (24.1)	1.98 (1.71–2.29)	343.63	113.16–1,043.47	<0.001
≥70	2,796 (32.0)	3.41 (3.00–3.87)	591.55	195.29–1,791.91	<0.001
<b>Race/colour<sup>d</sup></b>					
Brown	3,941 (51.4)	0.44 (0.40–0.50)	1.56	1.33–1.84	<0.001
White	3,122 (40.7)	0.29 (0.25–0.32)	Ref.		
Black	572 (7.5)	0.38 (0.28–0.50)	1.33	0.98–1.81	0.067
Indigenous	10 (0.1)	0.11 (0.02–0.69)	0.40	0.05–3.42	0.383
Yellow	26 (0.3)	0.15 (0.04–0.53)	0.53	0.14–2.03	0.350
<b>Region of residence<sup>d</sup></b>					
North	49 (0.6)	0.05 (0.02–0.10)	Ref.		
Northeast	5,651 (64.6)	1.19 (1.10–1.29)	33.43	12.61–88.58	<0.001
Southeast	2,862 (32.7)	0.34 (0.30–0.38)	10.99	4.13–29.25	<0.001
Central-West	130 (1.5)	0.12 (0.08–0.20)	3.00	0.96–9.37	0.053
South	64 (0.7)	0.02 (0.01–0.05)	0.72	0.20–2.60	0.609

CI, confidence intervals; Ref., data used as the reference.

<sup>a</sup> Average annual mortality rates, calculated using the average number of deaths due to schistosomiasis as a numerator and population size in the middle of the studied period (central year = 2005.5) as a denominator. Population data on race/colour was derived from the Brazilian National Census (2000 and 2010). Population size in relation to race/colour for the middle of the period was derived from an average of the 2000 and 2010 censuses.

<sup>b</sup> Age-adjusted (2010 Brazilian Population Census) (sex and regions) and crude mortality rates (race/colour and age groups).

<sup>c</sup> Relative risks calculated for crude rates.

<sup>d</sup> Data not available in all cases (sex: 1, age group: 28 and race/colour: 1,085).

and Tabosa, 2007). In general, occupational and socio-economic activities are more useful indicators than sex with regard to the risk of schistosomiasis infection (Coutinho et al., 1997; Resendes et al., 2005).

The higher risk in older age groups can be explained by the chronic nature of the disease, evolving into severe clinical forms and the occurrence of more frequent chronic co-morbidities in the elderly, possibly increasing schistosomiasis-related mortality (Resendes et al., 2005). In fact, most deaths can be assumed to be related to cases of past infections, considering the average age at the deaths and the natural history of the disease (Da Silva et al., 2005; Amaral et al., 2006). Furthermore, we observed that the reduction in mortality rates over time was more evident in the younger age groups (<30 year olds). This can be attributed to the fact that control programs based on diagnosis and selective chemotherapeutic treatments are usually focused on children and adolescents (school-aged children) in endemic areas (Silveira et al., 1990; Resendes et al., 2005; Ferreira and Tabosa, 2007). However, there was still a considerable number of deaths occurring in young adults, adolescents and children. The occurrence of deaths in younger age groups calls for further improvements in disease-specific control actions in areas with high transmission pressure (Nascimento and de Oliveira, 2014).

The higher mortality in people of brown race/colour, compared with the white population, confirms the characteristics of schistosomiasis as a disease of socio-cultural and socio-economic importance, and its status as an NTD in Brazil. In fact, black and brown population groups are considered most vulnerable to infectious and parasitic diseases in Brazil, considering their poorer standard of living and lack of access to sanitation (Melo et al., 2011).

We observed significant differences among the regional areas in Brazil. During the study period, the risk and impact of schistosomiasis-related mortality was highest in the Northeast region, especially in the states of Alagoas, Pernambuco and Sergipe, which

are the main endemic areas (Nascimento and de Oliveira, 2014). Transmission occurs primarily in a vast endemic area that extends along the coastline from Rio Grande do Norte to Bahia, in the Northeast region, reaching the Espírito Santo and Minas Gerais in the Southeast region (Katz and Peixoto, 2000; Coura and Amaral, 2004; Resendes et al., 2005). In these areas, there are favourable environmental conditions for the existence of the intermediate host, *B. glabrata*, in addition to poor living conditions and inadequate sanitation and housing conditions (Resendes et al., 2005). The relationships among socio-economic and environmental factors, and the distribution of intermediate hosts, in the risk of schistosomiasis transmission have been verified in studies in Brazil and other endemic countries (Bavia et al., 1999; Brooker, 2007; Guimarães et al., 2008; Schur et al., 2013; Scholte et al., 2014). In Brazil, the future transposition of the biggest river in the Northeast region (São Francisco River), planned to start in 2016, may contribute to the emergence of new disease outbreaks through the dispersion of intermediate hosts to previously non-endemic areas. Similar water resources projects have resulted in the colonisation of new snail habitats, followed by increased prevalences of schistosomiasis (Fenwick et al., 1981; Picquet et al., 1996; El-Khoby et al., 2000; Campbell et al., 2010). This reinforces the need to intensify control measures in existing and emerging transmission areas, with the aim of promoting the elimination of severe forms and deaths from the disease (Amaral et al., 2006). As the endemic areas share similar socio-economic conditions, the reduction in severe forms of schistosomiasis will not be sustainable unless there are other measures to control transmission, such as basic sanitation and health education (Nascimento and de Oliveira, 2014).

The schistosomiasis-related mortality indicators presented have declined at the national level during the study period. This finding follows the pattern of decline observed in previous studies that only included the underlying cause of death (Silveira et al., 1990; Coura and Amaral, 2004; Resendes et al., 2005; Amaral

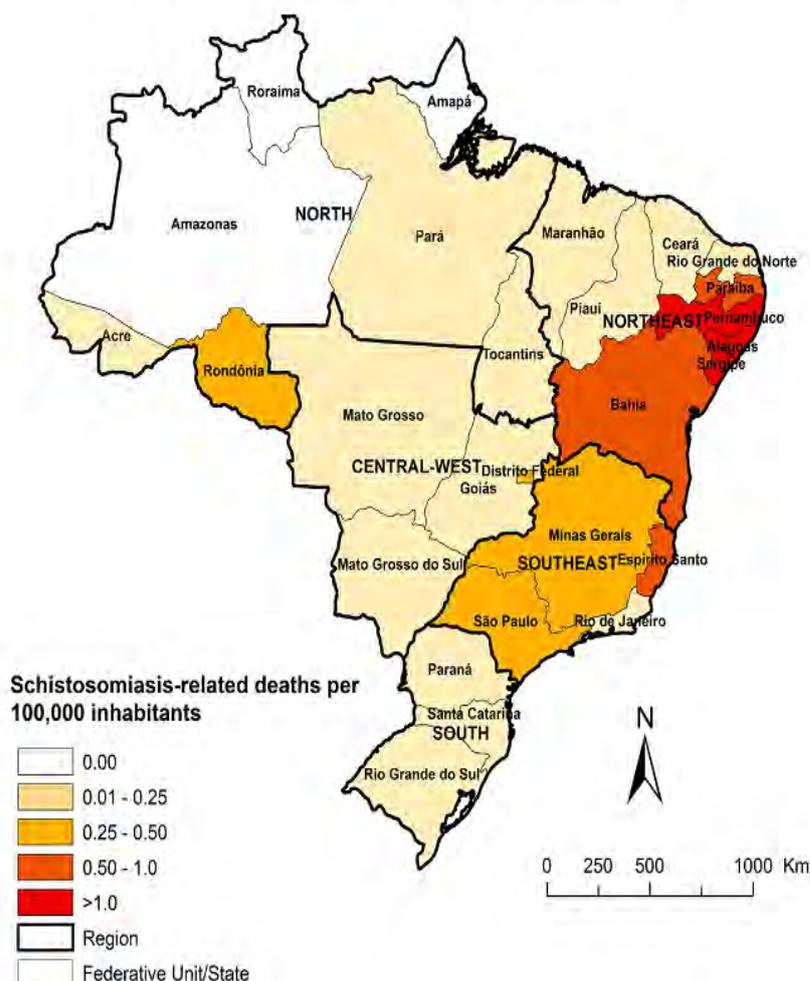


Fig. 1. Average annual age-adjusted schistosomiasis-related mortality rates (per 100,000 inhabitants) by states of residence in Brazil, 2000–2011.

et al., 2006). An evaluative study on the impact of SPC, using morbidity and mortality data from 1977 to 2003, verified a significant reduction in the percentage of infected people detected in surveys, as well as in hospitalisation and mortality from the disease (Amaral et al., 2006). The mortality reduction in Brazil and important endemic regions can be attributed in part to the impact of the control program measures implemented in recent decades, based mainly on large-scale treatment of at-risk populations in endemic areas (Silveira et al., 1990; Coura and Amaral, 2004; Amaral et al., 2006). According to data from the Brazilian Schistosomiasis Control Program Information System (SCPIS), during 2000–2011 in Brazil the mean proportion of people treated for schistosomiasis in relation to total of positive cases identified in stool surveys was 94.0%. However, important endemic states had the lowest coverage: Sergipe (77.0%); Pernambuco (81.0%); Espírito Santo (84.4%); Alagoas (84.9%) and Bahia (86.4%) (DATASUS, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhttm.exe?sinan/pce/cnw/pce.def>). This reflects difficulties and a lack of priority in planning and carrying out of the routine schistosomiasis control activities in some endemic areas (Quinino et al., 2009).

Furthermore, we observed a more pronounced reduction in the region that had the lowest rates (Central-West region) (Ferreira and Tabosa, 2007). This suggests that other factors not related to

the control program may also have contributed to the reduction in mortality from schistosomiasis in Brazil (Silveira et al., 1990; Amaral et al., 2006; Ferreira and Tabosa, 2007), such as increased urbanisation, general improvements in socio-economic and sanitary conditions, and improved health services (Amaral et al., 2006; Ferreira and Tabosa, 2007).

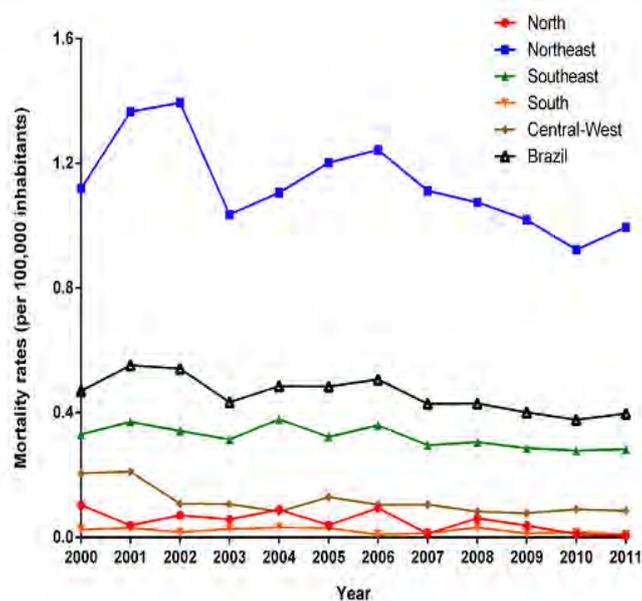
The PCE was established in 1975, previously conducted by the Brazilian Ministry of Health and in recent years by states and municipalities (Amaral et al., 2006). Schistosomiasis control activities at the municipal primary health care level are based on periodical stool surveys in endemic areas, followed by prompt treatment of identified positive cases with a specific drug (Praziquantel), together with preventive measures such as improved sanitary conditions, access to clean drinking water, health education and snail control (Brazilian Ministry of Health, 2010). Despite advances in knowledge about the disease and the positive effects of decades of control, resulting in the overall reduction in mortality, morbidity and prevalence in endemic areas, schistosomiasis control in Brazil is still a challenge, especially the maintenance and dissemination of disease, even in areas subject to control measures which have been integrated over many years (Amaral et al., 2006; Nascimento and de Oliveira, 2014). High national migratory activity, leading to disease expansion from endemic rural areas to the

**Table 2**  
Joinpoint regression analysis of schistosomiasis-related mortality indicators in Brazil, 2000–2011.

Indicator/variable	Mortality indicators values		APC	95% CI	P value
	Initial	Final			
<b>Mortality rates (per 100,000 inhabitants)</b>					
<b>Sex</b>					
Male	0.535	0.411	-3.5 <sup>a</sup>	-5.2 to -2.8	0.001
Female	0.407	0.384	-1.8 <sup>a</sup>	-3.1 to -0.5	0.010
<b>Age group (years)</b>					
<15	0.010	0.004	-11.6 <sup>b</sup>	-18.3 to -4.4	0.005
15–29	0.075	0.031	-10.1 <sup>a</sup>	-13.6 to -6.4	<0.001
30–39	0.249	0.130	-6.3 <sup>a</sup>	-9.7 to -2.7	0.003
40–49	0.555	0.279	-7.4 <sup>a</sup>	-9.4 to -5.4	<0.001
50–59	1.063	0.797	-3.3 <sup>a</sup>	-5.9 to -0.7	0.018
60–69	1.907	1.731	-2.2 <sup>a</sup>	-3.9 to -0.6	0.014
≥70	2.487	3.127	0.3	-1.7 to 2.4	0.741
<b>Region of residence</b>					
Brazil	0.470	0.397	-2.8 <sup>a</sup>	-4.2 to -2.4	0.001
North	0.104	0.005	-8.7	-18.5 to 2.3	0.103
Northeast	1.120	0.995	-2.5 <sup>a</sup>	-4.2 to -0.8	0.009
Southeast	0.331	0.283	-2.2 <sup>a</sup>	-2.6 to -0.9	0.005
South	0.025	0.010	-5.4	-12.0 to 1.6	0.114
Central-west	0.206	0.085	-7.9 <sup>a</sup>	-11.3 to -4.3	0.001
<b>Proportional mortality (%)</b>					
<b>Region of residence</b>					
Brazil	0.070	0.066	-1.4 <sup>a</sup>	-2.6 to -0.1	0.038
North	0.015	0.001	-1.3	-17.6 to 4.3	0.184
Northeast	0.184	0.167	-1.7 <sup>a</sup>	-3.3 to -0.1	0.042
Southeast	0.047	0.046	0.5	-1.6 to 0.6	0.341
South	0.004	0.002	-4.1	-10.8 to 3.0	0.222
Central-West	0.029	0.013	-6.6 <sup>a</sup>	-10.7 to -2.3	0.007

APC, annual percentage change; CI, confidence interval.

<sup>a</sup> Statistically significant ( $P < 0.05$ ).



**Fig. 2.** Trends of age-adjusted schistosomiasis-related mortality rates (per 100,000 inhabitants) in Brazil and separated by region, 2000–2011.

outskirts of major urban centers, combined with the spread of snail intermediate hosts and poor sanitary conditions, favour the expansion and establishment of new foci of schistosomiasis transmission in Brazil (Coura and Amaral, 2004; Amaral et al., 2006). In this context, for effective and sustainable control of the impact of schistosomiasis in endemic areas, selective treatment should be developed in combination with preventive measures such as the expansion of the sanitation network and health education

strategies (Vasconcelos et al., 2009; Coura and Conceição, 2010; Sarvel et al., 2011; Brazilian Ministry of Health, 2012).

Our study is subject to limitations. The utilisation of secondary mortality data may present inconsistencies in the quantity and quality of information over time and between regions (Amaral et al., 2006; Martins-Melo et al., 2012a). Deaths may be underreported, despite the progress achieved during the observation period in terms of coverage of SIM and the quality of information about

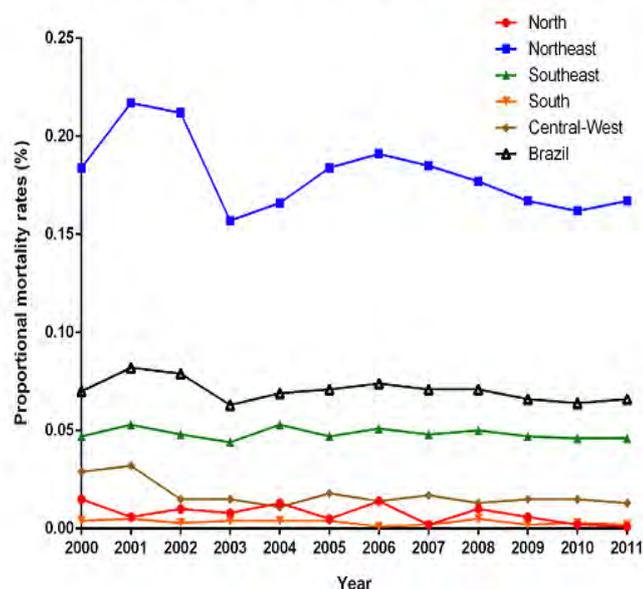


Fig. 3. Trends of proportional schistosomiasis-related mortality rates in Brazil and separated by region, 2000–2011.

causes of death. Coverage (the proportion of deaths reported and estimated) also varies among regions of Brazil, with lower coverage in the North and Northeast regions (Martins-Melo et al., 2012a,b). Mortality indicators calculated in these regions may be underestimates. The underlying cause of death may have been coded as a complication or aggravation associated with schistosomiasis (such as gastrointestinal bleeding, portal hypertension and oesophageal varices) (Nascimento and de Oliveira, 2014). We collected information based on multiple causes of death, i.e. the mention of schistosomiasis in any part of the record rather than only as the underlying cause, to reduce this error and to identify all death certificates in which schistosomiasis was mentioned. Some socio-demographic variables such as education, marital status and race/colour included a considerable proportion of incomplete data, and this information should be interpreted with caution. Despite these limitations, the data analysed are consistent and representative for a country of continental dimensions over a period of 12 years.

We conclude that schistosomiasis is a neglected cause of death in Brazil. The data showed a consistent mortality reduction in Brazil and within most regions, with the highest mortality risk for males, the elderly and residents in schistosomiasis-endemic areas. The disease control programs in endemic areas and emerging endemic foci need to increase coverage, intensify and focus measures, not only to reduce transmission, but also to prevent the occurrence of severe forms and deaths from the disease.

#### Acknowledgements

We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brazil) for granting a PhD Scholarship to FRM. JH is research fellow at the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil).

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.07.009>

#### References

- Amaral, R.S., Tauil, P.L., Lima, D.D., Engels, D., 2006. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 101, 79–85.
- Bavia, M.E., Hale, L.F., Malone, J.B., Braud, D.H., Shane, S.M., 1999. Geographic information systems and the environmental risk of schistosomiasis in Bahia. *Braz. Am. J. Trop. Med. Hyg.* 60, 566–572.
- Brazilian Ministry of Health, 2010. Diretrizes técnicas do PCE. Brazilian Ministry of Health, Brasília.
- Brazilian Ministry of Health, 2012. 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 geohelmintoses: plano de ação 2011–2015. Brazilian Ministry of Health, Brasília. Available from: <[http://bvsvs.saude.gov.br/bvsvs/publicacoes/plano\\_integradoacoes\\_estrategicas\\_2011\\_2015.pdf](http://bvsvs.saude.gov.br/bvsvs/publicacoes/plano_integradoacoes_estrategicas_2011_2015.pdf)> (accessed January 20, 2014).
- Brooker, S., 2007. Spatial epidemiology of human schistosomiasis in Africa: risk models, transmission dynamics and control. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 101, 1–8.
- Campbell, G., Noble, L.R., Rollinson, D., Southgate, V.R., Webster, J.P., Jones, C.S., 2010. Low genetic diversity in a snail intermediate host (*Biomphalaria pfeifferi* Krass, 1848) and schistosomiasis transmission in the Senegal River Basin. *Mol. Ecol.* 19, 241–256.
- Chitsulo, L., Engels, D., Montresor, A., Savioli, L., 2000. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop.* 77, 41–51.
- Clements, A.C., Brooker, S., Nyandindi, U., Fenwick, A., Blair, L., 2008. Bayesian spatial analysis of a national urinary schistosomiasis questionnaire to assist geographic targeting of schistosomiasis control in Tanzania, East Africa. *Int. J. Parasitol.* 38, 401–415.
- Coura, J.R., Amaral, R.S., 2004. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 99 (1), 3–19.
- Coura, J.R., Conceicao, M.J., 2010. Specific schistosomiasis treatment as a strategy for disease control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 105, 598–603.
- Coutinho, E.M., Abath, F.G., Barbosa, C.S., Domingues, A.L., Melo, M.C., Montenegro, S.M., Lucena, M.A., Romani, S.A., Souza, W.V., Coutinho, A.D., 1997. Factors involved in *Schistosoma mansoni* infection in rural areas of northeast Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 92, 707–715.
- Da Silva, L.C., Chieffi, P.P., Carrilho, F.J., 2005. Schistosomiasis mansoni – clinical features. *Gastroenterol. Hepatol.* 28, 30–39.
- El-Khoby, T., Galal, N., Fenwick, A., Barakat, R., El-Hawey, A., Nooman, Z., Habib, M., Abdel-Wahab, F., Gabr, N.S., Hammam, H.M., Hussein, M.H., Mikhail, N.N., Cline, B.L., Strickland, G.T., 2000. The epidemiology of schistosomiasis in Egypt: summary findings in nine governorates. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 62, 88–99.
- Fenwick, A., Cheesmond, A., Amin, M., 1981. The role of field irrigation canals in the transmission of *Schistosoma mansoni* in the Gezira Scheme, Sudan. *Bull. World Health Organ.* 59, 777–786.
- Ferreira, I.L.M., Tabosa, T.S.P., 2007. Mortality by schistosomiasis in Brazil: 1980–2003. *Rev. Patol. Trop.* 36, 67–74.
- Guyseels, B., Polman, K., Clerinx, J., Kestens, L., 2006. Human schistosomiasis. *Lancet* 368, 1106–1118.

- Guimarães, R.J., Freitas, C.C., Dutra, L.V., Moura, A.C., Amaral, R.S., Drummond, S.C., Scholte, R.G., Carvalho, O.S., 2008. Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais State, Brazil, using environmental data and GIS techniques. *Acta Trop.* 108, 234–241.
- Katz, N., Peixoto, S.V., 2000. Critical analysis of the estimated number of Schistosomiasis mansoni carriers in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 33, 303–308.
- Kim, H.J., Fay, M.P., Feuer, E.J., Midthune, D.N., 2000. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.* 19, 335–351.
- Martins-Melo, F.R., Alencar, C.H., Ramos Jr., A.N., Heukelbach, J., 2012a. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Neg. Trop. Dis.* 6, e1508.
- Martins-Melo, F.R., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Lange, W., Heukelbach, J., 2012b. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop. Med. Int. Health* 17, 1066–1075.
- Melo, A.G.S., Melo, C.M., Oliveira, C.C.C., Oliveira, D.S., Santos, V.B., Jeraldo, V.L.S., 2011. Schistosomiasis in a rural-urban transition area: epidemiological reflections. *Ciênc. Cuid. Saúde* 10, 506–513.
- Nascimento, G.L., de Oliveira, M.R., 2014. Severe forms of schistosomiasis mansoni: epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 108, 29–36.
- Picquet, M., Ernoult, J.C., Verduyck, J., Southgate, V.R., Mbaye, A., Sambou, B., Niang, M., Rollinson, D., 1996. The epidemiology of human schistosomiasis in the Senegal river basin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 90, 340–346.
- Quinino, L.R., Costa, J.M., Aguiar, L.R., Wanderley, T.N., Barbosa, C.S., 2009. Evaluation of routine activities at the Schistosomiasis Control Program in Cities of the Metropolitan Area of Recife, Pernambuco, Brazil between 2003 and 2005. *Epidemiol. Serv. Saude* 18, 335–343.
- Raso, G., Vounatsou, P., McManus, D.P., N'Goran, E.K., Utzinger, J., 2007. A Bayesian approach to estimate the age-specific prevalence of *Schistosoma mansoni* and implications for schistosomiasis control. *Int. J. Parasitol.* 37, 1491–1500.
- Resendes, A.P., Souza-Santos, R., Barbosa, C.S., 2005. Hospitalization and mortality from mansoni schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil, 1992/2000. *Cad. Saude Publica* 21, 1392–1401.
- Sarvel, A.K., Oliveira, A.A., Silva, A.R., Lima, A.C., Katz, N., 2011. Evaluation of a 25-year-program for the control of schistosomiasis mansoni in an endemic area in Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e990.
- Scholte, R.G., Gosoniu, L., Malone, J.B., Chammartin, F., Utzinger, J., Vounatsou, P., 2014. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. *Acta Trop.* 132, 57–63.
- Schur, N., Hürlimann, E., Stensgaard, A.S., Chimfwembe, K., Mushinge, G., Simoonga, C., Kabatereine, N.B., Kristensen, T.K., Utzinger, J., Vounatsou, P., 2013. Spatially explicit *Schistosoma* infection risk in eastern Africa using Bayesian geostatistical modelling. *Acta Trop.* 128, 365–377.
- Silveira, A.C., Vasconcelos, M.F., Melo, J.E., 1990. Mortality caused by schistosomiasis in Brazil, 1977–1986. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 23, 133–140.
- Steinmann, P., Keiser, J., Bos, R., Tanner, M., Utzinger, J., 2006. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect. Dis.* 6, 411–425.
- van der Werf, M.J., de Vlas, S.J., Brooker, S., Looman, C.W., Nagelkerke, N.J., Habbema, J.D., Engels, D., 2003. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop.* 86, 125–139.
- Vasconcelos, C.H., Cardoso, P.C., Quirino, W.C., Massara, C.L., Amaral, G.L., Cordeiro, R., Carvalho, O.S., 2009. Evaluation of schistosomiasis mansoni control measures in Sabara, Minas Gerais State, Brazil, 1980–2007. *Cad. Saude Publ.* 25, 997–1006.
- World Health Organization, 2010. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision. Version 2010. World Health Organization, Geneva. Available from: <<http://apps.who.int/classifications/apps/icd10online/>> (accessed October 15, 2013).
- World Health Organization, 2013. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Second WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2014 Schistosomiasis. Fact sheet 115. World Health Organization, Geneva. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>> (accessed April 20, 2014).

## Spatiotemporal Patterns of Schistosomiasis-Related Deaths, Brazil, 2000–2011

Francisco Rogerlândio Martins-Melo,  
Marta Crithiany Cunha Pinheiro,  
Alberto Novaes Ramos Jr,  
Carlos Henrique Alencar,  
Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra,  
Jorg Heukelbach

We analyzed spatiotemporal patterns of 8,756 schistosomiasis-related deaths in Brazil during 2000–2011 and identified high-risk clusters of deaths, mainly in highly schistosomiasis-endemic areas along the coast of Brazil's Northeast Region. Schistosomiasis remains a neglected public health problem with a high number of deaths in disease-endemic and emerging focal areas.

Schistosomiasis is a neglected tropical disease (NTD) caused by infection with *Schistosoma* spp. trematodes and a public health problem worldwide, mainly in areas without access to safe drinking water and adequate sanitation (1,2). Brazil is the most heavily affected country in the Americas (1), with about 2.5 million–6 million infected persons (3) and 700–800 deaths are reported annually (4). The disease's continued expansion because of human migration from schistosomiasis-endemic to nonendemic areas means schistosomiasis is increasingly considered an emerging disease in Brazil (5). Using different spatial analytical approaches, we examined spatiotemporal patterns and determined high-risk clusters for schistosomiasis-related deaths in Brazil.

### The Study

We analyzed death certificate data obtained from the Brazilian Mortality Information System ([http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm)) and used the 5,565 municipalities of residence in Brazil as geographic units of analysis. We included deaths occurring during 2000–2011 for which schistosomiasis (code B65, International Classification of Diseases, Tenth Revision [ICD-10]) was recorded as underlying or associated (contributing) causes of

death (multiple causes of death) (6). Deaths with unknown municipality of residence were excluded. Population data at the municipality level were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>).

To minimize random variations, especially in municipalities with small populations and rare events, we calculated average annual death rates (per 100,000 inhabitants) at the municipality level over the entire period (average annual number of deaths/population size during the middle of the study period). We then calculated smoothed death rates by using the local empirical Bayes method (online Technical Appendix, <http://wwwnc.cdc.gov/EID/article/21/10/14-1438-Techapp1.pdf>). Presence of global and local spatial autocorrelation was evaluated by using Global Moran's I and Local Moran's I statistics (7), respectively (online Technical Appendix). A retrospective space-time scan statistic (8) was used to identify statistically significant high-risk spatiotemporal clusters (online Technical Appendix). Primary (i.e., most likely) and secondary clusters were detected by using the log-likelihood ratio test; clusters with maximum log-likelihood ratios were considered primary.

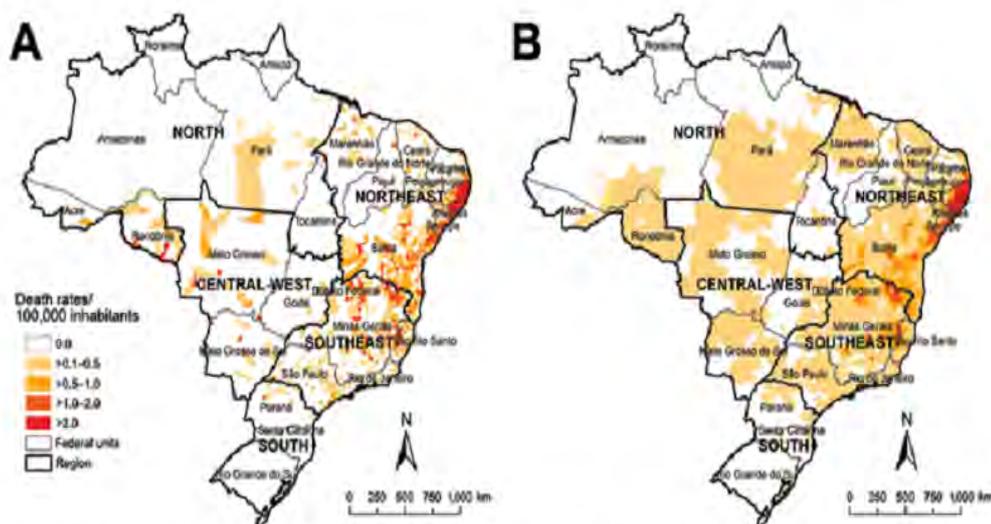
A total of 12,491,280 deaths were recorded in Brazil for 2000–2011. Schistosomiasis was identified in 8,756 deaths (0.07%), as an underlying cause in 6,319 (72.2%) and as an associated cause in 2,437 (27.8%) deaths. The nationwide average annual crude rate of death attributed to schistosomiasis (for underlying and associated causes) was 0.39 deaths (95% CI 0.37–0.42) per 100,000 inhabitants. Of 5,565 municipalities, ≈1,225 (≈22%) recorded ≥1 schistosomiasis-related death. Spatial distribution of average annual crude and smoothed death rates at the municipal level showed a concentration of municipalities with higher death rates (>1.0 death/100,000 inhabitants) along the east coast of Brazil's Northeast Region, extending to the states of Minas Gerais and Espírito Santo (Figure 1, panels A, B).

Global Moran's I index showed significant positive spatial autocorrelation (0.32,  $p < 0.01$ ). Local Moran's I identified high-risk clusters (classified as "High/High") of schistosomiasis-related deaths, corresponding mainly to municipalities with high rates shown in the descriptive maps (Figure 2, panel A). As with the concentration of high death rates, major high-risk clusters included a large geographic area on the east coast of the Northeast region (Figure 2, panel A).

Scan space-time analysis identified 3 spatiotemporal high-risk clusters (Figure 2, panel B; Table). Primary

Author affiliations: Federal Institute of Education, Science and Technology of Ceará, Caucaia, Brazil (F.R. Martins-Melo); Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil (F.R. Martins-Melo, M.C.C. Pinheiro, A.N. Ramos Jr, C.H. Alencar, F.S.M. Bezerra, J. Heukelbach); James Cook University, Townsville, Queensland, Australia (J. Heukelbach)

DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.141438>

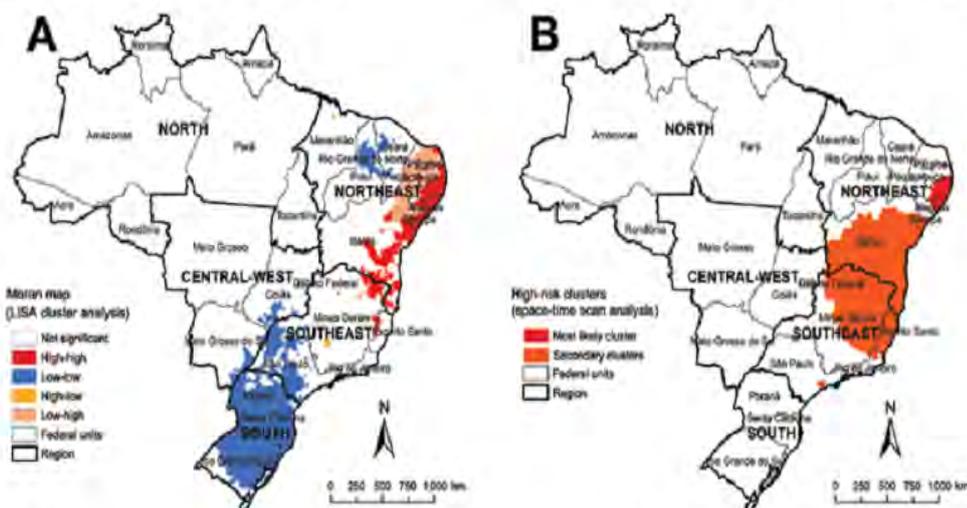


**Figure 1.** Spatial distribution of average annual crude (A) and Bayesian-smoothed (B) rates of schistosomiasis-related deaths, by municipality of residence, Brazil, 2000–2011. Empirical Bayesian smoothing estimates of rates of schistosomiasis-related deaths were performed by using TerraView software version 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São Paulo, Brazil). Data were mapped by using ArcGIS software version 9.3 (Esri, Redlands, CA, USA). In 2010, Brazil was divided into 5 geographic regions (South, Southeast, Central-West, North, and Northeast), 27 Federal Units (26 states and 1 Federal District), and 5,565 municipalities.

clusters were detected during 2001–2006 and represented 2,150 deaths in 191 municipalities distributed in 3 states in the Northeast region. The relative risk was 12.96 ( $p < 0.01$ ), and the annual crude rate was 4.0 deaths/100,000 inhabitants. Secondary clusters were located in the Southeast and Northeast regions (Figure 2, panel B; Table).

### Conclusions

In this nationwide population-based study in Brazil, we found a heterogeneous geographic pattern of schistosomiasis-related deaths. Independently from the spatial statistical approach, high-risk clusters for schistosomiasis-related deaths were identified mainly in the highly



**Figure 2.** Spatial and spatiotemporal cluster analysis of rates of schistosomiasis-related deaths, by municipality of residence, Brazil, 2000–2011. A) LISA cluster analysis (Moran Map), based on Local Moran's  $I$  index. B) Scan space-time clusters analysis, calculated by using Kulldorf's scan statistics with SaTScan software version 9.1.1 (Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Information Management Service, Silver Spring, MD, USA). Mapping and calculation of autocorrelation spatial analysis were conducted using ArcGIS software version 9.3 (Esri, Redlands, CA, USA). LISA, Local Index of Spatial Association.

## DISPATCHES

**Table.** Significant spatiotemporal clusters of schistosomiasis-related deaths as defined by space-time scan statistic, by municipality of residence, Brazil, 2000–2011\*

Cluster†	Period	No. munis.	States	Region(s)	Radius, km	Death rate‡	No. observed/no. expected	LLR	RR	p value
1	2001–2006	191	Paraíba, Pernambuco, Alagoas	Northeast	179.3	4.0	2,150/214.6	3,257.52	12.96	<0.001
2	2006–2011	996	Sergipe, Bahia, Goiás, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro	Northeast, Central-West, Southeast	688.8	0.6	1,161/734.2	116.79	1.69	<0.001
3	2000–2005	27	São Paulo	Southeast	38.7	0.5	572/427.9	23.16	1.36	<0.001

\*Space-time scan statistic is described in the online technical appendix (<http://wwwncd.cdc.gov/EID/article/21/10/14-1438-Techapp1.pdf>). LLR, log-likelihood ratio test; munis, municipalities; RR, relative risk for the cluster compared with the rest of the country.

†The most likely or primary clusters (1) and secondary clusters (2 and 3) were detected by the LLR. The most likely cluster was defined as the one with the maximum LLR.

‡Average annual rate of death for schistosomiasis per 100,000 inhabitants during the cluster period.

schistosomiasis-endemic areas along the east coast of the Northeast Region, particularly in the states of Alagoas, Pernambuco, Sergipe, and Bahia and extending north of Minas Gerais and Espírito Santo States in the Southeast (4,9,10). These areas have ecologic and geographic conditions favorable to schistosomiasis: presence and proliferation of the intermediate snail host, poor living conditions, and inadequate sanitation (10). Reducing severe forms of schistosomiasis will require controlling transmission by implementing measures such as promoting basic sanitation and health education (4,11).

We also identified high rates of schistosomiasis-related deaths in areas where the disease is not endemic and has no focal transmission. The continuing emergence of schistosomiasis, characterized by the appearance of new foci in nonendemic areas and by urbanization of the disease, may be related to internal migration, increasing urban agglomeration, wide distribution of intermediate hosts, and discontinuation of disease control measures (9). High levels of internal migratory movement, the spread of snail intermediate hosts, and poor sanitary conditions increase the risk for establishing new foci in Brazil (9,12). For example, Rondônia state in North Brazil recorded increasing numbers of confirmed cases in recent years (13). Most cases and deaths in this state were not autochthonous but were identified in migrants coming from schistosomiasis-endemic regions of Brazil (13). The presence of potential intermediate hosts has been confirmed in Rondônia, increasing the possibility that the disease will establish there (12,13). In other regions of the world, transmission seems to establish in non-disease-endemic areas; on the island of Corsica (France), several tourists have been infected with *Schistosoma haematobium* while bathing in local rivers (14).

Although schistosomiasis is a disease typical of poor rural areas, intensified urbanization in recent decades has led to increasing numbers of urban cases and deaths (11,15). Municipalities that recorded the highest number of deaths were concentrated in Brazilian state capitals, especially

in São Paulo (São Paulo State), Recife (Pernambuco State), Maceió (Alagoas State), and Belo Horizonte (Minas Gerais State). Most cases probably originated with persons coming from schistosomiasis-endemic rural areas and migrating to capital cities and metropolitan regions in search of improved living conditions and increased access to specialized health services (11).

Furthermore, development and management of water resources projects can introduce schistosomiasis into areas not previously endemic for the disease (2). The transposition of the largest river in the Northeast Region (São Francisco River), set to begin in 2016, may contribute to disease outbreaks through dispersion of intermediate hosts to areas not previously schistosomiasis endemic and through increased migratory activities of construction workers and their families (4).

Our study is subject to limitations. Because we used secondary death data, deaths may be underreported (4), despite progress achieved in registration of deaths (estimated proportion of deaths reported increased from 91.0% in 2000 to 94.2% in 2011; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2012/a1801b.htm>). Furthermore, schistosomiasis as an underlying cause of death may be underreported because it could be coded as a complication or illness associated with schistosomiasis (e.g., gastrointestinal bleeding, portal hypertension, esophageal varices) (4,11). To reduce this error, we collected information from data showing multiple causes of death (underlying and associated causes) and identified all death certificates that mentioned schistosomiasis. In addition, identifying areas of high transmission of disease by using death data must be approached with care. Schistosomiasis is a chronic disease, and death may result from an infection acquired many years earlier (4). Because of geographic migration of infected persons, place of residence at time of death may not be the place where the infection was acquired (5). Another limitation is the uncertainty of population estimates during intercensus years used in calculations of rates, especially estimates for years far from census years (2000 and 2010).

Our results indicate spatiotemporal heterogeneity of schistosomiasis-related deaths in Brazil over a 12-year period. High-risk clusters were located mainly in highly schistosomiasis-endemic areas. Disease control programs should increase geographic coverage, intensify and focus efforts to reduce transmission and prevent severe illnesses and deaths, and prevent establishment of schistosomiasis in areas where it is not yet endemic.

#### Acknowledgments

We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil) for granting a PhD scholarship to F.R.M. We also thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil) for a research fellowship to J.H.

Mr. Martins-Melo is a doctoral student in the Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Brazil. His research interests include the epidemiology of neglected and poverty-related diseases.

#### References

- World Health Organization. Schistosomiasis. Geneva: The Organization; 2014 [cited 2014 Jul 05]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>
- Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:411–25. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70521-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70521-7)
- Katz N, Peixoto SV. Critical analysis of the estimated number of schistosomiasis mansoni carriers in Brazil [in Portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33:303–8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000300009>
- Martins-Melo FR, Pinheiro MC, Ramos AN Jr, Alencar CH, Bezerra FS, Heukelbach J. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. *Int J Parasitol*. 2014;44:1055–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.07.009>
- Kloos H, Correa-Oliveira R, dos Reis DC, Rodrigues EW, Monteiro LA, Gazzinelli A. The role of population movement in the epidemiology and control of schistosomiasis in Brazil: a preliminary typology of population movement. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105:578–86. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762010000400038>
- Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000–2001. *Epidemiology*. 2006;17:100–3. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ede.0000187177.96138.e6>
- Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal*. 1995;27:93–115. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
- Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Comm Stat Theory Methods*. 1997;26:1481–96. <http://dx.doi.org/10.1080/03610929708831995>
- Amaral RS, Tauil PL, Lima DD, Engels D. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(Suppl 1):79–85. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000900012>
- Resendes AP, Souza-Santos R, Barbosa CS. Hospitalization and mortality from mansoni schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil, 1992/2000 [in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2005;21:1392–401. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000500011>
- Nascimento GL, de Oliveira MR. Severe forms of schistosomiasis 402 mansoni: epidemiologic and economic impact in Brazil, 2010. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:29–36. <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trt109>
- Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(Suppl 1):13–9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762004000900003>
- Normandes APF, Zan RA, Meneguetti DUO. Overview epidemiological of schistosomiasis in Rondônia State, Western Amazon, of 2001 to 2006 [in Portuguese]. *R Epidemiol Control Infect*. 2013;3:110.
- Holtfreter MC, Moné H, Müller-Stöver I, Mouahid G, Richter J. *Schistosoma haematobium* infections acquired in Corsica, France, August 2013. *Euro Surveill*. 2014;19:20821.
- Anaruma Filho F, Sant'Ana JM, dos Santos RF, Castagna CL. Environmental inducers of Schistosomiasis mansoni in Campinas, Brazil. *Geospat Health*. 2010;5:79–91. <http://dx.doi.org/10.4081/gh.2010.189>

Address for correspondence: Jorg Heukelbach, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, 1608 Rua Prof Costa Mendes, 5th Fl, Fortaleza 60.430-140, Ceará, Brazil; email: heukelbach@web.de

## The Past Is Never Dead— Measles Epidemic, Boston, Massachusetts, 1713



Dr. David Morens reads excerpts from his essay about Cotton Mather's diary, which details the experience and tragedy of the measles outbreak in Boston, Massachusetts in 1713.



<http://www2c.cdc.gov/podcasts/player.asp?f=8638047>



## Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>a,b</sup>, Adriana Valéria Assunção-Ramos<sup>c,d</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr<sup>a</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>a</sup>, Renan Magalhães Montenegro Jr<sup>a</sup>, Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira<sup>a</sup> and Jorg Heukelbach<sup>a,f,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; <sup>b</sup>Federal Institute of Education, Science and Technology of Ceará, Caucaia, Brazil; <sup>c</sup>School of Medicine, Health Sciences Center, University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil; <sup>d</sup>Municipal Secretary of Health of Fortaleza, Ceará, Brazil; <sup>e</sup>Training Center on Dermatology, University Hospital Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>f</sup>Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia

\*Corresponding Author. Present address: Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Prof. Costa Mendes, 1608, 5. andar, Fortaleza, 60.430-140, Ceará, Brazil. Tel: + 55 85 3366.8045; E-mail: heukelbach@web.de

Received 15 June 2015; revised 31 July 2015; accepted 5 August 2015

**Background:** Leprosy is a public health problem and a neglected condition of morbidity and mortality in several countries of the world. We analysed time trends and spatiotemporal patterns of leprosy-related mortality in Brazil.

**Methods:** We performed a nationwide population-based study using secondary mortality data. We included all deaths that occurred in Brazil between 2000 and 2011, in which leprosy was mentioned in any field of death certificates.

**Results:** Leprosy was identified in 7732/12 491 280 deaths (0.1%). Average annual age-adjusted mortality rate was 0.43 deaths/100 000 inhabitants (95% CI 0.40–0.46). The burden of leprosy deaths was higher among males, elderly, black race/colour and in leprosy-endemic regions. Lepromatous leprosy was the most common clinical form mentioned. Mortality rates showed a significant nationwide decrease over the period (annual percent change [APC]: –2.8%; 95% CI –4.2 to –2.4). We observed decreasing mortality rates in the South, Southeast and Central-West regions, while the rates remained stable in North and Northeast regions. Spatial and spatiotemporal high-risk clusters for leprosy-related deaths were distributed mainly in highly endemic and socio-economically deprived regions.

**Conclusions:** Leprosy is a neglected cause of death in Brazil since the disease is preventable, and a cost-effective treatment is available. Sustainable control measures should include appropriate management and systematic monitoring of leprosy-related complications, such as severe leprosy reactions and adverse effects to multidrug therapy.

**Keywords:** Brazil, Epidemiology, Leprosy, Mortality, Spatial analysis, Time analysis

### Introduction

Leprosy (Hansen's disease), caused by *Mycobacterium leprae*, is a neglected tropical disease (NTD) affecting 115 countries, mainly in Africa, the Americas, Southeast Asia and the Eastern Pacific.<sup>1,2</sup> Prevalence has decreased markedly since the introduction of multidrug therapy (MDT) in the beginning of the 1980s.<sup>2</sup> In 2013, about 216 000 new cases of leprosy were recorded worldwide, with a global annual case detection rate of 3.81 per 100 000 inhabitants.<sup>1</sup> In 2012, there were about 7800 leprosy-related deaths and 151 000 disability-adjusted life years (DALYs) lost worldwide.<sup>3</sup>

Brazil has the second highest annual number of new cases of leprosy in the world, and harbours approximately 94% of cases on the American continent.<sup>1</sup> In 2013, about 31 000 new cases were recorded; 61% were classified as multibacillary disease.<sup>4</sup> The case detection rate was 15.44 cases per 100 000 inhabitants.<sup>4</sup> Between 2004 and 2009, an annual average of about 250 leprosy deaths as underlying cause was recorded.<sup>5</sup> The disease is distributed unevenly between the different regions: the Central-West, North and Northeast regions had the highest rates of occurrence and transmission in the country.<sup>4,6</sup>

In general, leprosy is considered a disease with a low case fatality rate.<sup>5,7</sup> This may be caused by the fact that the disease is chronic

and that the bacillus is virtually non-toxic.<sup>2,5,7,8</sup> Leprosy-related deaths are not systematically used in routine as surveillance indicators, and are widely neglected by health professionals and the scientific community.<sup>5,7,9-12</sup> However, the analysis of burden and spatial distribution of leprosy-related mortality is useful to monitor and evaluate the quality of disease control measures implemented in endemic areas.<sup>10</sup> To fill this gap, we analysed time trends and spatiotemporal patterns of leprosy-related mortality in Brazil from 2000 to 2011.

## Methods

### Study area

Brazil covers a total territory of 8.5 million km<sup>2</sup> and had an estimated population of 202.8 million in 2014. It is divided into five geographic regions (South, Southeast, Central-West, North and Northeast), 27 federal units (26 states and one federal district), and 5570 municipalities (Brazilian Institute of Geography and Statistics [Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE]; <http://www.ibge.gov.br>).

### Study design and population

We performed a nationwide study using secondary mortality data. We included all deaths that occurred in Brazil between 2000 and 2011, in which leprosy was mentioned on death certificates, either as underlying or as associated cause of death (multiple causes of death).<sup>13</sup>

Leprosy-related causes of death were detected according to the 10th revision of the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10): A30 (leprosy [Hansen disease]); B92 (sequelae of leprosy).<sup>14</sup>

### Data collection

Mortality data were obtained from Brazil's Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade [SIM]) of the Ministry of Health. SIM data are based on official death certificates and available as public domain at the website of the Informatics Department of the Unified Health System (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde [DATASUS]).<sup>15</sup> It is the physicians' responsibility to complete the death certificate forms and to define underlying and associated causes of death. Death certificate forms are standardized throughout the country; the municipalities are responsible for data entry using a software package provided by the Ministry of Health.

Information available on death certificates includes: sex, age, race/colour, educational level, marital status, place of residence or occurrence of death, and causes of death (underlying/associated causes).

We downloaded and processed a total of 324 mortality data sets (one data set for each of the 27 federal units during 12 years), with a total of about 12.5 million entries. We checked data sets for completeness. Differing field codes were standardized. Death certificates could have more than one cause of death in the same line and not all lines were necessarily filled out. We thus created new variables for causes of death, if more than one cause was registered in a same line of the death certificates. Then, we

identified all death certificates in which leprosy was recorded either as underlying or as associated cause of death.<sup>16, 17</sup>

Population data were obtained from the IBGE based on 2000 and 2010 demographic censuses and population estimates for inter-censuses years (2001–2009 and 2011), and extracted from the DATASUS website.<sup>18</sup>

### Statistical analysis

Crude mortality rates (with their 95% CIs) stratified by sex, age group, race/colour and place of residence (macro-regions, federal units/states and municipalities) were calculated and expressed per 100 000 inhabitants. Age-adjusted rates were calculated by the direct method, using the Brazilian population of the 2010 Census as the standard. Age categories employed in standardization and calculation of age-specific mortality rates were: 0–14, 15–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and ≥70 years. Rate ratios (RRs) and 95% CIs were calculated to determine differences among groups. Statistical significance of differences among groups was evaluated by the  $\chi^2$  test.

Time trend analysis of indicators was performed using joinpoint regression model,<sup>19</sup> to identify joinpoints via a log-linear method, where the direction or the magnitude of the trends changed significantly. The analysis started with 0 joinpoint, which represents a straight line without inflection points, and verified whether one or more joinpoints (in our analysis up to three) in the model were significant.<sup>19</sup> Each significant joinpoint that indicated a change in the slope (if any) was retained in the final regression model. Statistical significance was tested using the Monte Carlo permutation test, which chooses the best segment for each model. The annual percent change (APC) and its 95% CI were calculated for each segment to describe and quantify the trend, and to assess whether this trend is statistically significant ( $p < 0.05$ ).<sup>19</sup>

We analysed the spatial distribution and spatiotemporal patterns of leprosy-related mortality using the Brazilian municipalities of residence ( $n=5565$ ; territorial division of 2010) as the geographical units of analysis. We calculated average leprosy-related mortality rates (per 100 000 inhabitants) on municipality level for the 12-year study period. To reduce random variations and provide higher stability of mortality rates in municipalities with small populations and rare events, we calculated smoothed mortality rates (per 100 000 inhabitants) by means of the Local Empirical Bayesian method.<sup>20</sup> Deaths with unknown municipality of residence were excluded.

We evaluated the presence of global spatial autocorrelation using Global Moran's I index (ranging from  $-1$  to  $+1$ ).<sup>21</sup> Index values close to zero indicate spatial randomness whereas positive/negative values indicate positive/negative spatial autocorrelation, respectively.<sup>21</sup> Spatial autocorrelation was considered significant if  $p < 0.05$ . Then, we evaluated the existence of local autocorrelation (Local Index of Spatial Association [LISA]) by means of Local Moran's I index.<sup>22</sup> LISA was used to identify significant hot spots (High-High: high values spatial clusters), cold spots (Low-Low: low values spatial clusters), and spatial outliers (High-Low: high values surrounded with low value or Low-High: low values surrounded with high values) of mortality rates.<sup>22</sup> For spatial representation of the Local Moran's index, Moran Maps were used considering municipalities with statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

We used retrospective Kulldorff's space-time scan statistics to identify high-risk spatiotemporal clusters.<sup>23</sup> We used a Poisson probability model scanning for areas of high leprosy-related mortality, time aggregation of 1 year, with a maximum spatial cluster size equal to 30% of the population at risk, and a maximum temporal cluster size equal to 50% of the study period. Most likely or primary cluster and secondary clusters were detected through the log likelihood ratio test. We computed statistical significance using 999 Monte Carlo simulations.

Statistical analyses were performed using Stata software version 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Joinpoint regression analyses were carried out using Joinpoint Regression Program version 4.0.4 (United States National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA). ArcGIS software version 9.3 (ESRI, Redlands, CA, USA) and TerraView software version 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais [INPE], São José dos Campos, SP, Brazil) were used for input, processing, analysis, calculation of autocorrelation indicators, and construction of thematic maps. Scan statistics were performed using SaTScan software version 9.1.1 (Harvard Medical School, Boston and Information Management Service Inc, Silver Spring, MD, USA).

### Ethical considerations

This study was approved by the Ethical Review Board of the Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil (process number 751 109/2014). Analysis was based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals.

## Results

In the 12-year study period, a total of 12 491 280 deaths were recorded in Brazil. Leprosy was mentioned in 7732 deaths (proportional mortality rate: 0.062%; 95% CI 0.060–0.063), with 2936 (38.0%) as an underlying cause, and 4796 (62.0%) as an associated cause. The average annual number of leprosy-related deaths was 644.3 per year (95% CI 620.8–667.9). The average annual crude leprosy-related mortality rate was 0.35 deaths/100 000 inhabitants (95% CI 0.32–0.38) and the age-adjusted rate 0.43 deaths/100 000 inhabitants (95% CI 0.40–0.46).

The most commonly mentioned leprosy-related cause of death was 'unspecific leprosy' (A30.9; 77.7% of deaths [6006/7732]). Of the specific clinical forms (A30.0 to A30.5), lepromatous leprosy (A30.5; 6.6% [508/7732]) was the most common cause mentioned (Table 1).

### Epidemiological characteristics

Predominant socio-demographic characteristics of leprosy-related deaths were: male sex (71.4% [5518/7731]), white race/colour (46.2% [3260/7063]), married civil status (40.9% [2934/7173]), age  $\geq 70$  years (38.8% [2992/7704], mean: 62.3; median: 65.2; SD  $\pm 17.8$ ) and residency in the Southeast region (33.6% [2595/7732]). The state of São Paulo (Southeast region) had the largest proportion of deaths (13.8% [1066/7732]).

The North, Northeast and Central-West regions had the highest regional leprosy-related mortality rates compared to the South region (Table 2). The highest average annual age-adjusted rates

**Table 1.** Distribution of leprosy-related deaths according to clinical forms in Brazil, 2000–2011

Clinical form (ICD-10 codes)	Underlying cause of death <sup>a</sup>		Associated cause of death <sup>b</sup>		Multiple causes of death <sup>c</sup>	
	n	%	n	%	n	%
Unspecified leprosy (A30.9)	2211	75.3	3795	79.1	6006	77.7
Sequelae of leprosy (B92)	287	9.8	540	11.3	827	10.7
Lepromatous leprosy (A30.5)	225	7.7	283	5.9	508	6.6
Indeterminate leprosy (A30.0)	77	2.6	92	1.9	169	2.2
Tuberculoid leprosy (A30.1)	49	1.7	77	1.6	96	1.2
Other forms of leprosy (A30.8)	43	1.5	50	1.0	93	1.2
Borderline leprosy (A30.3)	32	1.1	45	0.9	77	1.0
Borderline lepromatous leprosy (A30.4)	6	0.2	8	0.2	14	0.2
Borderline tuberculoid leprosy (A30.2)	6	0.2	4	0.1	10	0.1
Total	2936	100.0	4796 <sup>d</sup>	NC	7732 <sup>d</sup>	NC

ICD-10: 10th revision of the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*.<sup>14</sup>

NC: Not calculated.

<sup>a</sup> Underlying cause of death: the disease or injury that initiated the train of events leading directly to death, or the circumstances of the accident or violence that produced the fatal injury. For each death, only a single underlying cause is selected from among all the conditions reported.<sup>13</sup>

<sup>b</sup> Associated cause of death: other causes (immediate, intermediate and contributing causes) than the underlying cause, that intervened or significantly contributed to the death.<sup>13</sup>

<sup>c</sup> Multiple causes of death: all diseases or injuries reported on the death certificate, i.e., any cause that contributed to the death. Multiple causes include the underlying and all associated causes.<sup>13</sup>

<sup>d</sup> Death certificates that registered at least one leprosy-related cause of death.

**Table 2.** Epidemiological characteristics and leprosy-related mortality rates (per 100 000 inhabitants) by sex, race/colour, age group and region of residence, Brazil, 2000–2011

Variables	Deaths		Crude rate (95% CI) <sup>a</sup>	Age-adjusted rate (95% CI) <sup>a,b</sup>	Crude rate ratio	p-value
	n	%				
All leprosy-related deaths	7732	100.0	0.35 (0.32–0.38)	0.43 (0.40–0.46)		
Sex <sup>c</sup>						
Male	5518	71.4	0.50 (0.46–0.55)	0.62 (0.57–0.67)	2.57 (2.17–3.05)	<0.001
Female	2213	28.6	0.20 (0.17–0.23)	0.24 (0.21–0.28)	Ref.	
Age group (years) <sup>c</sup>						
<15	23	0.3	<0.01 (0.00–0.01)	NC	Ref.	
15–29	408	5.3	0.06 (0.05–0.09)	NC	18.60 (4.34–79.68)	<0.001
30–39	567	7.4	0.17 (0.13–0.23)	NC	48.98 (11.56–207.59)	<0.001
40–49	918	11.9	0.36 (0.29–0.45)	NC	104.43 (24.91–437.83)	<0.001
50–59	1222	15.9	0.75 (0.62–0.91)	NC	215.30 (51.58–898.75)	<0.001
60–69	1574	20.4	1.48 (1.25–1.76)	NC	425.98 (102.35–1772.96)	<0.001
≥70	2992	38.8	3.65 (3.22–4.13)	NC	1,046.96 (252.78–4336.36)	<0.001
Region of residence						
North	910	11.8	0.51 (0.41–0.64)	0.88 (0.74–1.04)	2.04 (1.47–2.83)	<0.001
Northeast	2294	29.7	0.37 (0.32–0.43)	0.47 (0.42–0.54)	1.49 (1.13–1.96)	0.005
Southeast	2595	33.6	0.27 (0.24–0.31)	0.32 (0.28–0.36)	1.09 (0.83–1.44)	NS
South	815	10.5	0.25 (0.20–0.32)	0.29 (0.24–0.37)	Ref.	
Central-West	1118	14.5	0.71 (0.58–0.87)	1.07 (0.91–1.26)	2.83 (2.07–3.87)	<0.001
Race/colour <sup>c</sup>						
White (Caucasian)	3260	46.2	0.30 (0.26–0.34)	NC	Ref.	
Black (Afro-Brazilian/Afro-descendant)	741	10.5	0.49 (0.38–0.63)	NC	1.65 (1.25–2.18)	<0.001
Yellow (Asian-descendant)	33	0.5	0.19 (0.06–0.59)	NC	0.65 (0.20–2.13)	NS
Brown (Mixed race/Pardo Brazilians)	3016	42.7	0.34 (0.30–0.39)	NC	1.14 (0.96–1.36)	NS
Indigenous (Amerindians)	13	0.2	0.14 (0.03–0.75)	NC	0.47 (0.07–3.09)	NS

NC: not calculated; NS: not significant; Ref: reference.

<sup>a</sup> Average annual crude- and age-adjusted mortality rates (per 100,000 inhabitants), calculated using the average number of leprosy-related deaths as a numerator and population size in the middle of the studied period (central year: 2005.5) as a denominator. Population data on race/colour was derived from the Brazilian National Censuses (2000 and 2010). Population size in relation to race/colour for the middle of the period was derived from an average of the 2000 and 2010 censuses.

<sup>b</sup> Age-standardized to the 2010 Brazilian population.

<sup>c</sup> Data not available in all cases (sex: 1, age group: 28, and race/colour: 669).

by state of residence were observed in Mato Grosso (1.83 deaths/100 000 inhabitants), Acre (1.50 deaths/100 000 inhabitants), and Tocantins (1.25 deaths/100 000 inhabitants) (Figure 1 and Supplementary Table 1).

Average annual age-adjusted mortality rates were higher in males than females (Table 2). The highest age-specific rates were found in advanced age groups, with a maximum value in ≥70 years-olds (3.65; 95% CI 3.22–4.13). RRs were significantly higher in all age groups as compared to <15 years-olds. Individuals with black race/colour had a higher rate than white race/colour (Table 2).

### Time trends

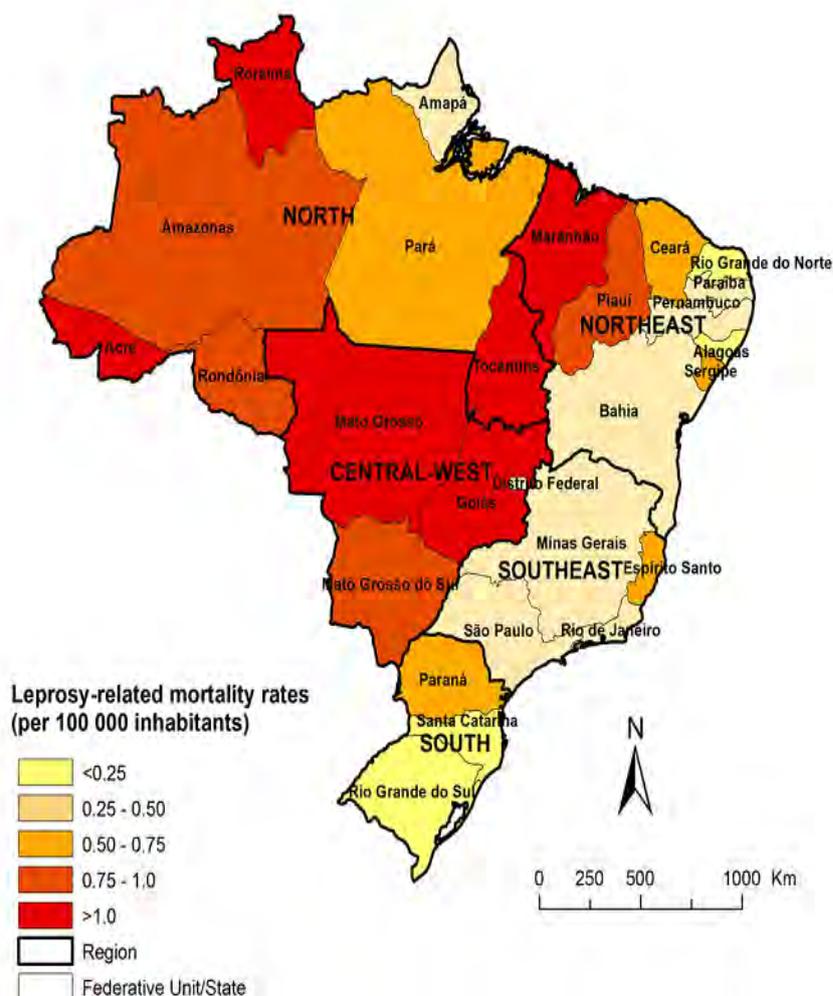
Age-adjusted mortality rates (APC 3.4; 95% CI –4.9 to –1.9) presented a significant decreasing trend at national level over the 12-year study period, with different patterns between regions (Figure 2; Table 3). There was a significant decrease in

age-adjusted mortality rates in the Southeast (APC –8.4; 95% CI –10.5 to –6.2), South (APC –6.0; 95% CI –8.4 to –3.4), and Central-West (APC –4.6; 95% CI –7.1 to –2.0) regions, while the North and Northeast regions presented increasing, but not significant mortality trends (Table 3).

Both males (APC –2.9; 95% CI –4.4 to –1.3) and females (APC –4.5; 95% CI –6.1 to –2.8) showed significant decreasing mortality over the period studied. In all age groups mortality decreased over the years, with significant trends in the age groups 15–29 years (APC –4.5; 95% CI –7.4 to –1.4), 40–49 years (APC: –4.0; –6.6 to –1.4) 60–69 years (APC –3.5; 95% CI –5.0 to –1.9) and ≥70 years (APC –4.2; 95% CI –6.4 to –1.9) (Table 3).

### Spatial distribution and high-risk clusters

In the 12-year study period, 36.6% (2039/5565) of Brazilian municipalities registered at least one leprosy-related death. Figures 3A



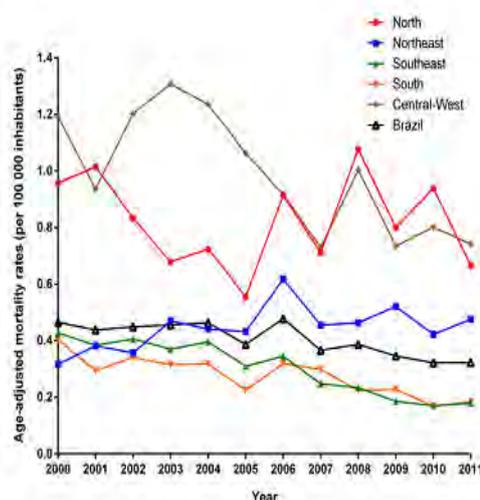
**Figure 1.** Spatial distribution of average annual age-adjusted leprosy-related mortality rates (per 100 000 inhabitants) by states of residence in Brazil, 2000–2011. This figure is available in black and white in print and in color at Transactions online.

and B present the spatial distribution of the average annual crude and smoothed mortality rates, respectively. Average annual crude mortality rates among municipalities ranged from 0.0 to 28.2 deaths/100 000 inhabitants, and smoothed mortality rates from 0.0 to 11.2 deaths/100 000 inhabitants. We observed municipalities with high leprosy-related mortality rates (>1.0 deaths/100 000 inhabitants) in all Brazilian regions, with concentration mainly in Central-West, North and Northeast regions (Figures 3A and B). The Bayesian method generated more stable corrected mortality rates (Figure 3B).

Global Moran's I index for the study period showed significant positive spatial autocorrelation (0.156;  $p < 0.01$ ), evidencing the existence of spatial dependence among municipalities. Figure 3C presents high-risk clusters of municipalities identified according to the LISA analysis. We identified high-risk mortality clusters (High/

High) covering areas in all Brazilian regions. There was a large concentric cluster encompassing a wide geographic range covering from the northwest of Paraná state, most municipalities of the states of Central-West region and the Tocantins state, the southeast and south areas of Pará state, extending to Ceará state. Other high-risk clusters covered areas in the northwest of Rondônia state, south and southwest of Amazonas state, and most municipalities of Acre state (Figure 3C). Clusters of municipalities with low rates (Low/Low) were found covering large areas in the South, Southeast and Northeast regions (Figure 3C).

The scan space-time analysis identified 13 significant spatio-temporal high-risk clusters for leprosy-related deaths covering areas in all Brazilian regions (Figure 3D; Table 4). The most likely cluster (primary cluster) was detected between 2006 and 2011, and included 1568 municipalities in the entire North region, most



**Figure 2.** Trends of age-adjusted leprosy-related mortality rates (per 100 000 inhabitants) in Brazil and regions, 2000–2011. This figure is available in black and white in print and in color at Transactions online.

of the Central-West region, and five states in the Northeast region (Figure 3D). The annual crude mortality rate of this cluster was 0.7 deaths/100 000 inhabitants and the relative risk was 2.17 ( $p < 0.001$ ) (Table 4). Secondary high-risk clusters were located in the states of Northeast, Southeast, South and Central-West regions (Figure 3D). The relative risks of the secondary clusters ranged from 1.77 to 114.34, and annual mortality rates from 0.6 to 40.1 deaths/100 000 inhabitants (Table 4).

## Discussion

Our nationwide study provides a comprehensive overview of leprosy-related deaths in Brazil during a 12-year period. There was a decreasing mortality trend, with differing patterns among regions. The burden of leprosy deaths was higher for lepromatous leprosy, among males, elderly, black race/color and in leprosy-endemic regions. The high-risk areas for leprosy-related mortality were distributed mainly in highly endemic and socio-economically deprived areas.

The high leprosy mortality in males as observed in our study reflects the patterns of the disease in Brazil, since new cases are predominantly males, and development of more severe forms of the disease occurs more commonly in this gender.<sup>6,11</sup> This finding is similar to the results of previous mortality studies, analysing the underlying cause of death.<sup>5,7,9–12</sup> The predominance of leprosy in males in most parts of the world can be explained by the different cultural, socioeconomic, environmental and behavioural conditions. A lower adherence to medical care (both for diagnosis and treatment) can generate greater exposure and severity of leprosy in males.<sup>1,5,12</sup>

A higher risk for leprosy-related death was also observed among the elderly, corroborating findings of previous studies.<sup>5,11</sup> In the advanced age groups, there is a higher occurrence of chronic comorbidities, reduced effectiveness of treatment, which in turn

**Table 3.** Joinpoint regression analysis with corresponding annual percent change of leprosy-related mortality rates in Brazil, 2000–2011

Variable	Mortality rate (per 100 000 inhabitants)		Annual percent change	95% CI	p-value
	Initial	Final			
Sex					
Male	0.65	0.49	-2.9 <sup>a</sup>	-4.4 to -1.3	<0.001
Female	0.29	0.16	-4.5 <sup>a</sup>	-6.1 to -2.8	<0.001
Age group (years)					
<15	<0.01	0.01	-0.5	-12.2 to 12.8	NS
15–29	0.08	0.04	-4.5 <sup>a</sup>	-7.4 to -1.4	0.001
30–39	0.18	0.15	-0.6	-2.4 to 1.2	NS
40–49	0.34	0.28	-4.0 <sup>a</sup>	-6.6 to -1.4	0.001
50–59	0.68	0.66	-1.9	-4.8 to 1.0	NS
60–69	1.74	1.13	-3.5 <sup>a</sup>	-5.0 to -1.9	<0.001
≥70	4.15	2.44	-4.2 <sup>a</sup>	-6.4 to -1.9	<0.001
Region of residence					
Brazil	0.47	0.32	-3.4 <sup>a</sup>	-4.9 to -1.9	<0.001
North	0.96	0.67	0.6	-4.2 to 3.1	NS
Northeast	0.32	0.48	2.5	-0.4 to 5.5	NS
Southeast	0.43	0.18	-8.4 <sup>a</sup>	-10.5 to -6.2	<0.001
South	0.40	0.18	-6.0 <sup>a</sup>	-8.4 to -3.4	<0.001
Central-West	1.19	0.74	-4.6 <sup>a</sup>	-7.1 to 2.0	<0.001

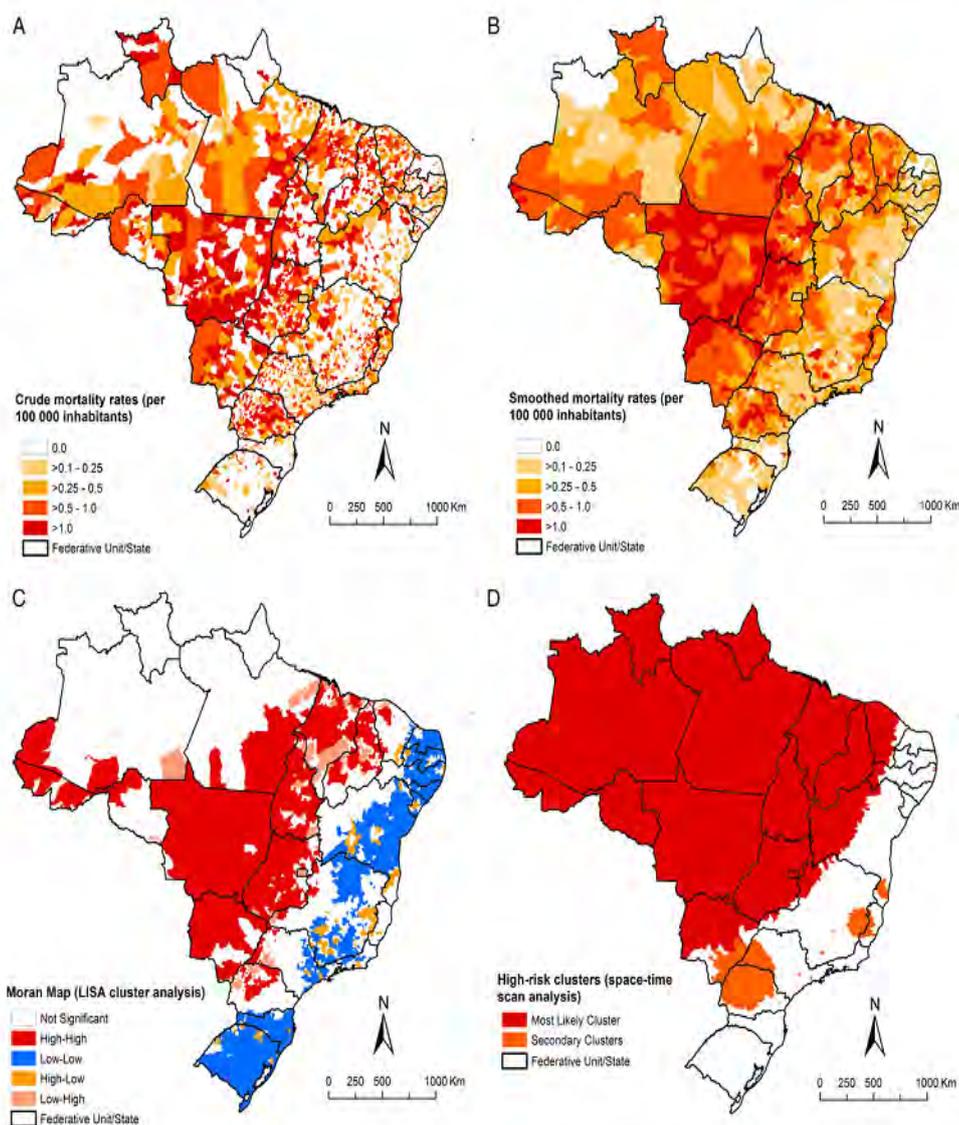
NS: not significant.

<sup>a</sup> Significantly different from 0 ( $p < 0.05$ ).

increase the chance of leprosy-related complications and deaths.<sup>11,22,24</sup> Interestingly, there was a considerable number of deaths in children and economically productive age group, which should have presented a better response to treatment.<sup>11</sup>

The higher death rates in individuals of black race/color compared to the white population indicate possible social disparities and limited access to health services in the determination of leprosy-related deaths in Brazil.<sup>16,22,25</sup> However, the considerable number of missing entries regarding race/color and the different recording procedures for this variable in information systems (IBGE: variable is self-reported; SIM: variable is registered by health professionals)<sup>5</sup> limits the validity, and interpretation of this information should be performed with caution.

The lepromatous form was the most frequent clinical presentation in leprosy-related deaths. Cases with lepromatous form present an increased risk of developing complications or have potentially more severe leprosy reactions.<sup>7,11,26</sup> These patients usually require a longer treatment time, are generally diagnosed at a later stage, and may be more likely to develop leprosy reactions, advanced disability grade, adverse events to the drugs



**Figure 3.** Spatial distribution of leprosy-related deaths by municipality of residence, Brazil, 2000–2011: (A) average annual crude mortality rates (per 100 000 inhabitants); (B) average annual Bayesian-smoothed mortality rates (per 100 000 inhabitants); (C) LISA cluster analysis (Moran Map); (D) scan space-time clusters analysis. This figure is available in black and white in print and in color at Transactions online.

(mainly MDT and corticosteroids), and post-treatment complications.<sup>11,12</sup> In the Philippines, mortality rate for lepromatous patients was five times higher as compared to the general population, while the risk of non-lepromatous patients was similar to the general population.<sup>9</sup> In a rural area in South India, the mortality rate for lepromatous patients was 3.5 times higher than in the general population. The non-lepromatous patients had a two-fold mortality risk. Leprosy was considered to have contributed to about 1% of all deaths in this population.<sup>27</sup> However, the relatively high proportion of deaths (approximately 80%) in our study

without specification of the clinical form limits interpretation of data in this context.

The decreasing trend of leprosy-related mortality follows the observed pattern of decline of leprosy-related morbidity indicators in Brazil during recent years,<sup>4,28</sup> mainly due to efforts of the leprosy control programs, expansion of public healthcare and improvements in socioeconomic conditions.<sup>29,30</sup> The significant reduction of new leprosy cases and consequently of complications may be related to the expansion of the decentralization of the Brazilian Unified Health System (especially the expansion of

**Table 4.** Significant spatiotemporal clusters of leprosy-related deaths defined using space-time scan statistics by municipality of residence, Brazil, 2000–2011

Cluster	Time period	Number of municipalities	States	Region	Radius (km)	Number of deaths	Expected number of deaths	Annual rate <sup>a</sup>	RR	LLR	p-value
1	2006–2011	1568	All States of North and Central-West regions, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco, Bahia and Minas Gerais	North, Northeast, Central-West and Southeast	2637.8	1915	1018.5	0.7	2.17	375.39	<0.001
2	2000–2005	1	São Paulo	Southeast	0.0	91	3.0	10.6	30.46	222.39	<0.001
3	2000–2004	3	Minas Gerais	Southeast	9.8	58	6.4	3.2	9.06	76.06	<0.001
4	2000–2004	1	Paraná	South	0.0	31	1.4	7.6	21.64	65.68	<0.001
5	2001–2006	1	São Paulo	Southeast	0.0	52	7.44	2.5	7.03	56.65	<0.001
6	2000–2004	1	Minas Gerais	Southeast	0.0	24	1.2	7.2	20.42	49.53	<0.001
7	2000–2005	447	Mato Grosso do Sul, São Paulo and Paraná	Central-West, Southeast and South	285.4	278	159.6	0.6	1.77	36.82	<0.001
8	2000–2004	1	Rio de Janeiro	Southeast	0.0	29	3.5	2.9	8.39	36.11	<0.001
9	2001–2006	1	Santa Catarina	South	0.0	9	0.1	40.1	114.34	33.73	<0.001
10	2000–2003	3	Espírito Santo	Southeast	17.2	32	5.9	1.9	5.46	28.12	<0.001
11	2000–2004	10	Pernambuco	Northeast	24.7	102	44.9	0.8	2.29	26.83	<0.001
12	2002–2007	128	Minas Gerais and Espírito Santo	Southeast	125.6	91	45.9	0.7	2.00	17.35	0.007
13	2006–2011	9	Bahia	Northeast	73.6	30	8.7	2.7	3.48	15.98	0.020

LLR: log likelihood ratio; RR: relative risk for the cluster compared with the rest of the country.

<sup>a</sup> Leprosy-related mortality rates (per 100 000 inhabitants) during the clustering time.

coverage and quality of primary health care), contributing to the decline of hidden prevalence in endemic areas in recent years.<sup>30,31</sup> However, some endemic regions, such as the North and Northeast, did not present declining trends of mortality, despite the reduced disease burden.

During the study period, the risk and impact of leprosy-related mortality was highest in the Central-West, North and Northeast regions, mainly in the states of the Brazilian Amazon.<sup>28</sup> From 2001–2012, these areas presented the highest morbidity indicators in the country and were considered highly endemic regions.<sup>4,31</sup> In fact, the different spatial analysis tools used in this study identified large spatial and spatiotemporal high-risk clusters for leprosy-related mortality in these regions, and displayed a heterogeneous pattern across those areas. The distribution of highly endemic areas for disease in Brazil can be explained by social and historical factors associated with the colonization of the Amazon region, migration and maintenance of social inequities in the Northeast region.<sup>28</sup> A large-scale Brazilian study showed that the distribution of leprosy is associated with municipalities with low socio-economic indicators, high urbanization and social inequality, primarily located in the

Central West, North and Northeast regions.<sup>32</sup> The guarantee of equal access to health services—prevention, diagnosis, rehabilitation and treatment—is important for leprosy control.<sup>6</sup>

Despite the expansion of primary health care coverage via the Family Health Program (Programa de Saúde da Família) and implementation of the Brazilian conditional cash transfer program (Programa Bolsa Família) which both had an operational and epidemiological impact on leprosy,<sup>30</sup> control activities in endemic areas should take into account the multiple socioeconomic and environmental determinants.<sup>32</sup> In fact, leprosy is one of the diseases that form part of the 'Brazil Without Extreme Poverty Plan' (Plano Brasil Sem Miséria) of the Federal Government, which seeks to eliminate the disease as a public health problem by 2015 (prevalence lower than 1 case per 10 000 inhabitants).<sup>6</sup> The strategy used for disease control by the 'General Coordination for Leprosy and Diseases under Elimination' of the Ministry of Health consists of early detection and prompt treatment of cases to eliminate the sources of infection and prevent sequelae.<sup>6</sup> Innovative measures are applied, by integrating services and seeking partnerships with the civil society to support disease control.<sup>29</sup> However, for effective and sustainable control of leprosy in endemic areas,

specific control measures should be developed together with investments in improving the population's living conditions and access to high-quality health.<sup>32,33</sup> In addition, there is the need of integrated health care, including assessment of patients after release from treatment, with the appropriate management and monitoring of leprosy reactions, in order to prevent progression to severe complications and deaths.<sup>12</sup>

Our study has some limitations. Despite the progress achieved during the observation period in terms of coverage of SIM database and improved quality of information about causes of death,<sup>16,25</sup> data may be incomplete and present inconsistencies regarding quantity and quality of information over time and between regions.<sup>3,16,25,34</sup> In fact, coverage (ratio of reported/estimated deaths) varied considerably among Brazilian regions, from 75.3% in the North to 100.0% in the South in 2000; and 85.9% in the North to 98.5% in the South region in 2011 (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/db2012/a1801b.htm>). The proportion of deaths from ill-defined causes is also unequally distributed between socio-economic strata.<sup>3,16,17,25,34</sup> Interpretation of trend data and regional differences should consider these circumstances. The underlying cause of death may have been coded as a complication or aggravation associated with leprosy, or as other causes not related to disease in which leprosy was recorded as an associated cause. We collected information based on multiple causes of death, i.e., the mention of leprosy in any field rather than only the underlying cause, to allow a more reliable estimation of the true magnitude of leprosy-related mortality in Brazil. In fact, leprosy-related mortality rates increased about 170% when multiple causes of death were considered, evidencing an underestimation of leprosy-related deaths if only underlying causes of death are used as a basis for calculation. Another limitation is the instability of mortality data in expressing the risk of a rare event or when the population of the location is small.<sup>17,32</sup> To reduce this limitation, we used smoothed rates by means of the local Bayesian estimation method. Scan statistic also has some limitations. The cylindrical window imposed for scan space-time analysis to identify clusters may include places of low rates or with absence of deaths, if these places are surrounded by places characterized by high mortality rates.<sup>23</sup> In addition, the results produced are very sensitive to the parameter settings of the statistical program.<sup>35</sup> Despite these limitations, the data analysed are consistent and representative for a country of continental dimensions over a period of 12 years.

## Conclusions

Leprosy, an NTD with limited scientific and political attention, is a neglected cause of death in Brazil. High-risk areas for leprosy-related mortality are located mainly in Brazil's socio-economically most deprived regions. The disease is treatable, a cost-effective and free treatment is available, complications are preventable, and the impact of primary healthcare interventions is tremendous. Thus, sustainable control measures should include appropriate management of leprosy-related complications that may be related to death, such as severe leprosy reactions and adverse effects to MDT and other drugs. Systematic monitoring should include leprosy-related chronic complications and deaths. Mortality data, which are easily available, can be used to monitor ongoing disease control activities, not only for leprosy but also other infectious and non-infectious diseases.

## Supplementary data

Supplementary data are available at Transactions online (<http://trstmh.oxfordjournals.org/>).

**Authors' contributions:** FRM, AVAR, ANR and JH conceived the study; FRM and JH designed the study protocol; FRM, JH, CHA and ANR analyzed and interpreted the data; FRM and JH drafted the manuscript; AVAR, JH, ANR, RMM and MLWO critically revised the manuscript for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. FRM and JH are guarantors of the manuscript.

**Acknowledgements:** The authors thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil) for granting a PhD Scholarship to FRM. JH is a class 1 research fellow at the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil).

**Funding:** None.

**Competing interests:** None declared.

**Ethical approval:** Approval for the study was obtained from the Ethical Review Board of the Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil (process nº 751 109/2014).

## References

- 1 WHO. Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:389–400.
- 2 WHO. Leprosy. Fact sheet no. 101. Geneva: World Health Organization; 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/> [accessed 20 October 2014].
- 3 WHO. Global Health Observatory Data Repository: Mortality and global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2014. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en> [accessed 15 November 2014].
- 4 Ministério da Saúde. Hanseníase: Situação Epidemiológica - Dados. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretarias-svs/vigilancia-de-a-a-2/hanseniasse/11298-situacao-epidemiologica-dados> [accessed 5 December 2014].
- 5 Rocha MCN, Lima RB, Stevens A et al. Deaths with leprosy as the underlying cause recorded in Brazil: use of data base linkage to enhance information [in Portuguese]. *Cien Saude Colet* 2015;20:1017–26.
- 6 Ministério da Saúde. Integrated plan of strategic actions to eliminate leprosy, filariasis, schistosomiasis and onchocerciasis as a public health problem, trachoma as a cause of blindness and control of geohelminthiasis: action plan 2011–2015 [in Portuguese]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- 7 Lombardi C. Epidemiological aspects of mortality among patients with Hansen's disease in the State of São Paulo, Brazil (1931–1980) [in Portuguese]. *Rev Saude Publica* 1984;18:71–107.
- 8 Meima A, van Veen NH, Richardus JH. Future prevalence of WHO grade 2 impairment in relation to incidence trends in leprosy: an exploration. *Trop Med Int Health* 2008;13:241–6.
- 9 Guinto RS, Doull JA, De Guia L. Mortality of persons with leprosy prior to sulfone therapy, Cordova and Talisay, Cebu, Philippines. *Int J Lep* 1954;2:273–84.

- 10 Shen J, Liu M, Zhou M, Li W. Causes of death among active leprosy patients in China. *Int J Dermatol* 2011;50:57-60.
- 11 Ramos ARS, Ferreira SMB, Ignotti E. Deaths having leprosy as underlying cause among residents of Mato Grosso State, Brazil, 2000-2007 [in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saúde* 2013;22:273-84.
- 12 Rocha MCN, Garcia LP. Epidemiological investigation of reported deaths having as the primary cause of leprosy occurred in Fortaleza, Ceará, 2006-2011 [in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saúde* 2014;23: 277-86.
- 13 Australian Institute of Health and Welfare. Multiple causes of death in Australia: an analysis of all natural and selected chronic disease causes of death 1997-2007. Canberra: AIHW; 2012. <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737422603> [accessed 15 December 2014].
- 14 WHO. *Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th revision*. Geneva: World Health Organization; 2010. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online> [accessed 12 May 2014].
- 15 Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Brasília: Ministério da Saúde; 2014. [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm) [accessed 20 January 2014].
- 16 Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1508.
- 17 Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH et al. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health* 2012;17:1066-75.
- 18 Instituto Brasileira de Geografia e Estatística-IBGE. População Residente-Brasil. 2014. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def/def01htm.exe?ibge/cnv/popuf.def> [accessed 20 June 2014].
- 19 Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19: 335-51.
- 20 Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E. Maps of epidemiological rates: a Bayesian approach [in Portuguese]. *Cad Saude Publica* 1998;14:713-23.
- 21 Cliff AD, Ord JK. *Spatial Processes: Models and Applications*. London: Pion; 1981.
- 22 Anselin L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. *Geographical Analysis* 1995;27:93-115.
- 23 Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics - Theory and Methods* 1997;26:1481-96.
- 24 Ponte CMM, Gurgel MHC, Ponte GA et al. Metabolic disorders in emerging and neglected infectious diseases [in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:785-92.
- 25 Martins-Melo FR, Pinheiro MC, Ramos AN Jr et al. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000-2011. *Int J Parasitol* 2014;44:1055-62.
- 26 Nakayama EE, Ura S, Fleury RN, Soares V. Renal lesions in leprosy: a retrospective study of 199 autopsies. *Am J Kidney Dis* 2001;38:26-30.
- 27 Noardeen S. Mortality in leprosy. *Indian J Med Res* 1972;60:439-45.
- 28 Penna ML, Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev* 2009;80:332-44.
- 29 Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol* 2014;89: 205-18.
- 30 Nery JS, Pereira SM, Rasella D et al. Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3357.
- 31 Penna ML, Oliveira ML, Carma EH et al. The influence of increased access to basic healthcare on the trends in Hansen's disease detection rate in Brazil from 1980 to 2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41:6-10.
- 32 Freitas LR, Duarte CE, LP Garcia L. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop Med Int Health* 2014;19:1216-25.
- 33 Cabral-Miranda W, Chiaravalloti Neto F, Barrozo LV. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. *Trop Med Int Health* 2014;19:1504-14.
- 34 Martins-Melo FR, Lima MS, Alencar CH et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg and Hygiene* 2014; 108:338-47.
- 35 Cheung YTD, Spittal MJ, Williamson MK et al. Application of scan statistics to detect suicide clusters in Australia. *PLoS One* 2013; 8:e54168.



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/actatropica](http://www.elsevier.com/locate/actatropica)

## Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000–2011: Epidemiology of a neglected neurologic cause of death



Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>a,b</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr.<sup>a</sup>,  
Marta Guimarães Cavalcanti<sup>c</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>a</sup>, Jorg Heukelbach<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Rodolfo Teófilo, 60430-140 Fortaleza, CE, Brazil

<sup>b</sup> Federal Institute of Education, Science and Technology of Ceará, Rua Engenheiro João Alfredo, s/n, Pabussu, 61600-000 Caucaia, CE, Brazil

<sup>c</sup> Infectious and Parasitic Diseases Service, Clementino Frago Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, 21941-913 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>d</sup> Anton Breinl Centre for Public Health and College of Public Health, Medical and Veterinary Sciences, Division of Tropical Health and Medicine, James Cook University, Townsville, QLD 4811, Australia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 June 2015

Received in revised form

23 September 2015

Accepted 16 October 2015

Available online 23 October 2015

#### Keywords:

Neurocysticercosis

*T. solium*

Mortality

Epidemiology

Time trend analysis

Spatial analysis

Brazil

### ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is an important cause of severe neurological disease mainly in low- and middle-income countries, but data on NCC mortality from endemic areas are scarce. Here we analysed the epidemiological patterns of NCC-related mortality in Brazil. We included all deaths recorded in Brazil between 2000 and 2011, in which NCC was mentioned on death certificates, either as underlying or as associated cause of death. NCC was identified in 1829/12,491,280 deaths (0.015%), 1130 (61.8%) as underlying cause, and 699 (38.2%) as associated cause. Overall age-adjusted mortality rate for the period was 0.97 deaths/1,000,000 inhabitants (95% confidence interval [CI]: 0.83–1.12). The highest NCC-related mortality rates were found in males, elderly, white race/colour and residents in endemic states/regions. Age-adjusted mortality rates at national level decreased significantly over time (annual percent change [APC]: –4.7; 95% CI: –6.0 to –3.3), with a decrease in the Southeast, South and Central-West regions, and a non-significant increasing trend in the North and Northeast regions. We identified spatial and spatiotemporal high-risk mortality clusters located mainly in NCC-endemic areas. Conditions related to the nervous system were the most commonly associated causes of death when NCC was mentioned as an underlying cause, and HIV/AIDS was the main underlying cause when NCC was an associated cause. NCC is a neglected and preventable cause of severe neurologic disease and death with high public health impact in Brazil. There is a clear need to strengthen nationwide epidemiological surveillance and control for the taeniasis/cysticercosis complex.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Neurocysticercosis (NCC) is a parasitic infection of the human central nervous system caused by the larval form (cysticerci) of the pork tapeworm *Taenia solium* (Carpio, 2002; WHO, 2002, 2010a). NCC is considered a neglected and poverty-related disease, with high public health and social impact in developing countries, especially in Africa, Asia and Latin America and the Caribbean (LAC

(WHO, 2002; Del Brutto, 2014). NCC is the main preventable single cause of acquired epilepsy (Flisser et al., 2003; WHO, 2002, 2010a; Del Brutto, 2014). About 5 million cases of epilepsy worldwide are caused by NCC (Nash et al., 2013). In LAC, an estimated 75 million people live at risk of infection, with 0.45–1.35 million people suffering from epilepsy attributable to NCC (Coyle et al., 2012). NCC is also emerging in non-endemic countries (particularly USA, Canada and European countries), due to increased migration and travel-related exposure (Wallin and Kurtzke, 2004; Coyle et al., 2012; Del Brutto, 2012a,b, 2014).

In Brazil, the condition is endemic particularly in the Southeast, South and Central-West regions (Agapejev, 1996, 2003; Almeida and Torres, 2011). However, its public health impact throughout the country is not known, because there is neither compulsory notification, nor active disease surveillance in most states (Takayanagi

\* Corresponding author at: Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará Rua Professor Costa Mendes, 1608, 5. andar, Bairro Rodolfo Teófilo, 60430-140 Fortaleza, Brazil.

E-mail addresses: [rogerlândio@bol.com.br](mailto:rogerlândio@bol.com.br) (F.R. Martins-Melo), [heukelbach@web.de](mailto:heukelbach@web.de) (J. Heukelbach).

**Table 1**  
Epidemiological characteristics and NCC-related mortality rates (per 1,000,000 inhabitants) by sex, age group, race/colour and region of residence in Brazil, 2000–2011.

Variables	Deaths		Crude rate (95% CI) <sup>a</sup>	Age-adjusted rate (95% CI) <sup>a,b</sup>	CRR	p-value
	n	%				
Overall	1,829	100.0	0.82 (0.70–0.96)	0.97 (0.83–1.12)	–	–
Sex						
Male	1,024	56.0	0.93 (0.76–1.15)	1.10 (0.90–1.33)	1.31 (0.95–1.81)	0.095
Female	805	44.0	0.71 (0.56–0.90)	0.84 (0.67–1.04)	Ref.	–
Age group (years) <sup>c</sup>						
0–14	16	0.9	0.02 (0.01–0.11)	–	Ref.	–
15–29	184	10.1	0.29 (0.18–0.48)	–	12.05 (2.05–70.75)	<0.001
30–39	349	19.1	1.05 (0.73–1.51)	–	43.34 (7.64–245.89)	<0.001
40–49	396	21.7	1.57 (1.12–2.20)	–	64.76 (11.46–365.75)	<0.001
50–59	326	17.9	2.00 (1.38–2.91)	–	82.57 (14.51–469.72)	<0.001
60–69	250	13.7	2.36 (1.54–3.61)	–	97.26 (16.89–560.16)	<0.001
>70	305	16.7	3.72 (2.53–5.47)	–	153.42 (26.89–875.24)	<0.001
Region of residence						
North	16	0.9	0.09 (0.02–0.42)	0.13 (0.04–0.49)	Ref.	–
Northeast	225	12.3	0.37 (0.23–0.57)	0.44 (0.30–0.67)	4.07 (0.70–23.59)	0.089
Southeast	1,030	56.3	1.09 (0.88–1.34)	1.20 (0.98–1.46)	12.11 (2.19–66.97)	<0.001
South	382	20.9	1.17 (0.83–1.66)	1.27 (0.91–1.77)	13.07 (2.31–73.92)	<0.001
Central-West	176	9.6	1.12 (0.67–1.85)	1.42 (0.91–2.23)	12.44 (2.11–73.21)	<0.001
Race/colour <sup>c</sup>						
White	1,106	66.8	1.01 (0.83–1.24)	–	Ref.	–
Black	118	7.1	0.79 (0.43–1.46)	–	0.78 (0.40–1.50)	0.456
Brown	425	25.7	0.48 (0.34–0.66)	–	0.47 (0.32–0.70)	<0.001
Yellow	5	0.3	0.29 (0.03–3.24)	–	0.29 (0.01–6.02)	0.391
Indigenous	3	0.2	0.54 (0.05–5.96)	–	0.32 (0.01–16.07)	0.545

CI: confidence intervals; CRR: crude rate ratio; not calculated.

<sup>a</sup> Average annual crude- and age-adjusted mortality rates (per 1,000,000 inhabitants), calculated using the average number of NCC-related deaths as a numerator and population size in the middle of the studied period (central year: 2005.5) as a denominator. Population data on race/colour was derived from the Brazilian National Censuses (2000 and 2010). Population size in relation to race/colour for the middle of the period of the study was derived from an average of the 2000 and 2010 censuses.

<sup>b</sup> Age-standardized to the 2010 Brazilian population.

<sup>c</sup> Data not available in all cases (age group: 3, and race/colour: 172).

and Leite, 2001; Agapejev, 2003). In a comprehensive literature review of epidemiological data available in Brazil covering the period 1915–2002, the frequency of NCC ranged from 0.12% to 9% in autopsies and from 0.03% to 13.4% in clinical studies (Agapejev, 2003). The case fatality rate of NCC ranged from 4.8% to 25.9%, and asymptomatic forms of NCC were detected in 48–55% of cases with autopsy-confirmed diagnosis (Agapejev, 2003). Despite of the epidemiological, socio-economic and clinical relevance, the burden of NCC-related mortality also remains largely unknown in endemic countries (Bhattarai et al., 2013). There are very limited population-based data and few large-scale studies on NCC-related deaths (Sorvillo et al., 2004; Townes et al., 2004; Santo, 2007; Sorvillo et al., 2007). Here we present a systematic assessment of the epidemiological patterns, time trends and spatial distribution of NCC-related mortality in Brazil, from 2000 to 2011.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study area

Brazil, South America's largest country, is extended over 8.5 million km<sup>2</sup> with a population of about 203 million inhabitants in 2014. It is divided politically and administratively into five geographic regions (South, Southeast, Central-West, North and Northeast), 27 Federal Units (26 states and one Federal District) and 5570 municipalities (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística—IBGE; <http://www.ibge.gov.br>). There is a wide demographic, cultural and socioeconomic diversity between Brazilian regions. For instance, both North and Northeast regions comprehend the areas with the lowest income of the country. In addition, the same regions also present particular epidemiological disease-related patterns such as those related to poverty (Lindoso and Lindoso, 2009; Hotez and Fujiwara, 2014).

### 2.2. Study design and population

We performed a nationwide population-based study using mortality data, including time trend and spatial analyses. The study included all deaths in Brazil that occurred between 2000 and 2011, in which NCC was mentioned on the death certificates either as underlying or as associated (non-underlying) cause of death (so-called multiple causes of death) (Redelings et al., 2006; Santo, 2007). In this context, underlying cause of death is defined as the disease that initiated the events leading directly to death. For each death, only a single underlying cause is reported (WHO, 2010b; Australian Institute of Health and Welfare, 2012). Associated causes of death refer to the other conditions (immediate, intermediate and contributing causes), which intervened or significantly contributed to the death (Australian Institute of Health and Welfare, 2012).

NCC as cause of death corresponds to the B69.0 code (Cysticercosis of central nervous system [included within the category Cysticercosis—B69 code]) of the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10 (WHO, 2010b).

### 2.3. Data sources

Mortality data were obtained from the nationwide Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade—SIM) of the Brazilian Ministry of Health. SIM is responsible for the collection, data entry and consolidation of death data throughout the national territory in order to allow the calculation of health indicators (Brazilian Ministry of Health, 2001). SIM datasets are generated from death certificates, which are filled out by physicians in charge, and contain demographic and clinical information. SIM data are available on public domain and freely accessible at the website of the Informatics Department of the

Unified Health System (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde—DATASUS; [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm)). Downloading of the 324 mortality data sets with about 12.5 million entries, and data processing has been described in detail previously (Martins-Melo et al., 2012a,b, 2015).

Population data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística—IBGE, 2010), based on two censuses (2000 and 2010), and population estimates for inter-census years (2001–2009 and 2011) (IBGE; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defc10htm.exe?ibge/env/popul.def>).

#### 2.4. Variables and statistical analyses

Variables analysed from death certificates included: sex, age, race/colour (white, black, brown [Pardo Brazilian], yellow [Asian descendant] and indigenous), place of residence (regions, states and municipalities), place of occurrence, date of death and causes of death (underlying and associated). We calculated means and standard deviations (SD) for continuous variables, and present absolute numbers and proportions with their respective 95% confidence interval (95% CI) for categorical variables.

Crude mortality rates and their 95% CIs were calculated by sex, age group, race/colour and place of residence by dividing the number of NCC-related deaths by the population in each calendar year, expressed per 1,000,000 inhabitants. Age-adjusted rates for sex and regions/states of residence were calculated by the direct standardization method, using the Brazilian population of the 2010 Census as standard. Age categories for standardization and calculation of age-specific rates were: 0–14, 15–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and  $\geq 70$  years. Based on the crude rates, we calculated rate ratios (RRs) with their 95% CIs. Statistical significance of differences among groups was evaluated by the chi-squared test ( $\chi^2$ ). We used the Student's *t*-test to compare the mean age at death (in years) between groups.

Time trend analysis was performed using joinpoint regression models (Kim et al., 2000), with age-adjusted (sex and the Brazil's geographic regions) and age-specific rates as dependent variables, and the year of occurrence as independent variable. This analysis identified joinpoints via a log-linear method, where the direction or the magnitude of trends changed significantly (Kim et al., 2000). The analysis started with 0 joinpoint (a straight line without inflection points), and verified whether the inclusion of one or more joinpoints (in our analysis up to three) in the model were significant (Kim et al., 2000). Each significant joinpoint that indicated a change in the slope was retained. Statistical significance was tested using the Monte Carlo permutation test, which chooses the best segment for each model (Kim et al., 2000). The annual percent change (APC) and 95% CI were calculated for each segment (Kim et al., 2000). To simplify trend comparison for the epidemiologic indicators with more than one slope, we also calculated the average annual percent change (AAPC) over the entire period. This was estimated as the geometric-weighted average of the APC, with the weights reflecting the length of each time interval segment (Kim et al., 2000). Trend was considered statistically significant when the APC and AAPC presented  $p < 0.05$ .

We analysed the spatial distribution and spatiotemporal patterns of NCC-related mortality using the Brazilian municipalities of residence as units of analysis (territorial division of 2010). We calculated crude NCC-related mortality rates (per 100,000 inhabitants) for the 12-year study period, and the smoothed mortality rates by means of the Local Empirical Bayesian method to reduce random variations and provide greater stability of mortality rates in municipalities with small populations and rare events (Assunção et al., 1998).

We used Global Moran's *I* index (ranging from  $-1$  to  $+1$ ) to assess the presence of global spatial autocorrelation (Cliff and Ord, 1981). Then we evaluated the existence of local autocorrelation (Local Index of Spatial Association—LISA) by means of Local Moran's *I* index (Anselin, 1995). The objective of this procedure was to identify significant hot spots (High-High: high values spatial clusters), cold spots (Low-Low: low values spatial clusters), and spatial outliers (High-Low: high values surrounded with low value or Low-High: Low values surrounded with high values) of mortality rates (Anselin, 1995). For spatial representation of the Local Moran's index, Moran Maps were created, including municipalities with differences on  $p < 0.05$ .

We used retrospective Kulldorf's space-time scan statistics to identify high-risk spatiotemporal clusters (Kulldorf, 1997). We used further a Poisson probability model scanning for areas of high NCC-related mortality, with a maximum spatial cluster size of 30% of the population at risk, and a maximum temporal cluster size of 50% of the study period. The most likely or primary cluster and secondary clusters were detected through the log likelihood ratio (LLR) test. We computed statistical significance using 999 Monte Carlo simulations.

We present the causes of death (diseases and disorders) that most commonly were associated with NCC-related deaths. For each death certificate that listed NCC as an underlying cause, the associated causes were examined, and for each death certificate that listed NCC as an associated cause, the underlying cause were investigated. All causes reported on the death certificates were analysed, even ill-defined (classified in Chapter XVIII—R00–R99 of the ICD-10) and those characterized by the WHO as modes of death, such as cardio-respiratory arrest and multiple organ failure (Santo, 2007).

Data analysis was performed with Stata software package version 11.2 (Stata Corporation LP, College Station, TX, USA). Joinpoint regression analyses were carried out with Joinpoint Regression Program version 4.0.4 (United States National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA). ArcGIS software version 9.3 (Environmental Systems Research Institute—ESRI, Redlands, CA, USA), and TerraView software version 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais—INPE, São José dos Campos, SP, Brazil) were used for input, processing, analysis, calculation of autocorrelation indicators, and construction of thematic maps. Scan statistics were performed using SaTScan software version 9.1.1 (Harvard Medical School, Boston and Information Management Service Inc., Silver Spring, MD, USA).

#### 2.5. Ethics

Analysis was based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals. The Ethical Review Board of the Federal University of Ceará (Fortaleza, Brazil) approved the study.

### 3. Results

#### 3.1. Neurocysticercosis-related deaths

During 2000–2011, a total of 12,491,280 deaths were recorded in Brazil. Cysticercosis was identified on 2007 (0.016%) death certificates (1225 as underlying cause and 782 as associated cause of death). Of these deaths, NCC was mentioned in 1829 (0.015% of all deaths and 91.1% of all cysticercosis-related deaths), 1130 (61.8%) as an underlying cause, and 699 (38.2%) as an associated cause. The average number of NCC-related deaths was 152.4 per year (95% CI: 143.2–161.6), ranging from 132 in 2009 to 177 in 2003.

### 3.2. Epidemiological characteristics of deaths

The predominating socio-demographic characteristics of NCC-related deaths were: male sex (66.0% [1024/1829]), age 40–50 years (21.7% [396/1826]), white race/colour (66.8% [1106/1657]), and residency in the Southeast region (56.3% [1030/1829]) (Table 1). The state of São Paulo (Southeast region) had the largest proportion of deaths in the resident population (31.4% [575/1829]). The highest proportion of deaths by age in the case of NCC as underlying cause was in the 40–50 years-olds (24.5% [277/1129]), and in the case as associated cause in the ≥70 years-olds (24.4% [170/697]).

The mean (SD) and median age at death of NCC-related deaths was 50.8 years ( $\pm 17.4$ ) and 49.1 years (range: 1.1–95.3), respectively. The mean (SD) age at death in the NCC-related deaths as underlying cause was significantly lower than that for the NCC-related deaths as associated cause (48.3  $\pm$  16.6 vs. 54.9  $\pm$  17.9 years, respectively;  $p < 0.001$ ). The mean (SD) age at death was higher in females than in males, but not statistically significant (51.7  $\pm$  18.6 vs 50.1  $\pm$  16.3 years;  $p = 0.055$ ).

Overall, 83.3% (1522/1827) of the NCC-related deaths occurred in hospitals, and decedent's residence was reported as place of occurrence in 13.4% (244/1827) of deaths.

### 3.3. Mortality rates

The average annual crude NCC-related mortality rate was 0.82 deaths/1,000,000 inhabitants (95% CI: 0.70–0.96) and the age-adjusted rate 0.97 deaths/1,000,000 inhabitants (95% CI: 0.83–1.12) (Table 1). Mortality rates increased steadily with age, with a maximum in ≥70 years-olds (3.72 deaths/1,000,000 inhabitants) (Table 1). Age-adjusted mortality rates were higher in males than females, with no significant difference (Table 1). Individuals of white race/colour had the highest rates (Table 1). There was a considerable regional distribution, with the Central-West, South and Southeast regions showing highest rates (RR values >12, as compared to the North region) (Table 1). The highest average annual age-adjusted mortality rates by state of residence were observed in Paraná (South region, 2.38 deaths/1,000,000 inhabitants), Minas Gerais (Southeast region, 1.64 deaths/1,000,000 inhabitants), and Goiás (Central-West region, 1.59 deaths/1,000,000 inhabitants) (Fig. 1).

### 3.4. Time trends

Age-adjusted NCC-related mortality rates presented a significant decreasing trend at national level (APC:  $-4.7$ ; 95% CI:  $-6.0$  to  $-3.3$ .) over the 12-year study period, with different patterns between regions (Fig. 2; Table 2). Similar to the nationwide pattern, there was a significant decrease of mortality figures in the Southeast (APC:  $-6.5$ ; 95% CI:  $-8.8$  to  $-4.2$ ), South (APC:  $-3.4$ ; 95% CI:  $-6.7$  to  $-0.1$ ), and Central-West (APC:  $-6.0$ ; 95% CI:  $-11.0$  to  $-0.8$ ) regions. The North (APC: 5.2; 95% CI:  $-7.8$  to 20.0) and Northeast (APC: 1.8; 95% CI:  $-1.7$  to 5.4) regions presented a non-significant increasing trend (Fig. 2; Table 2).

Both males and females showed significant decreasing mortality trends in the study period (Table 2). In all age groups, mortality decreased during the observation period; the trends in the age groups 0–14 years and 40–49 years were not significant (Table 2).

### 3.5. Spatial distribution and high-risk cluster analysis

In total, 14.6% (813/5,565) of Brazilian municipalities in 24 of the 27 states recorded at least one NCC-related death. The spatial distribution of the average annual crude and smoothed mortality rates are presented in Fig. 3A and B, respectively. Average annual crude NCC-related mortality rates ranged among municipalities

from 0.0 to 4.49 deaths/100,000 inhabitants, and smoothed mortality rates from 0 to 1.21 deaths/100,000 inhabitants. Municipalities with high NCC-related mortality rates were located mainly in states of Southeast, South and Central-West regions (Fig. 3A and B).

Global Moran's I index for the study period showed significant positive spatial autocorrelation (0.282,  $p < 0.001$ ), evidencing the existence of spatial dependence among municipalities. Fig. 4A presents the high-risk clusters of municipalities identified according to the LISA analysis. We identified a large high-risk (High/High) concentric cluster for NCC-related mortality in central Brazil, covering several geographic regions (Fig. 4A). Clusters of municipalities with low rates (Low/Low) covered large areas in the Northeast and North regions and in small areas in the Mato Grosso and Rio Grande do Sul states (Fig. 4A).

By scan space-time analysis, we identified two significant spatiotemporal high-risk clusters in Northeast, Southeast, South and Central-West regions (Fig. 4B). The most likely cluster (primary cluster) was detected in the period 2000–2004, and included 1211 municipalities of states of Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Paraná and Santa Catarina, with a total of 482 deaths. The relative risk was 2.66 (LLR: 142.63;  $p < 0.001$ ) and the annual mortality rate was 0.2 deaths/100,000 inhabitants (Fig. 4B). The secondary high-risk cluster included 709 municipalities located in the states of Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo and Rio de Janeiro with the duration from 2002 to 2007. This cluster had 163 deaths, with a relative risk of 1.88 (LLR: 24.81;  $p < 0.001$ ) and annual mortality rate 0.1 deaths/100,000 inhabitants (Fig. 4B).

### 3.6. Causes of death associated to NCC-related deaths

The main associated causes of death mentioned on death certificates in which NCC was identified as the underlying cause included nervous/neurological diseases (73.1%), in particular intracranial hypertension, hydrocephalus and cerebral oedema (Supplementary Table 1). The second group with the highest number of mentions as associated cause were respiratory diseases (49.1%, particularly pneumonia and respiratory failure). Sepsis and respiratory arrest were mentioned in 15.3% and 10.4% of deaths, respectively (Supplementary Table 1).

When NCC was mentioned as an associated cause, the most common underlying causes included cardiovascular diseases (31.5%), infectious diseases (23.7%) and neurological diseases (10.9%) (Supplementary Table 2). HIV/AIDS (17.3%) was the principal specific underlying cause, followed by stroke (9.2%) and other cerebrovascular diseases (6.7%) (Supplementary Table 2).

## 4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first nationwide systematic study on NCC-related mortality in Brazil. We highlighted several epidemiological and clinical aspects of the disease: we observed a decreasing trend of mortality over a 12-year period, with significant variations among Brazilian regions; we identified spatial and spatiotemporal high-risk clusters for mortality, located mainly in traditional NCC-endemic areas in the country; we described high-risk groups such as advanced age, males, individuals of white race/colour, and residents in endemic states/regions; and we described diseases of nervous and respiratory systems as the most commonly associated causes of death when NCC was the underlying cause, and HIV/AIDS as the most frequent underlying cause when NCC was listed an associated cause of death.

The age-adjusted NCC-related mortality rates presented a steady decline, caused mainly by the reduced mortality in the NCC-endemic regions, as the Southeast, South and Central-West (Agapejev, 2003). The cause of this trend may indicate a decrease

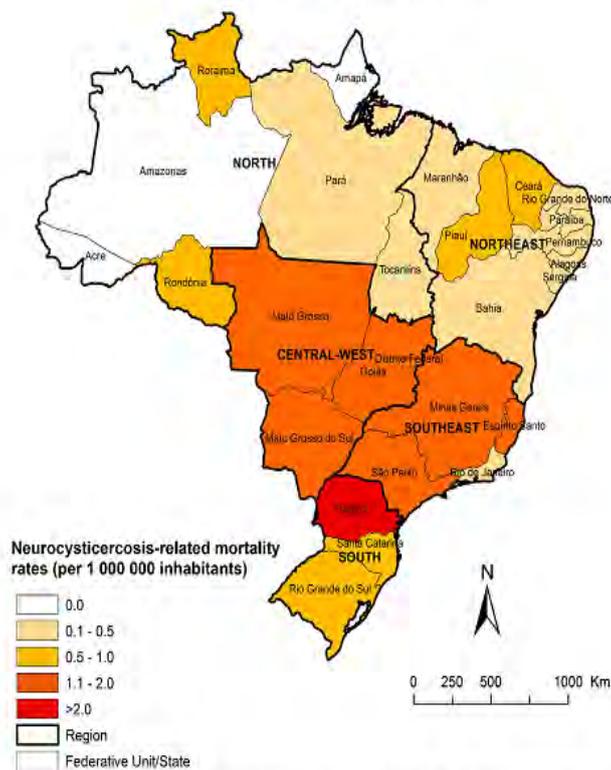


Fig. 1. Spatial distribution of average annual age-adjusted NCC-related mortality rates (per 1,000,000 inhabitants) by states of residence in Brazil, 2000–2011.

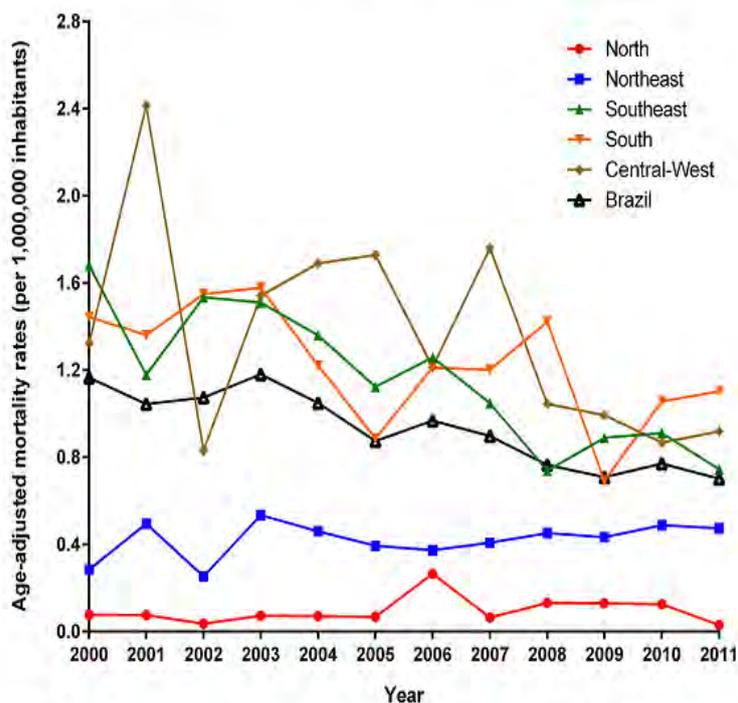


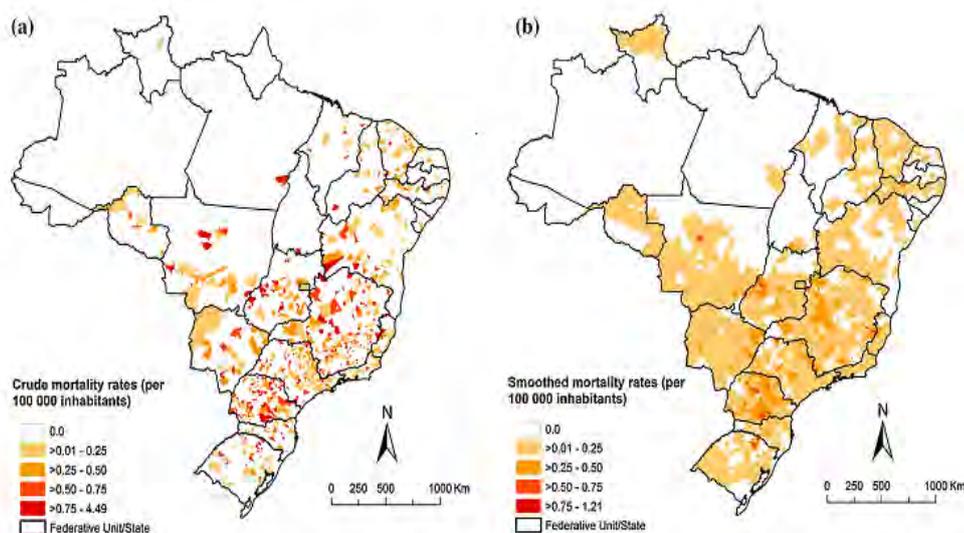
Fig. 2. Trends of age-adjusted NCC-related mortality rates (per 1,000,000 inhabitants) in Brazil and regions, 2000–2011.

**Table 2**  
Joinpoint regression analysis with corresponding APC of NCC-related mortality rates in Brazil, 2000–2011.

Variable	Trend 1			Trend 2			Trend 3			Entire period	
	Period	APC	95% CI	Period	APC	95% CI	Period	APC	95% CI	AAPC	95% CI
<b>Sex</b>											
Male	2000–2011	-4.6 <sup>a</sup>	-5.9 to -3.2								
Female	2000–2011	-4.8 <sup>a</sup>	-7.5 to -2.0								
<b>Age group (years)</b>											
0–14	2000–2004	-22.7	-49.1 to 17.3	2004–2007	72.6	-40.2 to 398.4	2007–2011	-43.9 <sup>a</sup>	-66.1 to -7.2	-14.4	-34.3 to 11.6
15–29	2000–2011	-6.1 <sup>a</sup>	-10.0 to -2.0								
30–39	2000–2011	-6.1 <sup>a</sup>	-9.3 to -2.7								
40–49	2000–2011	-2.7	-6.8 to 1.5								
50–59	2000–2011	-5.5 <sup>a</sup>	-8.8 to -2.1								
60–69	2000–2011	-5.7 <sup>a</sup>	-9.6 to -1.6								
≥70	2000–2011	-3.2 <sup>a</sup>	-5.7 to -0.7								
<b>Region of residence</b>											
North	2000–2011	5.2	-7.8 to 20.0								
Northeast	2000–2011	1.8	-1.7 to 5.4								
Southeast	2000–2011	-6.5 <sup>a</sup>	-8.8 to -4.2								
South	2000–2011	-3.4 <sup>a</sup>	-6.7 to -0.1								
Central-West	2000–2011	-6.0 <sup>a</sup>	-11.0 to -0.8								
Brazil	2000–2011	-4.7 <sup>a</sup>	-6.0 to -3.3								

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

<sup>a</sup> Significantly different from 0 ( $p < 0.05$ ).



**Fig. 3.** Spatial distribution of NCC-related mortality rates by municipality of residence in Brazil, 2000–2011: (a) average annual crude mortality rates (per 100,000 inhabitants), (b) average annual Bayesian-smoothed mortality rates (per 100,000 inhabitants).

in the incidence and/or case fatality rate by NCC in recent years (Santo, 2007). In the absence of systematic disease surveillance and control programs in most endemic areas, nonspecific measures, such as improved general living and sanitary conditions, improved health education and access to health services may have played an important role in reducing NCC incidence and, consequently, severe and fatal cases (Takayanagui and Leite, 2001; Santo, 2007). Furthermore, the use of better diagnostic approaches, early diagnosis and access to both clinical and surgical treatments may be important factors involved in decreased case fatality and mortality in endemic regions (Takayanagui and Leite, 2001; Santo, 2007).

A study in Mexico using national data verified an important decrease of the frequency of cases of cysticercosis and taeniasis from 1990 to 2009; the implementation of national control program for *T. solium* and the general improvement of living conditions in Mexico were considered as the main driving factors (Flisser and

Correa, 2010). The most socio-economically deprived regions in Brazil (North and Northeast) despite having the lowest rates, did not present a decreasing trend of NCC-related mortality in the study period. In these areas there are usually no specific control programs, there is limited access to health services, and living conditions are poor (Agapejev, 2003; WHO, 2010a; Agapejev, 2011; Del Brutto, 2014).

Our study evidenced high-risk clusters for NCC-related mortality in the well-known disease-endemic areas in Southeast, South and Central-West regions of the country. The risk was more than 12 times higher in these regions, as compared to the North region. In fact, recent evidence has shown that highest occurrence of NCC was found in some states of these regions, with occasional occurrence in some states of the Northeast region (Agapejev, 1996, 2003). Although the frequency of cases of NCC is associated with precarious sanitary conditions and low socioeconomic conditions in

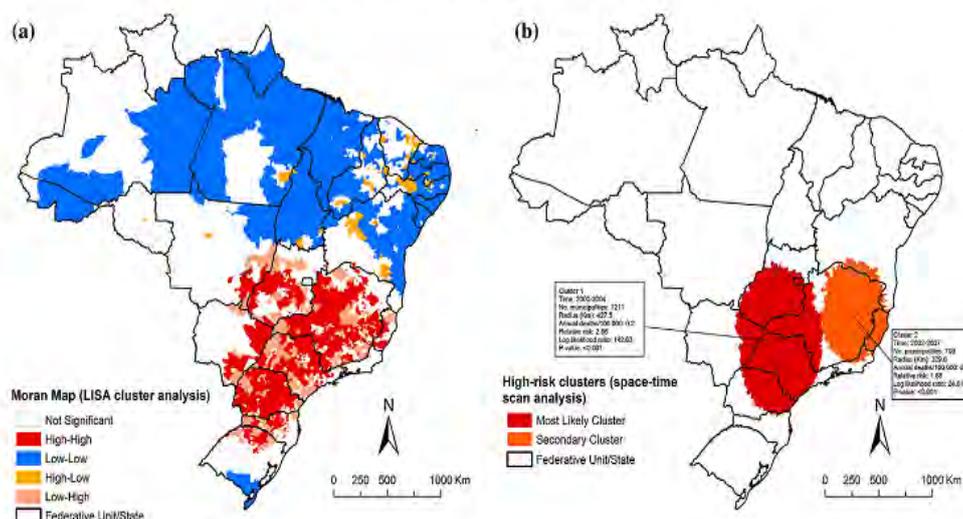


Fig. 4. Spatial and spatiotemporal cluster analysis of schistosomiasis-related mortality rates by municipality of residence in Brazil, 2000–2011: (a) LISA cluster analysis (Moran Map), (b) scan space-time clusters analysis.

endemic areas (WHO, 2010a; Agapejev, 2011), the high occurrence of the disease in South and Southeast regions may also be due to higher coverage and access to diagnosis by neuroimaging tests (computed tomography [CT] or/and Magnetic Resonance Imaging [MRI]), and clinical and surgical treatment, and the presence of specific control programs and disease notification (Pfuetzenreiter and Pires, 2000; Agapejev, 2003, 2011). The low occurrence of NCC in some areas, such as North and Northeast regions, can be explained by the lack of notification and difficulty of access to medical care and diagnostic methods, which can reduce the frequency of diagnosis and result in underreporting of the disease (Pfuetzenreiter and Pires, 2000; Agapejev, 2003). Internal migration processes, especially of people from rural areas in disease-endemic regions to urban centres, may have also affected the endemic patterns of disease in the country (Mendes et al., 2005; Benedeti et al., 2007; Gonzales et al., 2015).

The higher NCC-related mortality rates observed in males confirm findings of other large-scale mortality studies carried out in the state of São Paulo, Brazil (Santo, 2007), and in the USA (Sorvillo et al., 2004, 2007). The relationship between sex and NCC infection risk is controversial. Some studies showed a higher frequency of the disease in males (Chimelli et al., 1998; Chagas et al., 2003; Lino-Junior et al., 2007; Almeida and Torres, 2011), while others showed a higher prevalence of NCC in females (Pfuetzenreiter and Avila-Pires, 1999; Mendes et al., 2005; Benedeti et al., 2007; Grazziotin et al., 2010; Coral-Almeida et al., 2015). A previous literature review on NCC epidemiology in Brazil showed a higher prevalence of NCC among males, with more frequent involvement of severe manifestations in female patients (Agapejev, 2003, 2011). In fact, in studies that showed a higher frequency of NCC in males, generally most cases were considered asymptomatic (Shandera et al., 1994; Chimelli et al., 1998; Montemor Netto et al., 2000; Almeida and Torres, 2011). Studies showed that some forms of NCC are more severe in women, with a more intense inflammatory response against the parasite, indicating a possible hormonal influence on the disease development or susceptibility (Del Brutto et al., 1988; Pfuetzenreiter and Avila-Pires, 1999; Fleury et al., 2004; Mendes et al., 2005; Benedeti et al., 2007). Gender-specific healthcare seeking behaviour may also play a role. The more frequent occurrence of clinical manifestations in women would lead them to seek medical

assistance more frequently and, consequently, to carry out more diagnostic testing than men (Pfuetzenreiter and Avila-Pires, 1999; Grazziotin et al., 2010).

The high NCC-related death rates among elderly reflect the patterns of chronic and debilitating nature of this disease (Croker et al., 2012). There is a longer exposure to parasites with increasing age, and probably patients are continuously infected with NCC during their lifetime (Freitas et al., 2005; Mendes et al., 2005; Cavellani et al., 2007, 2012; Coral-Almeida et al., 2015). Studies have demonstrated that older people are more tolerant to the parasite than younger, with NCC less symptomatic in older people than in younger people (Cavellani et al., 2007, 2012). Some studies have indicated higher levels of active infection in elderly people, which was suggested to be due to a lowered host immune response (Praet et al., 2010; Secka et al., 2011; Mwape et al., 2013). This could indicate that susceptibility to become infected increases with age, whereas there is a decrease of resistance against severe disease (Cavellani et al., 2012). These effects may explain higher mean age at death and higher proportion of deaths in older age groups for NCC as an associated cause when compared to NCC as an underlying cause, which had higher predominance of deaths in middle-aged adults. The simultaneous occurrence of common chronic diseases in the elderly, such as cardiovascular diseases and cancer, may even increase severity and case fatality (Cavellani et al., 2007).

The high proportion and death rate in people of white race/colour can be mainly explained by the higher population of European descendants in Brazil's Southeast and South regions (IBGE, 2010). However, an important number of missing data regarding race/colour limits the validity and the interpretation of this information should be performed with caution.

We observed that the main conditions or causes of death associated with NCC-related deaths as underlying cause included diseases of the nervous and respiratory systems, corroborating findings from previous studies (Sorvillo et al., 2004; Townes et al., 2004; Santo, 2007; Sorvillo et al., 2007). Consistent with the clinical descriptions and natural history of disease, there was a large number of concurrent conditions directly related to complications of brain involvement, namely hydrocephalus, intracranial hypertension, cerebral oedema, stroke and epilepsy/convulsions (Sorvillo et al., 2004; Townes et al., 2004; Agapejev 2003; Santo, 2007;

Sorvillo et al., 2007; Carabin et al., 2011). The presence of associated causes of death considered terminal conditions, such as respiratory failure, pneumonia, respiratory arrest and sepsis may reflect the severity of the NCC-related complications process leading to death (Santo, 2007). Considering deaths in which NCC was identified as an associated cause, the predominance of HIV/AIDS as underlying cause was similar to findings of a previous mortality study (Santo, 2007). HIV/AIDS can aggravate the condition of NCC patients (Delobel et al., 2004; Santo, 2007), but further studies are necessary to establish the effect of NCC-HIV co-infection in aggravating or deterioration of both diseases (Anand et al., 2014). Stroke, a relatively common but neglected complication of NCC, is caused by inflammatory occlusion of the arteries of the brain (Rocha et al., 2001; Santo, 2007).

The taeniasis/cysticercosis complex is not a compulsory notifiable disease and there is not a specific national control program in Brazil (Takayanagui and Leite, 2001; Agapejev, 2003). Although the Brazilian Ministry of Health recommends the implementation of compulsory notification of taeniasis/cysticercosis complex in endemic areas, only some states (Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais and Mato Grosso do Sul) and the municipality of Ribeirão Preto (São Paulo state) have deployed taeniasis/cysticercosis control programs (Takayanagui et al., 1996; Agapejev, 2003). Consequently, data on incidence and prevalence of NCC remain widely unknown, and disease occurrence is most probably underestimated in Brazil (Agapejev, 2003). The implementation of appropriate surveillance mechanisms and a mandatory reporting system for taeniasis/cysticercosis complex throughout the national territory could provide more accurate epidemiological data on the population prevalence and would allow geographical mapping of the affected areas to improve effectiveness of surveillance and control measures (Takayanagui and Leite, 2001; Agapejev, 2003). Control measures should include free access to preventive chemotherapy, early diagnosis and treatment of taeniasis cases, improved pig husbandry practices, strict meat product inspection, and anthelmintic treatment and vaccination of pigs (WHO, 2002, 2010a; Croker et al., 2012). These specific control actions should be developed along with more general measures, such as improvements of living conditions, access to adequate water and sanitation, improved access to health care and health education (WHO, 2010a; Torres, 2015).

Our study has some limitations. Secondary data may present incomplete and biased information, despite the improved coverage and quality of SIM datasets during the past years (Martins-Melo et al., 2012a,b, 2014a). For example, an increasing trend may be caused partially by increased coverage and improvements of death records of SIM during the study period, as well as by improvement of access to health care services (Martins-Melo et al., 2014b). SIM coverage in 2011 was lowest in Maranhão state (79.1%) in Northeast region and highest in the states of the Southeast and South regions, with 100% coverage (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/a1801b.htm>). Consequently, changes in mortality trends among regions should be interpreted with care. The underlying cause of death may have been encoded as a complication or aggravation associated with NCC (such as cerebral oedema, hydrocephalus and intracranial hypertension). We collected information based on multiple causes of death, rather than only the underlying cause, to reduce this error and to identify all death certificates in which NCC was mentioned in any field. In fact, an additional 32% of cases were identified by using multiple causes of death. However, it still can be assumed that the number of deaths by NCC has been underestimated to some extent. First, about 8% of cysticercosis-related deaths (ICD-10: B69) were recorded as unspecified cysticercosis (ICD-10: B69.9) (156/2007); a certain number of NCC may be included in this group, without being reported adequately. Second, diagnosis of NCC requires confirmation of infection through neuroimaging and serologic testing,

biopsy or autopsy (Sorvillo et al., 2004, 2007). Some fatal NCC cases may thus not have been diagnosed, with consequent miscoding of NCC-related deaths as other conditions (Sorvillo et al., 2004).

Another limitation is related to the use of scan statistics, which has implications on results interpretation. The circular window imposed for scan space-time analysis to identify clusters may include places of low rates or with absence of deaths, if these places are surrounded by places characterized by high mortality rates (Lutambi et al., 2010; Shabani et al., 2010). In addition, the results produced are very sensitive to the parameter setting of the statistical program (Cheung et al., 2013).

Mortality data may be limited to identify specific areas of high transmission and endemicity of NCC, since most deaths may have been a result of infections acquired many years ago, and due to internal migration of infected people, the location of death not necessarily reflects the location of infection (Mendes et al., 2005; Martins-Melo et al., 2015).

## 5. Conclusions

NCC is an important but neglected and preventable cause of death in Brazil. As indicated by the analysis of multiple causes of death, NCC-related deaths may be largely underestimated in the country. Despite the decline of NCC-related mortality, this pattern was not observed in the regions with low rates and with worse socioeconomic conditions, such as the North and Northeast regions. Clusters of municipalities with high mortality rates were found mainly in states and regions considered highly endemic for disease. Specific public health measures including surveillance and control systems and compulsory notification for taeniasis/cysticercosis complex should be implemented throughout the country.

## Acknowledgements

The authors thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil) for granting a PhD Scholarship to FRM. JH is a class 1 research fellow at the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.10.011>.

## References

- Australian Institute of Health Welfare, 2012. Multiple Causes of Death in Australia: An Analysis of All Natural and Selected Chronic Disease Causes of Death 1997–2007. AIHW, Canberra, Available from <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737422603> (accessed 20.10.13.).
- Agapejev, S., 1996. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 38, 207–216.
- Agapejev, S., 2003. [Clinical and epidemiological aspects of neurocysticercosis in Brazil: a critical approach]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 61, 822–828.
- Agapejev, S., 2011. Neurocysticercosis: the enigmatic disease. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 11, 261–284.
- Almeida, S.M., Torres, L.F.B., 2011. Neurocysticercosis-retrospective study of autopsy reports, a 17-year experience. *J. Commun. Health* 36, 698–702.
- Anand, K.S., Wadhiwa, A., Garg, J., Mahajan, R.K., 2014. HIV-associated neurocysticercosis. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care* 14, 120–122.
- Anselin, L., 1995. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr. Anal.* 27, 93–115.
- Assunção, R.M., Barreto, S.M., Guerra, H.L., Sakurai, E., 1998. [Maps of epidemiological rates: a Bayesian approach]. *Cad. Saude Publ.* 14, 713–723.
- Benedeti, M.R., Falavigna, D.L.M., Falavigna-Guilherme, A.L., Araújo, S.M., 2007. [Epidemiological and clinical profile of neurocysticercosis patients assisted by the Hospital Universitário Regional de Maringá, Paraná, Brazil]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 65, 124–129.
- Bhattarai, R., Budke, C., Carabin, H., 2013. The burden of cysticercosis. In: Sibat, H.F. (Ed.), *Novel Aspects on Cysticercosis and Neurocysticercosis*. InTech, Available

- from: <http://www.intechopen.com/books/novel-aspects-on-cysticercosis-and-neurocysticercosis/the-burden-of-cysticercosis> (accessed 15.12.14).
- Brazilian Ministry of Health, 2001. Manual de procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Brazilian Ministry of Health, Brasília.
- Carabin, H., Ndimubanzi, P.C., Budke, C.M., Nguyen, H., Qian, Y., Cowan, L.D., Stoner, J.A., Rainwater, E., Dickey, M., 2011. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1152.
- Carpio, A., 2002. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect. Dis.* 2, 751–762.
- Cavellani, C.L., Faleiros, A.C.G., de Souza Lino, R., dos Reis, M.A., Teixeira, V.P.A., 2007. Cysticercosis in the elderly. *Ann. Diagn. Pathol.* 11, 330–333.
- Cavellani, C.L., Corrêa, R.R.M., Ferraz, M.L.F., Rocha, L.P., Faleiros, A.C.G., Lino Junior, R.S., Reis, M.A., Teixeira, V.P.A., 2012. Influence of gender on cardiac and encephalic inflammation in the elderly with cysticercosis: a case control study. *J. Trop. Med.*, 540858.
- Chagas, M.G.L., D'Oliveira Júnior, A., Tavares-Neto, J., 2003. [Clinical aspects of neurocysticercosis at semi-desert region of Brazilian northeast]. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 61, 398–402.
- Cheung, Y.T.D., Spittal, M.J., Williamson, M.K., Tung, S.J., Pirkis, J., 2013. Application of scan statistics to detect suicide clusters in Australia. *PLoS One* 8, e54168.
- Chimelli, L., Lovalho, A.F., Takayanagui, O.M., 1998. [Neurocysticercosis: contribution of autopsies to consolidation of the compulsory notification in Ribeirão Preto-SP, Brazil]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 56, 577–584.
- Cliff, A.D., Ord, J.K., 1981. *Spatial Processes: Models & Applications*. Pion, London.
- Coral-Almeida, M., Gabriël, S., Abatih, E.N., Praet, N., Benitez, W., Dorny, P., 2015. *Taenia solium* human cysticercosis: a systematic review of sero-epidemiological data from endemic zones around the world. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0003919.
- Coyle, C.M., Mahanty, S., Zunt, J.R., Wallin, M.T., Cantey, P.T., White Jr, A.C., O'Neal, S.E., Serpa, J.A., Southern, P.M., Wilkins, P., 2012. Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1500.
- Crocker, C., Redelings, M., Reporter, R., Sorvilho, F., Mascola, L., Wilkins, P., 2012. The impact of neurocysticercosis in California: a review of hospitalized cases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1480.
- Del Brutto, O.H., 2012a. Neurocysticercosis in Western Europe: a re-emerging disease? *Acta Neurol. Belg.* 112, 335–343.
- Del Brutto, O.H., 2012b. A review of cases of human cysticercosis in Canada. *Can. J. Neurol. Sci.* 39, 319–322.
- Del Brutto, O.H., 2014. Neurocysticercosis. *Neurohospitalist* 4, 205–212.
- Del Brutto, O.H., García, E., Talamas, O., Sotelo, J., 1988. Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. *Arch. Intern. Med.* 148, 544–546.
- Delobel, P., Signate, A., El Guedj, M., Couppie, P., Gueye, M., Smadja, D., Pradinaud, R., 2004. Unusual form of neurocysticercosis associated with HIV infection. *Eur. J. Neurol.* 11, 55–58.
- Fleury, A., Dessein, A., Preux, P.M., Dumas, M., Tapia, G., Larralde, C., Sciutto, E., 2004. Symptomatic human neurocysticercosis. *J. Neurol.* 251, 830–837.
- Flisser, A., Sarti, E., Lightowers, M., Schantz, P., 2003. Neurocysticercosis: regional status, epidemiology, impact and control measures in the Americas. *Acta Trop.* 87, 43–51.
- Flisser, A., Correa, D., 2010. Neurocysticercosis may no longer be a public health problem in Mexico. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, e831.
- Freitas, F.I.D.S., Meza-Lucas, A., Lima, C.B., Costa, W.D., Melo, A., 2005. [Cysticercosis research in epileptic patients dwelling in towns of the western Cariri in the State of Paraíba, Brazil]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 63, 656–660.
- Gonzales, I., Miranda, J.J., Rodriguez, S., Vargas, V., Cjuno, A., Smeeth, L., Gonzalez, A.E., Tsang, V.C., Gilman, R.H., Garcia, H.H., 2015. Seizures, cysticercosis and rural-to-urban migration: the PERU MIGRANT study. *Trop. Med. Int. Health* 20, 546–552.
- Grazziotin, A.L., Fontalvo, M.C., Santos, M.B., Monego, F., Grazziotin, A.L., Kolinski, V.H., Bordignon, R.H., Biondo, A.W., Antoniuk, A., 2010. Epidemiologic pattern of patients with neurocysticercosis diagnosed by computed tomography in Curitiba, Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 68, 269–272.
- Hotez, P.J., Fujiwara, R.T., 2014. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. *Microbes Infect.* 16, 601–606.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE, 2010. Síntese dos Indicadores Sociais 2010. IBGE, Rio de Janeiro. Available from: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao\\_de\\_vida/indicadores\\_minimos/sintese\\_indicadores\\_2010/SIS\\_2010.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao_de_vida/indicadores_minimos/sintese_indicadores_2010/SIS_2010.pdf) (accessed 23.01.15).
- Kim, H.J., Fay, M.P., Feuer, E.J., Midthune, D.N., 2000. Permutation tests for jointpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.* 19, 335–351.
- Kulldorff, M., 1997. A spatial scan statistic. *Commun. Stat. Theory Methods* 26, 1481–1496.
- Lindoso, J.A.L., Lindoso, A.A.B.P., 2009. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 51, 247–253.
- Lino-Junior, R.S., Faleiros, A.C., Vinaud, M.C., Oliveira, F.A., Guimaraes, J.V., Reis, M.A., Teixeira, V.P., 2007. Anatomopathological aspects of neurocysticercosis in autopsied patients. *Arq. Neuropsiquiatr.* 65, 87–91.
- Lutambi, A.M., Alexander, M., Charles, J., Mahutanga, C., Nathan, R., 2010. Under-five Mortality: Spatial-temporal Clusters in Ifakara HDSS in South-Eastern Tanzania. *Glob. Health Action* 3.
- Martins-Melo, F.R., Alencar, C.H., Ramos Jr., A.N., Heukelbach, J., 2012a. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1508.
- Martins-Melo, F.R., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Lange, W., Heukelbach, J., 2012b. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop. Med. Int. Health* 17, 1066–1075.
- Martins-Melo, F.R., da Silveira Lima, M., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2014a. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One* 9, e93770.
- Martins-Melo, F.R., Pinheiro, M.C.C., Ramos, A.N., Alencar, C.H., de Moraes Bezerra, F.S., Heukelbach, J., 2014b. Trends in schistosomiasis-related mortality in Brazil, 2000–2011. *Int. J. Parasitol.* 44, 1055–1062.
- Martins-Melo, F.R., Pinheiro, M.C.C., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Bezerra, F.S.M., Heukelbach, J., 2015. Spatiotemporal patterns of schistosomiasis-related deaths, Brazil, 2000–2011. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1820–1823.
- Mendes, E.C., Silva, S.S., Fonseca, E.A.L.T., Souza, H.R.R., Carvalho, R.W., 2005. [Human neurocysticercosis in Baixada Fluminense, Rio de Janeiro State, Brazil]. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 63, 1058–1062.
- Montemor Netto, M.R., Gasparetto, E.L., Faoro, L.N., Reis Filho, J.S., Toni, G.S.D., Carvalho Neto, A.D., Torres, L.F.B., 2000. [Neurocysticercosis: a clinical and pathological study of 27 necropsied cases]. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 58, 883–889.
- Mwape, K.E., Phiri, I.K., Praet, N., Speybroeck, N., Muma, J.B., Dorny, P., Gabriël, S., 2013. The incidence of human cysticercosis in a rural community of Eastern Zambia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2142.
- Nash, T.E., Mahanty, S., Garcia, H.H., 2013. Neurocysticercosis—more than a neglected disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e1964.
- Pfuetzenreiter, M.R., Avila-Pires, F.D., 1999. [Clinical manifestations in patients with computerized tomography diagnosis of neurocysticercosis]. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 57, 653–658.
- Pfuetzenreiter, M.R., Pires, F.D.A., 2000. [Epidemiology of teniasis/cysticercosis by *Taenia solium* and *Taenia saginata*]. *Cienc. Rural* 30, 541–548.
- Praet, N., Speybroeck, N., Rodriguez-Hidalgo, R., Benitez-Ortiz, W., Berkvens, D., Brandt, J., Saegerman, C., Dorny, P., 2010. Age-related infection and transmission patterns of human cysticercosis. *Int. J. Parasitol.* 40, 85–90.
- Redelings, M.D., Sorvilho, F., Simon, P., 2006. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000–2001. *Epidemiology* 17, 100–103.
- Rocha, M.S., Brucki, S.M., Ferraz, A.C., Piccolo, A.C., 2001. [Cerebrovascular disease and neurocysticercosis]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 59, 778–783.
- Santo, A.H., 2007. Cysticercosis-related mortality in the State of São Paulo, Brazil, 1985–2004: a study using multiple causes of death. *Cad. Saude Publ.* 23, 2917–2927.
- Secka, A., Grimm, F., Marcotty, T., Geysen, D., Niang, A.M., Ngale, V., Boutche, L., Van Marck, E., Geerts, S., 2011. Old focus of cysticercosis in a senegalese village revisited after half a century. *Acta Trop.* 119, 199–202.
- Shabani, J., Lutambi, A.M., Mwakalinga, V., Masanja, H., 2010. Clustering of under-five mortality in Rufiji health and demographic surveillance system in rural Tanzania. *Glob. Health Action* 3.
- Shandera, W.X., White Jr, A.C., Chen, J.C., Diaz, P., Armstrong, R., 1994. Neurocysticercosis in Houston, Texas: a report of 112 cases. *Medicine (Baltimore)* 73, 37–52.
- Sorvilho, F.J., DeGiorgio, C., Waterman, S.H., 2007. Deaths from cysticercosis, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 230–235.
- Sorvilho, F.J., Portigal, L., DeGiorgio, C., Smith, L., Waterman, S.H., Berlin, G.W., Ash, L.R., 2004. Cysticercosis-related deaths, California. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 465–469.
- Takayanagui, O.M., Castro e Silva, A.A., Santiago, R.C., Odashima, N.S., Terra, V.C., Takayanagui, A.M., 1996. [Compulsory notification of cysticercosis in Ribeirão Preto-SP, Brazil]. *Arq. Neuropsiquiatr.* 54, 557–564.
- Takayanagui, O.M., Leite, J.P., 2001. Neurocysticercosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 34, 283–290.
- Townes, J.M., Hoffmann, C.J., Kohn, M.A., 2004. Neurocysticercosis in Oregon, 1995–2000. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 508–510.
- Torres, J.R., 2015. Cysticercosis disease burden in Latin America. In: Franco-Paredes, C., Santos-Preciado, J.I. (Eds.), *Neglected Tropical Diseases-Latin America and the Caribbean*. Springer, Vienna, pp. 225–232.
- Wallin, M.T., Kurtzke, J.F., 2004. Neurocysticercosis in the United States review of an important emerging infection. *Neurology* 63, 1559–1564.
- WHO, 2002. Control of neurocysticercosis: report by the secretariat. In: *Fifty-fifth World Health Assembly; Provisional Agenda Item 13.18*. World Health Organization, Washington, DC, Report no. A55/23.
- WHO, 2010a. *First WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases*. World Health Organization, Geneva.
- WHO, 2010b. *Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision, Version 2010*. World Health Organization, Geneva, Available from: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (accessed 15.10.2013).



# Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>1</sup>, Mauricélia da Silveira Lima<sup>1</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr.<sup>1</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>1</sup>, Jorg Heukelbach<sup>1,2\*</sup>

**1** Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, **2** Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia

## Abstract

**Background:** Visceral leishmaniasis (VL) is a significant public health problem in Brazil and several regions of the world. This study investigated the magnitude, temporal trends and spatial distribution of mortality related to VL in Brazil.

**Methods:** We performed a study based on secondary data obtained from the Brazilian Mortality Information System. We included all deaths in Brazil from 2000 to 2011, in which VL was recorded as cause of death. We present epidemiological characteristics, trend analysis of mortality and case fatality rates by joinpoint regression models, and spatial analysis using municipalities as geographical units of analysis.

**Results:** In the study period, 12,491,280 deaths were recorded in Brazil. VL was mentioned in 3,322 (0.03%) deaths. Average annual age-adjusted mortality rate was 0.15 deaths per 100,000 inhabitants and case fatality rate 8.1%. Highest mortality rates were observed in males (0.19 deaths/100,000 inhabitants), <1 year-olds (1.03 deaths/100,000 inhabitants) and residents in Northeast region (0.30 deaths/100,000 inhabitants). Highest case fatality rates were observed in males (8.8%), ≥ 70 year-olds (43.8%) and residents in South region (17.7%). Mortality and case fatality rates showed a significant increase in Brazil over the period, with different patterns between regions: increasing mortality rates in the North (Annual Percent Change – APC: 9.4%; 95% confidence interval – CI: 5.3 to 13.6), and Southeast (APC: 8.1%; 95% CI: 2.6 to 13.9); and increasing case fatality rates in the Northeast (APC: 4.0%; 95% CI: 0.8 to 7.4). Spatial analysis identified a major cluster of high mortality encompassing a wide geographic range in North and Northeast Brazil.

**Conclusions:** Despite ongoing control strategies, mortality related to VL in Brazil is increasing. Mortality and case fatality vary considerably between regions, and surveillance and control measures should be prioritized in high-risk clusters. Early diagnosis and treatment are fundamental strategies for reducing case fatality of VL in Brazil.

**Citation:** Martins-Melo FR, Lima MdS, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J (2014) Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns. PLoS ONE 9(4): e93770. doi:10.1371/journal.pone.0093770

**Editor:** Henk D. F. H. Schallig, Royal Tropical Institute, Netherlands

**Received:** November 6, 2013; **Accepted:** March 7, 2014; **Published:** April 3, 2014

**Copyright:** © 2014 Martins-Melo et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The authors have no support or funding to report.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: heukelbach@web.de

## Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) or Kala-azar is a Neglected Tropical Disease (NTD) and continues being a significant public health problem in several regions of the world [1]. There are 400,000–500,000 new cases annually worldwide, with 40,000–50,000 deaths [1–3]. VL is endemic in 65 countries (distributed in Asia, Europe, Middle East, Africa and the Americas), and 90% of cases are reported from Bangladesh, India, Brazil, Nepal, Ethiopia and Sudan [1]. In Latin America, VL is caused by *Leishmania infantum* (*Leishmania chagasi*) [4,5]. The vectors are sandflies of genus *Lutzomyia* (*L. longipalpis* as main species) [4]. The domestic dog (*Canis familiaris*) is the main reservoir of the parasite in urban areas [4–6]. VL is present in 12 Latin American countries, with 90% of all cases reported in Brazil [7,8].

In Brazil, there have been important changes in disease transmission patterns [9,10]. Originally, VL was characterized as an endemic disease of rural areas and focal occurrence, mainly in the Northeast region of the country [9,11]. Since the 1980s, the geographical distribution of VL has expanded with increasing urbanization, and the disease has spread to all regions of the country, with continuing expansion to non-endemic areas [6,10–13]. Currently, the disease is distributed in 21 of the 27 Brazilian states, with about 3,500 annual cases [10].

VL is a potentially fatal disease if not diagnosed and treated precociously [3,6,10,14,15]. Despite the wide geographical distribution and high case fatality of VL in Brazil, there are only a limited number of systematic population-based studies investigating the dynamics of mortality related to VL [14–16]. The Visceral Leishmaniasis Control and Surveillance Program (VLCSP) in Brazil is based on reducing the morbidity and case fatality through

the early diagnosis and treatment of human cases, vector control, elimination of reservoirs, and health education [4,10]. Thus, knowledge of the magnitude of mortality and case fatality by VL in Brazil is essential to subsidize planning processes, monitoring and evaluation of the impact of interventions and the effectiveness of measures to VL control. In this study, we analyzed the magnitude, temporal trends and spatial distribution of mortality related to VL in Brazil, from 2000 to 2011.

## Methods

### Study Area

Brazil, located in South America, has a total territory of 8.5 million km<sup>2</sup> and an estimated population of 201 million (2013). It is divided into five geographic regions (South, Southeast, Central-West, North and Northeast), 27 Federative Units (26 states and one Federal District) and 5,570 municipalities (Figure 1) (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE*; <http://www.ibge.gov.br>).

### Study Design and Population

We performed a study of time series and spatial analysis, based on secondary data of deaths related to VL in Brazil, from 2000 to 2011 (mortality database compiled and available until 2011). We analyzed epidemiological characteristics, temporal trends and spatial patterns of mortality related to VL in Brazil, with identification of high-risk areas.

### Data Sources

Mortality data were obtained from the Mortality Information System (*Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM*) of the Brazilian Ministry of Health. *SIM* data are based on death certificates, consisting of standardized forms to be filled out by the physicians in charge. Death certificates contain demographic data (sex, age, education, race, marital status, date of death, place of residence and occurrence of death) and clinical information (causes of death). *SIM* data are public domain and freely available at the website of the Informatics Department of the Unified Health System (*Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS*, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defiohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). We processed a total of 324 mortality data sets, with about 12.5 million entries. The process of downloading data sets and data processing of *SIM* database has been described in detail previously [17,18].

We included all deaths in Brazil between 2000 and 2011, in which VL was mentioned at any position on the death certificate, either as underlying or as associated cause of death (multiple causes of death). VL as a cause of death corresponded to subcategory B55.0 (included within the category Leishmaniasis – B55) of the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [19].

Population data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE*, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defiohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>), based on the National Population Census (2000 and 2010) and population estimates for inter-census years (2001–2009 and 2011). VL cases data were obtained from the nationwide Reportable Disease Information System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN*, <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>) and epidemiological reports of the Brazilian Ministry of Health [20].

## Statistical Analysis

We described available characteristics of the study population: sex, age, region and state of residence, race/color, marital status, residence and occurrence in state capital, educational level and causes of death (underlying or associated). Descriptive statistics included the calculation of mean and standard deviation (SD) for continuous variables and of absolute numbers and proportions (with their respective 95% confidence interval [95% CI]) for categorical variables.

Crude and age-standardized mortality rates stratified by sex, age group and place of residence (macro-regions, states and municipalities) were calculated by dividing the number of deaths in each calendar year by the population, expressed per 100,000. Age-adjusted mortality rates were calculated by direct method, using the 2010 Brazilian population as standard. Age categories employed in calculation of age-specific mortality rates were: <1 years, 0 to 14 years, 15 to 29 years, 30 to 39 years, 40 to 49 years, 50 to 59 years, 60 to 69 years and ≥70 years. We estimated case fatality rates by region of residence (2000–2011), sex and age group (2001–2011), by dividing the number of deaths due to VL by the total number of notified VL cases, multiplied by 100.

Analysis of time trends was performed using joinpoint regression model over the 12-year period [21]. Time trends were calculated using age-standardized rates (sex and Brazil's five geographic regions), age-specific rates and case fatality rates (Brazil's five geographic regions) as the dependent variables and the year of occurrence as the independent variable. The objective of this analysis was to identify a significant change in the linear slope of the trend (on a log-scale) during the study period [21]. The best fitting points (the joinpoints) were chosen at which the rate changes significantly (increase or decrease). The analysis started with the minimum number of joinpoints (e.g., 0 joinpoints; which a straight line) and tested whether one or more joinpoints (in our analysis up to 3) are significant and must be added to the model. Each significant joinpoint that indicated a change in the slope (if any) was retained in the final model. To describe linear trends by period, the estimated annual percent change (APC) was computed for each of these trends by fitting a regression line to the natural logarithm of the rates using calendar year as a regressor variable. To simplify the trend comparison for these indicators where more than one slope was identified, we also calculated the average annual percent change (AAPC) over the entire period (when available), based on an underlying joinpoint model. This was estimated as the geometric-weighted average of the APC, with the weights equal to the length of each time interval segment [21,22]. An increase in indicators was considered to have occurred when the trend was toward growth and the minimum value of the confidence interval was bigger than 0 (zero). Conversely, a reduction was considered to have occurred when there was a decline in the trend and the maximum value of the confidence interval below 0 (zero). Regardless of the trends, stability was defined when the confidence interval included zero.

Lastly, we analyzed the spatial distribution patterns of mortality related to VL in Brazil using municipalities of residence ( $n = 5,565$ ; territorial division of 2010) as the geographical units of analysis. Spatial analysis methods and Geographic Information System (GIS) tools were used to evaluate the geographic distribution and spatial dependence of mortality rates related to VL in Brazil. Two strategies were applied as a basis for the construction of spatial distribution maps of deaths related to VL. To correct random fluctuations and provide greater stability in mortality rates mainly in small municipalities and small populations, first, crude mortality rates were estimated as four-year means (2000–2003, 2004–2007 and 2008–2011), and for the total period (2000–2011). Then, the



**Figure 1. Brazil with its regions and 27 Federative Units.**  
doi:10.1371/journal.pone.0093770.g001

mortality rates were adjusted (smoothed rates) by the Local Empirical Bayesian method [23].

After descriptive spatial analysis, we evaluated the presence of global spatial dependence using Global Moran's I index on smoothed mortality rates [24]. Moran's I index ranges from  $-1$  to  $+1$ : values close to zero indicate spatial randomness; positive values indicate positive spatial autocorrelation; and negative values indicate negative spatial autocorrelation [24]. Then, we evaluated the existence of local autocorrelation (Local Index of Spatial Association – LISA) by means of Local Moran's index [25]. To identify critical or transition areas, we used the Moran Scatterplot Map, based on Local Moran's Index, to compare the value of each the municipality with neighboring municipalities, and to display spatial dependence, as well as the identification of spatial patterns [25]. The quadrants generated in this technique are interpreted as follows: Q1 – High/High (positive values, positive means) and Q2 – Low/Low (negative values, negative means), indicating points of positive spatial association or similar to neighbours, i.e., representing municipalities with high and low mortality rates surrounded by municipalities with high and low mortality rates, respectively; Q3 – High/Low (positive values, negative means) and Q4 – Low/High (negative values, negative means), indicating points of negative spatial association, i.e., municipalities with low and high mortality rates surrounded by municipalities with high and low mortality rates, respectively. The first two categories represent concordance areas and the last two transition areas [25]. For spatial representation of the Moran Scatterplot Map, Moran Maps were used considering municipalities with statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). High risk areas (hot-spots) for mortality caused by VL were considered when formed by municipalities covered by class Q1 (High/High) of the Moran Map.

Data analysis was performed using Stata software version 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Joinpoint regression analyses were carried out using Joinpoint Regression Program version 4.0.4 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA). ArcGIS software version 9.3 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA), and TerraView software version 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE, São José dos Campos, SP, Brazil) were used for input, processing, analysis and presentation of cartographic data, calculation of global and local spatial autocorrelation indicators, and construction of thematic maps.

### Ethics Statement

This study is based on secondary data, and all presented information is public domain. No variables allowed identification of individuals. Thus, approval of the study by an Ethical Review Board was not necessary.

### Results

Between 2000 and 2011, a total of 12,491,280 deaths were recorded in Brazil. VL was mentioned in 3,322 (0.03%) of these, with 2,727 (82.1%) as an underlying cause and 595 (17.9%) as an associated cause. The average number of deaths related to VL was 277 per year, ranging from 198 in 2001 to 350 in 2009. In the same period, 41,015 new VL cases were notified (average annual incidence rate of 1.84 cases/100,000 inhabitants). Average annual age-adjusted mortality rate in the period was 0.15 deaths per 100,000 inhabitants (95% CI: 0.13–0.16) and case fatality rate 8.1% (95% CI: 7.8–8.4). The relative increase of indicators after inclusion of associated causes of death was 25% (0.15 vs. 0.12 deaths/100,000 inhabitants as underlying cause) and 22.7% (8.1% vs. 6.6% as underlying cause), respectively.

### Epidemiological Characteristics

Predominating characteristics were: male gender (63.4%), brown color/race (61.9%), age  $< 15$  years (37.0%; mean: 30.3; median: 29.1; SD  $\pm 26.0$ ) and residents in the Northeast region (56.0%) (Table 1). From all states in Brazil, Minas Gerais had the largest proportion of cases (15.3%). Despite the majority residing in municipalities of the rural hinterland (78.5%), the place of occurrence of deaths was mostly in hospitals (95.4%) and in Brazilian state capitals (59.7%) (Table 1).

The highest average annual mortality rates were observed in males (0.19 deaths/100,000 males) and residents in the Northeast (0.30 deaths/100,000 inhabitants) region, while the highest case fatality rates were found in males (8.8%) and residents in the South (17.8%) region (Table 2). The states of Tocantins (1.28 deaths/100,000 inhabitants), Mato Grosso do Sul (0.74 deaths/100,000 inhabitants) and Piauí (0.67 deaths/100,000 inhabitants) had the highest average annual mortality rates, while the states of Amazonas (54.5%), Rondônia (28.6%) and Rio Grande do Sul (28.6%) had the highest case fatality rates. Highest age-specific mortality rates are found in the extreme age groups, especially in  $< 1$  year-olds (1.03 deaths/100,000 inhabitants) and  $\geq 70$  year-olds (0.36 deaths/100,000 inhabitants). Highest case fatality rates were found in the older age groups, mainly in  $\geq 70$  year-olds (43.8%) and 60–69 year-olds (23.3%) (Table 2).

### Temporal Trends of Mortality Indicators

Age-adjusted mortality rates presented significant increasing trend at national level (APC: 3.3%; 95% CI: 1.7 to 5.0) over the entire period, with different patterns between regions (Figure 2; Table 3). There was a significant increase of mortality rates in the North (APC: 9.4%; 95% CI: 5.3 to 13.6) and Southeast (APC: 8.1%; 95% CI: 2.6 to 13.9) regions. The mortality rates in Northeast region decreased not significantly during 2000–2002 (APC:  $-14.3\%$ ; 95% CI:  $-28.6$  to 2.9), with posterior significant increase during 2002–2011 (APC: 2.0%; 95% CI: 0.3 to 3.7). The mortality rates in the Central-West region remained stable over time (APC: 3.8%; 95% CI:  $-0.7$  to 8.6) (Figure 2; Table 3). Both males (APC: 3.9%; 95% CI: 2.0 to 5.9) and females (APC: 2.3%; 95% CI: 0.4 to 4.3) showed significant increase mortality over the period (Table 3). Age-specific mortality rates ranged among age groups, with significant increase trends in the age group of 40–50 years (APC: 8.0%; 95% CI: 2.6 to 13.7), 50–59 years (APC: 7.2%; 95% CI: 3.3 to 11.2) and  $\geq 70$  years (APC: 9.2%; 95% CI: 5.7 to 12.9). The other age groups remained stable (Table 3).

Similar to mortality rates, case fatality rates in Brazil increased significantly (APC: 3.4%; 95% CI: 1.0 to 5.8) over time (Figure 3; Table 3). The Northeast (APC: 4.2%; 95% CI: 0.7–7.8) region presented significant increase, while the North (APC: 1.9%; 95% CI:  $-1.2$  to 5.1), Southeast (APC: 3.5%; 95% CI:  $-0.1$  to 7.3) and Central-West (APC:  $-0.1\%$ ; 95% CI:  $-4.7$  to 4.3) regions remained stable (Figure 3; Table 3).

### Spatial Patterns of Mortality Related to VL

In the period, 18.1% (1,010/5,565) of the Brazilian municipalities in 25 of 27 states reported at least one death related to VL. Figures 4 and 5 present the spatial distribution of the average annual crude and smoothed mortality rates, respectively. The Bayesian method generated more stable corrected mortality rates (Figure 5). Average annual crude rate reached a maximum of 9.5 deaths per 100,000 inhabitants, while the maximum of the smoothed indicator was 3.6 deaths per 100,000 inhabitants. In general, the thematic maps show the presence of municipalities and/or clusters of municipalities with high mortality rates related to VL ( $> 0.5$  deaths per 100,000 inhabitants) in states of North,

**Table 1.** Epidemiologic characteristics of deaths related to VL in Brazil, 2000–2011 (n = 3,322).

Characteristic	n	%	95% CI
<b>Sex</b>			
Male	2,107	63.4	61.8–65.1
Female	1,215	36.6	34.9–38.2
<b>Age group (years)<sup>a</sup></b>			
<1	434	13.1	12.0–14.3
1–14	793	23.9	22.5–25.4
15–29	460	13.9	12.7–15.1
30–39	402	12.1	11.0–13.3
40–49	369	11.1	10.1–12.3
50–59	327	9.9	8.9–10.9
60–69	233	7.0	6.2–8.0
≥70	294	8.9	7.9–9.9
<b>Race/color<sup>b</sup></b>			
Brown/Mixed	1,794	61.9	59.4–63.2
White/Caucasian	706	24.4	23.2–26.6
Black/Afro-descendant	350	12.1	10.8–13.4
Indigenous	30	1.0	0.7–1.5
Yellow/Asian-descendant	19	0.7	0.4–1.1
<b>Education level (years)<sup>c</sup></b>			
None	581	33.5	31.3–35.8
1–3	484	27.9	25.6–30.1
4–7	436	25.1	23.1–27.2
8–11	180	10.4	8.9–11.9
≥12	53	3.1	2.3–4.0
<b>Marital status<sup>d</sup></b>			
Single	1,349	58.8	56.8–60.1
Married	692	30.2	28.3–32.1
Widow	156	6.8	5.8–7.9
Divorced/Separated	72	3.1	2.5–3.9
Stable union	24	1.0	0.7–1.6
<b>Region of residence</b>			
Northeast	1,860	56.0	54.3–57.7
Southeast	703	21.2	19.8–22.6
North	419	12.6	11.5–13.8
Central-West	332	10.0	9.0–11.1
South	08	0.2	0.1–0.5
<b>Federal Unit/State of residence (region)</b>			
Minas Gerais (Southeast)	507	15.3	14.1–16.5
Maranhão (Northeast)	466	14.0	12.9–15.2
Ceará (Northeast)	417	12.5	11.4–13.7
Bahia (Northeast)	339	10.2	9.2–11.3
Piauí (Northeast)	244	7.3	6.5–8.3
Mato Grosso do Sul (Central-West)	202	6.1	5.3–6.9
Tocantins (North)	202	6.1	5.3–6.9
Pará (North)	199	6.0	5.2–6.9
São Paulo (Southeast)	185	5.6	4.8–6.4
Pernambuco (Northeast)	154	4.6	3.9–5.4
Others states <sup>e</sup>	407	12.3	11.2–13.4
<b>Place of occurrence<sup>f</sup></b>			
Hospital	3,145	95.4	94.7–96.1

Table 1. Cont.

Characteristic	n	%	95% CI
Residence	111	3.4	2.8–4.0
Other healthcare facilities	20	0.6	0.4–0.9
Public areas	19	0.5	0.3–0.9
<b>Residence in state capital</b>			
Yes	715	21.5	20.1–23.0
No	2,607	78.5	77.0–79.9
<b>Occurrence in state capital</b>			
Yes	1,984	59.7	58.0–61.4
No	1,338	40.3	38.6–42.0

<sup>a</sup>Data not available in all cases (age group: 10, race/color: 423, education level: 1,588, marital status: 1,029, and place of occurrence: 9).

<sup>b</sup>Roraima, Amazonas, Roraima, Amapá, Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso, Goiás, and Distrito Federal.

95% CI: 95% confidence intervals.

doi:10.1371/journal.pone.0093770.t001

Northeast, Southeast and Central-West regions. The largest concentration was found in the Northeast, covering areas in all nine states of this region (Figures 4–5). There were also areas with high mortality rates encompassing most of Tocantins and Mato Grosso do Sul states, central-north and west regions of Minas Gerais state, west region of São Paulo state, east and north regions of Goiás state and northeast region of Pará and Roraima states (Figures 4–5).

Global Moran's I index for the sub-periods and entire period showed significant positive values ranging from 0.17–0.25 ( $p < 0.01$ ), evidencing the existence of spatial dependence among mortality rates of the municipalities with similar patterns. Figure 6 presents the clusters of municipalities, identified according to Local Moran's index for smoothed mortality rates and visualized through Moran Map. A major cluster of municipalities with high mortality rates (High/High) was identified, encompassing a

**Table 2.** Average annual number of deaths and cases, age-adjusted and age-specific mortality rates (per 100,000 inhabitants), and case fatality rates related to VL in Brazil, 2000–2011.

Variables	VL deaths (average annual/range) <sup>a</sup>	VL cases (average annual/range) <sup>a,b</sup>	Mortality rate (per 100,000 inhabitants) <sup>c,d</sup>	Incidence rate (per 100,000 inhabitants) <sup>b,c</sup>	Case fatality rate (%) <sup>d</sup>
<b>Sex</b>					
Male	176 (116–225)	2,012 (1,485–2,344)	0.19	2.19	8.82
Female	101 (78–125)	1,273 (956–1,469)	0.10	1.34	7.92
<b>Age group (years)</b>					
<1	36 (26–45)	325 (192–407)	1.03	9.16	9.47
1–14	66 (46–91)	1,617 (1,271–1,905)	0.13	3.12	3.95
15–39	72 (50–95)	826 (654–1,008)	0.07	1.02	8.64
40–59	58 (26–91)	370 (178–582)	0.15	1.06	16.46
60–69	19 (8–31)	87 (44–140)	0.22	0.98	23.28
≥70	24 (12–45)	58 (26–114)	0.36	0.85	43.79
<b>Region of residence</b>					
North	35 (15–52)	595 (299–866)	0.24	4.00	5.67
Northeast	155 (134–167)	1,960 (1,463–4,029)	0.30	3.82	7.91
Southeast	59 (21–98)	601 (240–782)	0.08	0.76	9.75
South	1 (0–2)	4 (0–10)	<0.01	0.01	17.77
Central-West	28 (15–40)	258 (123–354)	0.26	1.96	10.40
Brazil	277 (198–350)	3,418 (2,448–4,858)	0.15	1.84	8.10

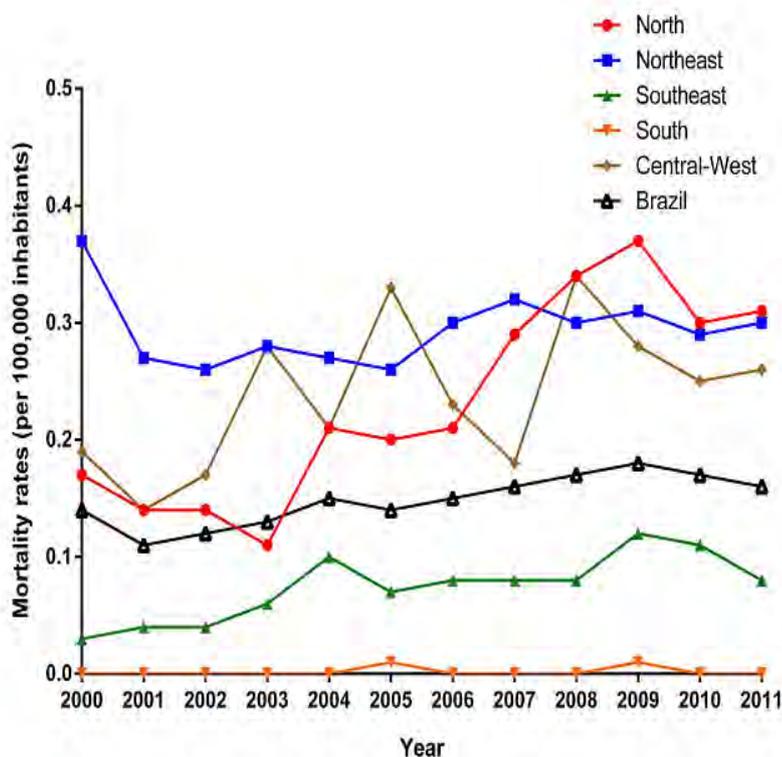
<sup>a</sup>Average annual number of deaths and cases. Range: Annual variation in the number of deaths and cases - minimum and maximum value in the period.

<sup>b</sup>VL cases data for sex and age available for period 2001–2011.

<sup>c</sup>Average annual incidence or mortality rates, calculated using the average number of cases or deaths due to VL as a numerator and population size in the middle of period as a denominator.

<sup>d</sup>Age-standardized (Brazilian Census 2010 population) and age-specific mortality rates.

doi:10.1371/journal.pone.0093770.t002



**Figure 2. Trends of age-adjusted mortality rates (per 100,000 inhabitants) related to VL in Brazil and regions, 2000–2011.**  
doi:10.1371/journal.pone.0093770.g002

geographic range covering east of Pará state, most of the states of the Northeast region, Tocantins state, north of Goiás state and northwest of Minas Gerais state (Figure 6). There was another high risk clusters covering almost the entire of Mato Grosso do Sul state and the south region of Mato Grosso state (Figure 6). Clusters of municipalities with low mortality rates (Low/Low) were located encompassing almost the entire South region, in large part of Southeast region, well as areas with isolated municipalities in the Central-West and North regions (Figure 6).

## Discussion

The present national population-based study provides a comprehensive overview of mortality related to VL in Brazil. Mortality indicators presented an increase at national level, with different patterns among regions, sex and age groups. Higher mortality rates were concentrated in the youngest and eldest (<1 and  $\geq 70$  year-olds) and residents in endemic areas. We further identified high mortality risk clusters. The use of multiple causes of death increased mortality indicators considerably, evidencing underestimation of deaths in most mortality studies using underlying causes of death as a basis for calculation [18,26–28].

The highest relative frequency of deaths related to VL was observed in male children, confirming the pattern of higher occurrence of VL in this population in Brazil [6]. The higher male susceptibility is still a matter of debate, and may be caused by socioeconomic, environmental and behavioral factors [16,29]. In Brazil, the highest number of cases and deaths reported in child populations [6,10,29,30] can be explained by more frequent contact with reservoir animals and vectors as compared to adults,

higher rates of nutritional deficiency, and an immune status in formation, leading to reduced specific immunity [29,30]. Highest case fatality rates were observed in advanced age and was highest in subjects >70 years of age. This draws attention to the frequent comorbidities such as cardiovascular diseases in this age group, which increase the risk of death due to VL [14–16,31,32]. Furthermore, the predominance of mortality in colored people may confirm the strong social nature of VL and its status of an important NTD in Brazil [33].

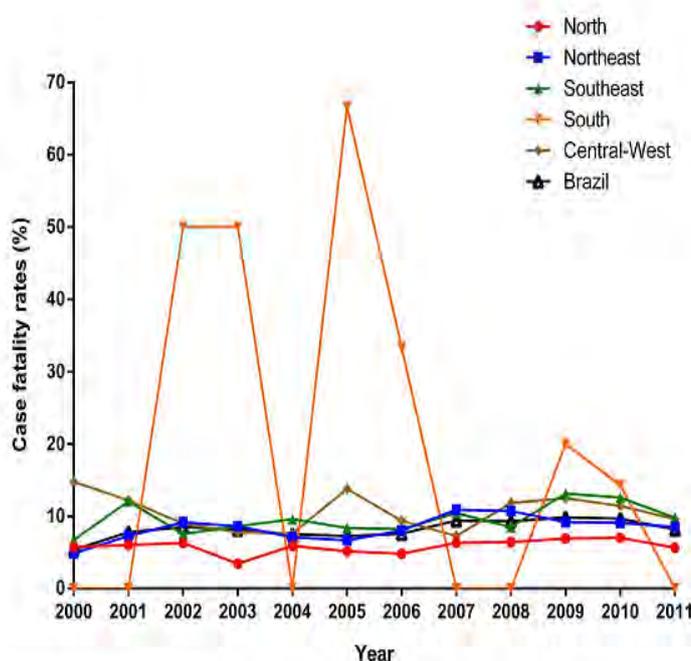
The Northeast region (main endemic region) presented the highest mortality rates and risk of death of approximately twice of the national average. The high number of cases and deaths in this region reflects environmental and social vulnerability favoring spread of the disease [6]. However, the sharp increase of the number of cases and deaths in other Brazilian regions reflects geographic expansion and urbanization process in recent decades [6,13]. Factors related to changes in the occurrence of geographic patterns as result of intense migration of rural populations to the periphery of medium and large cities, poor, precarious housing, uncontrolled deforestation and an increasing number of infected dogs contributed to the expansion of the VL and increased case fatality rates [13,14,34].

On the other hand, the South region, which is considered a non-endemic area, showed the highest case fatality rates. As absolute numbers were low in this region, the rates differed from one year to another. The high case fatality rates in some regions, especially in non-endemic areas, associated with increasing trend in Brazil, can be explained by the introduction of VL into new geographic areas, accessibility to health care services, delay of

Table 3. Jointpoint regression analysis of mortality indicators related to VL in Brazil, 2000–2011.

Indicator/Variable	Trend 1			Trend 2			Trend 3			Entire period		
	Period	APC	95% CI	Period	APC	95% CI	Period	APC	95% CI	Period	APC	95% CI
<b>Mortality rates</b>												
<b>Sex</b>												
Male	2000–2011	3.9*	2.0 to 5.9								3.9*	2.0 to 5.9
Female	2000–2011	2.3*	0.4 to 4.3								2.3*	0.4 to 4.3
<b>Age group (years)</b>												
<1	2000–2011	0.3	-3.1 to 3.9								0.3	-3.1 to 3.9
1–14	2000–2011	-1.7	-4.7 to 1.4								-1.7	-4.7 to 1.4
15–29	2000–2002	-17.9	-41.4 to 17.1	2002–2009	5.8	-0.3 to 12.3	2009–2011	-13.0	-39.0 to 24.1		-2.3	-8.8 to 4.7
30–39	2000–2011	3.2	-0.4 to 6.9								3.2	-0.4 to 6.9
40–49	2000–2011	8.0*	2.6 to 13.7								8.0*	2.6 to 13.7
50–59	2000–2011	7.2*	3.3 to 11.2								7.2*	3.3 to 11.2
60–69	2000–2011	5.2	-0.1 to 10.7								5.2	-0.1 to 10.7
≥70	2000–2011	9.2*	5.7 to 12.9								9.2*	5.7 to 12.9
<b>Region of residence</b>												
Brazil	2000–2011	3.3*	1.7 to 5.0								3.3*	1.7 to 5.0
North	2000–2011	9.4*	5.3 to 13.6								9.4*	5.3 to 13.6
Northeast	2000–2002	-14.3	-28.6 to 2.9	2002–2011	2.0*	0.3 to 3.7					-1.2	-4.1 to 1.8
Southeast	2000–2011	8.1*	2.6 to 13.9								8.1*	2.6 to 13.9
South	2000–2011	NC									NC	
Central-West	2000–2011	3.8	-0.7 to 8.6								3.8	-0.7 to 8.6
<b>Case fatality rate</b>												
<b>Region of residence</b>												
Brazil	2000–2011	3.4*	1.0 to 5.8								3.4*	1.0 to 5.8
North	2000–2011	1.9	-1.2 to 5.1								1.9	-1.2 to 5.1
Northeast	2000–2011	4.2*	0.7 to 7.8								4.2*	0.7 to 7.8
Southeast	2000–2011	3.5	-0.1 to 7.3								3.5	-0.1 to 7.3
South	2000–2011	NC									NC	
Central-West	2000–2011	-0.3	-4.7 to 4.3								-0.3	-4.7 to 4.3

APC, annual percent change; AARC, average annual percent change; 95% CI, 95% confidence intervals.  
 NC, Not calculated - Estimated APC analysis could not be performed when an observation contained a zero mortality or case fatality rate.  
 \*Significantly different from 0 ( $p < 0.05$ ).  
 doi:10.1371/journal.pone.0093770.t003



**Figure 3. Trends of case fatality rates related to VL in Brazil and regions, 2000–2011.**  
doi:10.1371/journal.pone.0093770.g003

diagnosis, timely treatment, clinical management of patients, drug toxicity, comorbidities and host factors (extremes of age, malnutrition and immunosuppression) [3,14,15,32]. It has been shown that the recent introduction of VL into non-endemic areas caused an initial increase of case fatality, probably due to incorrect and/or late diagnosis and medical staff not experienced with this condition [14,30]. In endemic areas, increased levels of mortality may be a result of occurrence of VL in vulnerable populations, such as those infected with human immunodeficiency virus (HIV) [3,14]. In fact, VL-HIV/AIDS co-infection is an emerging problem that requires urgent attention in Brazil [15,35,36]. Recent changes in the epidemiological profiles of HIV/AIDS and VL, such as the ruralization of HIV and urbanization of VL, indicate more and more geographical overlapping of the transmission areas [35,36]. HIV serologic tests for patients with VL are of crucial importance, aiming at early diagnosis of co-infection and the reduction of case fatality [35,37].

The identification of high-risk areas through combination of different spatial analysis techniques may help to define priority areas for specific interventions [38,39,40,41]. As spatial distribution of VL in Brazil is heterogeneous, targeted interventions tend to be the most effective control measures [39]. High mortality clusters were identified encompassing areas in all states of the Northeast region, Pará and Tocantins in the North region, several states in the Central-West and Minas Gerais in the Southeast region. We observed a geographical overlap of clusters of municipalities with high mortality rates in endemic areas with active transmission of the disease, according to risk stratification performed by the Brazilian Ministry of Health [42]. Priority to surveillance and control measures is given to municipalities with moderate and intense VL transmission [10,42]. The VLCSF is in effect since 1985 [2], with control strategies based on detection and treatment of human cases, control of domestic reservoirs and vector control

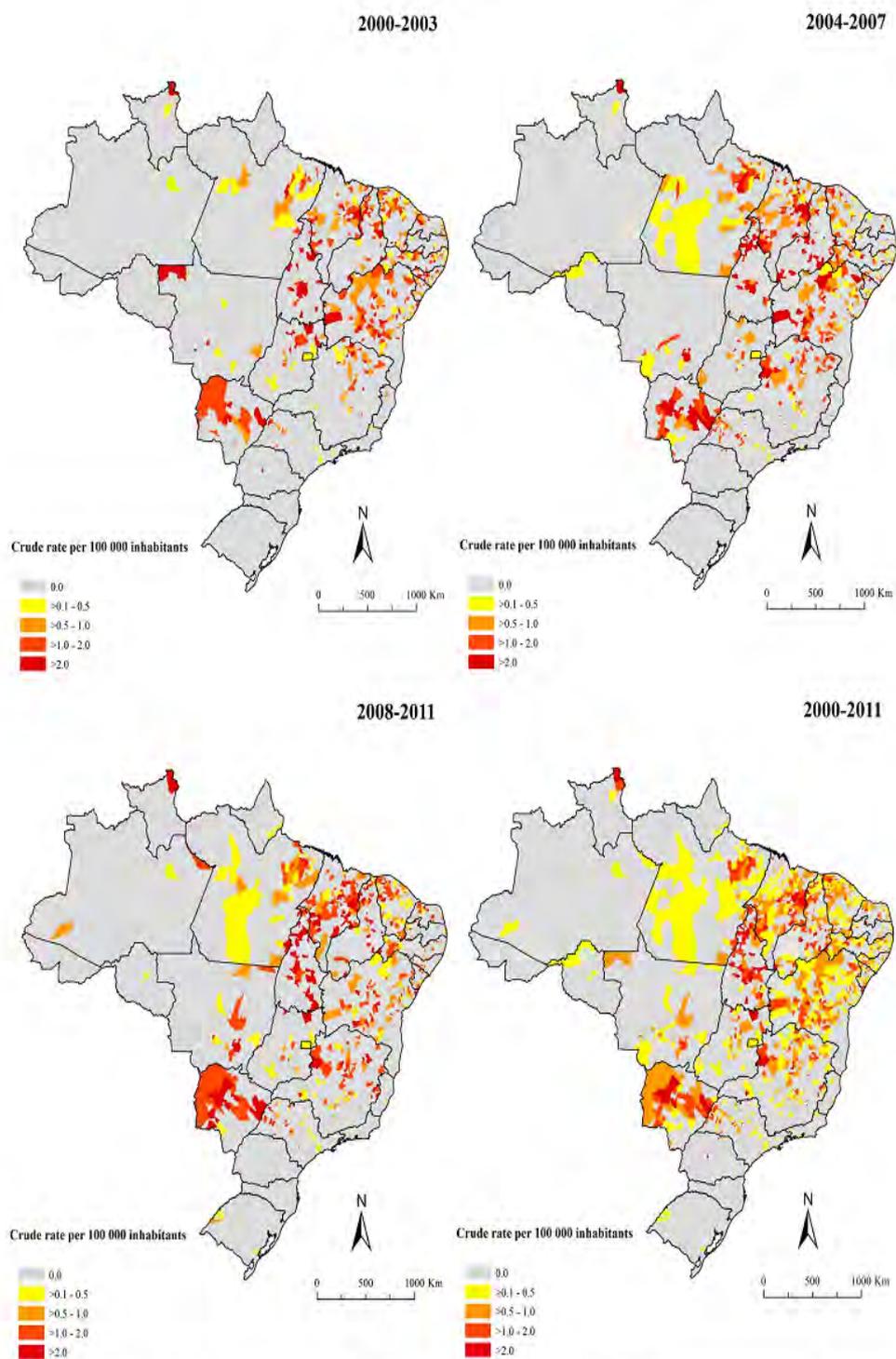
[4,43]. However, after years of investment, neither incidence nor mortality rates have been reduced significantly and measures did not reduce disease transmission [6,13,43,44].

The wide geographical spread of VL in Brazil is reflected by the emergence of new foci and persistence of old areas of disease occurrence [12,38]. This may explain why effectiveness of current control measures is suboptimal, to control VL in endemic areas, and to prevent activation or reactivation of foci in areas considered non-endemic [11,43]. In addition, the domestic dog is a main reservoir, and while accompanying humans in their internal movements through new territories, contributes to disseminate the infection [45]. The emergence of human cases is usually preceded by canine cases [6,16]. Canine VL is widespread, with up to 20% of dogs infected in localities of high endemicity [44]. Effectiveness of euthanasia of infected dogs for the control of VL transmission is a subject of intense debate [6,43,44].

Another factor hampering control is the characteristic of vector *L. longipalpis* to easily adapt to peridomestic areas (such as gardens, parks, and yards) and different temperatures. The vector can be found inside of homes and domestic animal shelters [6,39,46]. The geographical distribution of *L. longipalpis* is widespread in Brazil and seems to be expanding [10,13]. The introduction and spread of VL in capital cities configures an epidemiological reality different from that previously known, requiring a new evidence-based approach for the surveillance and control [6,13].

Health care and drugs for VL are provided free of charge by a network of public services in Brazil [2,10,43]. Although the disease has been known for a long time, the therapeutic arsenal for treatment of leishmaniasis is limited in all endemic countries [47]. The VLCSF has three drugs options available (pentavalent antimonial [first choice], amphotericin B deoxycholate and liposomal amphotericin B) [6,31,47]. In addition, these medications are administered through parenteral route, and adverse

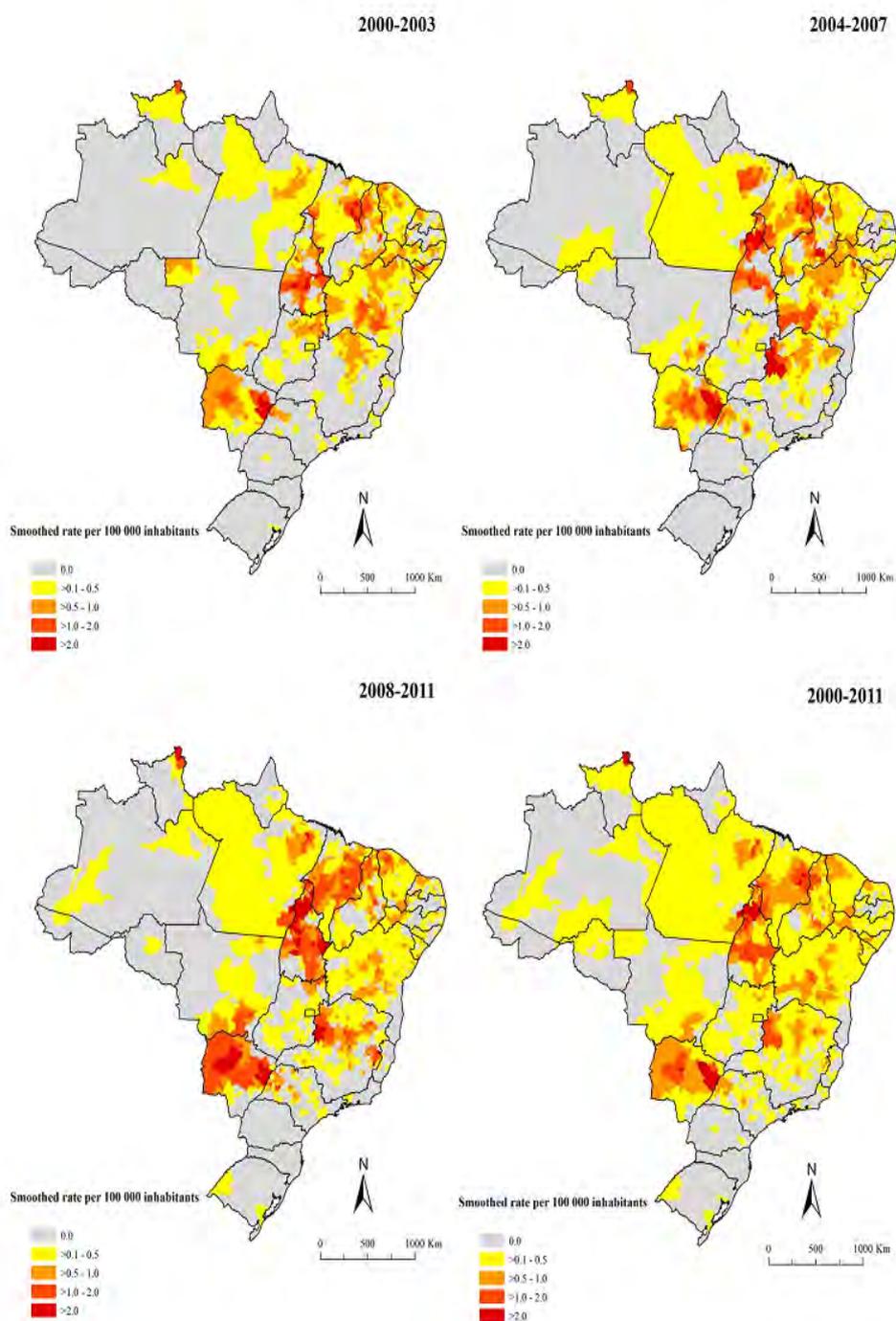
## Mortality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil



**Figure 4. Spatial distribution of average annual mortality rates related to VL (per 100,000 inhabitants) based on multiple causes of death by municipalities of residence, Brazil, 2000-2011.**

doi:10.1371/journal.pone.0093770.g004

## Mortality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil

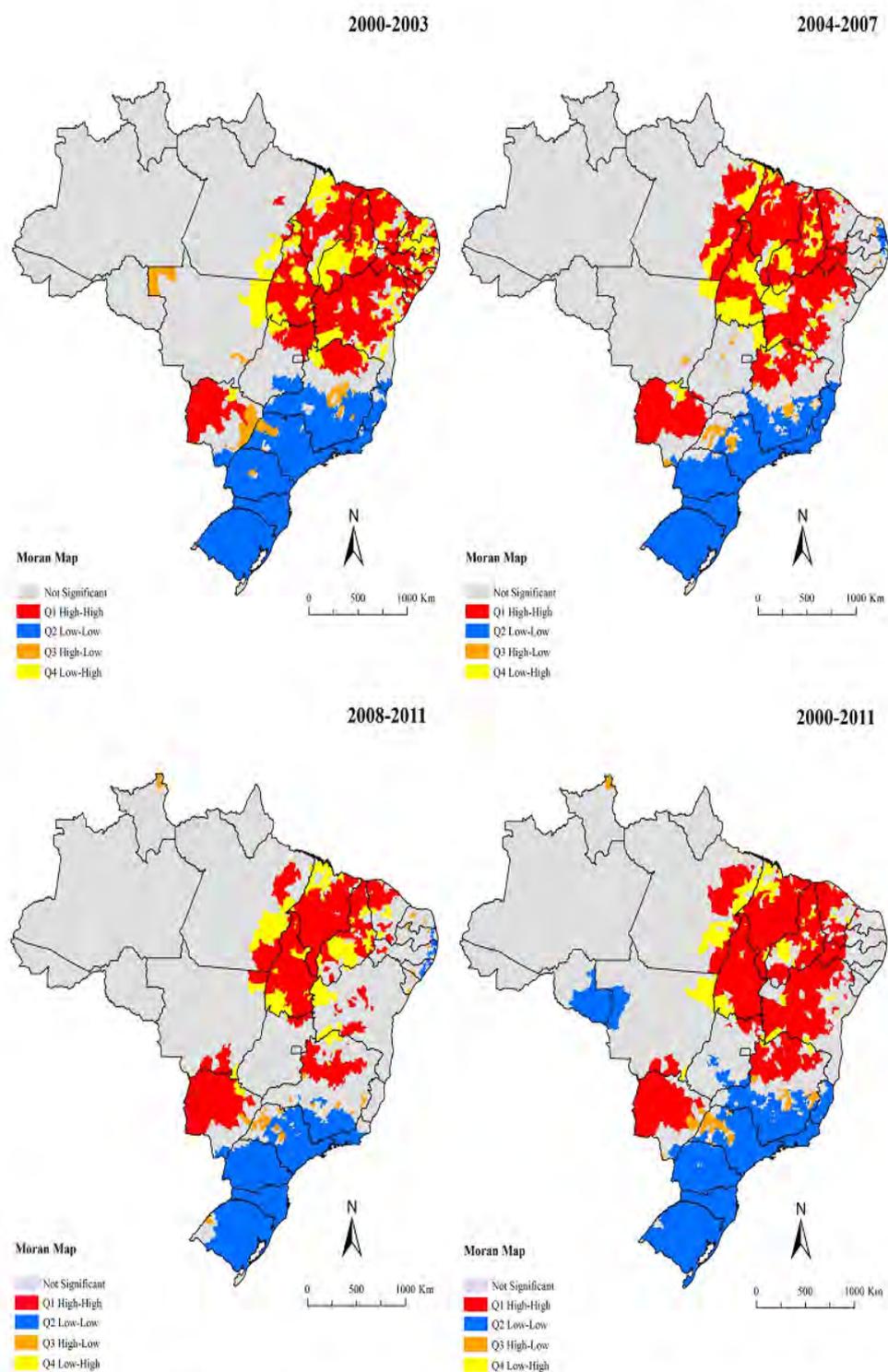


**Figure 5. Spatial distribution of average annual mortality rates (per 100,000 inhabitants) related to VL after smoothing by Bayesian Local Empirical method by municipalities of residence, Brazil, 2000–2011.**  
doi:10.1371/journal.pone.0093770.g005

events are common and may cause kidney damage, pancreatitis and cardiac lesions. Increasing drug resistance has also been observed [47].

Consequently, there are still many challenges for the control of mortality and reduction of case fatality related to VL in Brazil [13]. Further studies are needed for the development of new drugs,

## Mortality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil



**Figure 6. Moran maps of average annual mortality rates related to VL by municipalities of residence, Brazil, 2000-2011.**  
doi:10.1371/journal.pone.0093770.g006

therapeutic regimens and clinical management protocols. Control measures should be supported by evidence based on solid methodological grounds. Emphasis should also be given to new diagnostic tests and vaccines. Investment in health education of the population and continuing education programs for health professionals who work in the affected areas is extremely important for early detection and treatment of cases [14]. Transmission risks need to be reduced by control of reservoirs and vectors [5]. The VLCSPP should incorporate non-endemic areas in surveillance, aiming at preventing or minimizing spread of the disease [48]. Operational issues in the implementation of preventive measures should also be addressed [13]. These may include deficiencies in the primary health care implementation, with regard to diagnosis, treatment and reporting of VL, evidencing a greater need for integration among control actions and health care for these patients [30].

Our study is subject to limitations. Secondary data may present inconsistencies in the quantity and quality of the information [18]. Despite significant progress in the past years both in coverage and quality of information from *SIM* and *SINAN* databases [12,18], the number of cases and deaths related to VL may have been underestimated [12]. We aimed to reduce this source of bias by analyzing multiple causes of death instead of merely the underlying causes. The number of deaths could be higher, since 17.3% of deaths due to leishmaniasis (ICD-10: B55) were recorded as unspecified leishmaniasis (ICD-10: B55.9) (799/4,610). This points to deficiencies in the quality of completion of death certificates and the establishment of the underlying cause [12]. A study has shown that after correction of deaths from unspecified leishmaniasis, 10.9% of these were caused by VL as the underlying cause [12].

Other limitations relate to the use of VL cases derived from *SINAN* for the calculation of case fatality rates. Significant

underreporting of VL cases occurs in some areas of the country due to deficiencies in access to health services and quality of care and, not apparent clinical manifestation in most cases with *L. infantum* [5]. Since we could not perform a probabilistic linkage among databases, it is unknown whether the same VL cases and deaths are recorded in these databases. Some socio-demographic variables such as race/color, education and marital status presented a considerable proportion of blank data/ignored, which limits the validity and reliability of this result. Despite these limitations, we consider that the results of this study show high representativeness, since all death certificates in a country of continental dimensions were included for a period of more than ten years.

We conclude that VL is an increasing public health problem in Brazil, with high case fatality rates, wide geographic distribution, considerable regional differences, and with a tendency to spread to non-endemic areas. Increasing mortality and case fatality rates in some regions are a cause for concern and require evidence-based response from the health sector. Early diagnosis and institution of effective therapeutic measures are fundamental strategies to reduce case fatality of patients with VL. Our study also shows that spatial analysis for the definition of priority areas provides strong evidence for planning and monitoring surveillance and control of VL.

#### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: FRM-M JH. Performed the experiments: FRM-M MSL CHA. Analyzed the data: FRM-M MSL CHA. Contributed reagents/materials/analysis tools: FRM-M MSL ANR CHA. Wrote the paper: FRM-M MSL ANR CHA JH.

#### References

1. World Health Organization (2010) Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniases. Geneva: World Health Organization. Available: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf). Accessed 2013 April 30.
2. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. (2012) Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE* 7: e35671.
3. Desjeux P (2004) Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27: 305–318.
4. Secretaria de Vigilância em Saúde (2006) Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde. Available: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_leish\\_viscerar2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_viscerar2006.pdf). Accessed 2013 April 30.
5. Romero GA, Boelaert M (2010) Control of visceral leishmaniasis in Latin America: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e584.
6. Gontijo CMF, Melo MN (2004) [Visceral leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects]. *Rev Bras Epidemiol* 7: 338–349.
7. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simoes TC, Nascimento BW, et al (2013) Factors associated with visceral leishmaniasis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2182.
8. Bern C, Maguire JH, Alvar J (2008) Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e313.
9. Werneck GL (2008) Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad Saude Publica* 24: 2937–2940.
10. Secretaria de Vigilância em Saúde (2013) Leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde. Available: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1561](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1561). Accessed 2013 April 30.
11. Dantas-Torres F, Brandao-Filho SP (2006) [Geographical expansion of visceral leishmaniasis in the state of Pernambuco]. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 352–356.
12. Maia-Elkhoury AN, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E (2007) [Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method]. *Rev Saude Publica* 41: 931–937.
13. Werneck GL (2010) [Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil]. *Cad Saude Publica* 26: 644–645.
14. Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, et al. (2012) American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. *J Trop Med* 2012: 281572.
15. Araujo VE, Morais MH, Reis IA, Rabello A, Carneiro M (2012) Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1511.
16. Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, et al. (2010) [Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics]. *Rev Soc Bras Med Trop* 43: 188–193.
17. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos Jr AN, Heukelbach J (2012) Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1508.
18. Martins-Melo FR, Ramos Jr AN, Alencar CH, Lange W, Heukelbach J (2012) Mortality of Chagas' disease in Brazil: Spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health* 17: 1066–1075.
19. World Health Organization (2007) Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision. Version 2010. Available: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Accessed 2012 November 15.
20. Secretaria de Vigilância em Saúde (2013) Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Brasília: Ministério da Saúde. Available: [http://10.1.1.213/portal/arquivos/pdf/2012\\_11\\_casos\\_de\\_lv\\_entre\\_1990\\_e\\_2011\\_final.pdf](http://10.1.1.213/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lv_entre_1990_e_2011_final.pdf). Accessed 2013 April 30.
21. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000) Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 19: 335–351.
22. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK (2009) Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med* 28: 3670–3682.
23. Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E (1998) [Maps of epidemiological rates: a bayesian approach]. *Cad Saude Publica* 14: 713–723.
24. Cliff AD, Ord JK. (1981). Spatial processes: models and applications. London: Pion Limited. 266 p.
25. Anselin L (1995) Local indicators of spatial association – LISA. *Geographical Analysis* 27: 93–115.
26. Santo AH (2007) [Epidemiological potential of multiple-cause-of-death data listed on death certificates, Brazil, 2003]. *Rev Panam Salud Publica* 22: 178–186.
27. Redelings MD, Sorvillo F, Simon P (2006) A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000–2001. *Epidemiology* 17: 100–103.

## Mortality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil

28. Goldacre MJ, Duncan ME, Cook-Mozaffari P, Griffith M (2003) Trends in mortality rates comparing underlying-cause and multiple-cause coding in an English population 1979–1998. *J Public Health Med* 25: 249–253.
29. Borges BK, Silva JA, Haddad JP, Moreira EC, Magalhaes DF, et al. (2008) [Assessment of knowledge and preventive attitudes concerning visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil]. *Cad Saude Publica* 24: 777–784.
30. Queiroz MJ, Alves JG, Correia JB (2004) [Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area]. *J Pediatr* 80: 141–146.
31. Secretaria de Vigilância em Saúde (2011) *Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade*. Brasília: Ministério da Saúde. Available: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose\\_visceral\\_reducao\\_letalidade.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf). Accessed 2013 April 30.
32. Costa CH, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, et al. (2010) Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? a case control study. *Rev Soc Bras Med Trop* 43: 386–392.
33. Werneck GL, Maguire JH (2002) Spatial modeling using mixed models: an ecologic study of visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad Saude Publica* 18: 633–637.
34. Maia-Elkhoury AN, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA (2008) Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica* 24: 2941–2947.
35. Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury ANS, Pelissari DM, Lima Junior FEF, Sena JM, et al. (2011) [Co-infection leishmania/HIV in Brazil: epidemiological, clinical and laboratorial aspects]. *Epidemiol Serv Saude* 20: 519–526.
36. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J (2014) Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (in press).
37. Cota GF, Sousa MR, Rabello A (2011) Predictors of visceral leishmaniasis relapse in hiv-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1153.
38. Alencar CH, Ramos AN, dos Santos ES, Richter J, Heukelbach J (2012) Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Trop Med Int Health* 17: 518–525.
39. Almeida AS, Medronho RA, Werneck GL (2011) Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 84: 681–687.
40. Werneck GL, Costa CH, Walker AM, David JR, Wand M, et al. (2002) The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. *Epidemiology* 13: 364–367.
41. Bhunia GS, Kesari S, Chatterjee N, Kumar V, Das P (2013) Spatial and temporal variation and hotspot detection of kala-azar disease in Vaishali district (Bihar), India. *BMC Infect Dis* 13: 64.
42. Secretaria de Vigilância em Saúde (2013) *Mapa de estratificação de leishmaniose visceral, segundo município de residência e média de casos, de 2009 a 2011*. Brasília: Ministério da Saúde. Available: [http://10.1.1.213/portal/arquivos/jpg/2012\\_11\\_areas\\_transmissao\\_lv\\_brasil\\_2009\\_2011.jpg](http://10.1.1.213/portal/arquivos/jpg/2012_11_areas_transmissao_lv_brasil_2009_2011.jpg). Accessed 2013 April 30.
43. Costa CH, Vieira JB (2001) [Changes in the control program of visceral leishmaniasis in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop* 34: 223–228.
44. Dantas-Torres F, Brandao-Filho SP (2006) Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 48: 151–156.
45. WHO (2010) *First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases*. Geneva: World Health Organization. Available: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090_eng.pdf). Accessed 2012 October 10.
46. Lainson R, Rangel EF (2005) *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 811–827.
47. Lindoso JAL, Lindoso AAB (2009) Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 51: 247–253.
48. Oliveira CD, Morais MH, Machado-Coelho GL (2008) Visceral leishmaniasis in large Brazilian cities: challenges for control. *Cad Saude Publica* 24: 2953–2958.



## Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>a</sup>, Mauricélia da Silveira Lima<sup>a</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>a</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr.<sup>a</sup> and Jorg Heukelbach<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; <sup>b</sup>Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia

\*Corresponding author: Tel: +55 85 3366 8045; E-mail: heukelbach@web.de

Received 25 November 2013; revised 1 March 2014; accepted 3 March 2014

**Background:** Visceral leishmaniasis (VL)-HIV/AIDS co-infection is an emerging health problem with high case fatality. This study presents the epidemiological and clinical aspects of deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil.

**Methods:** This was a nationwide population-based study based on mortality data obtained from the Brazilian Mortality Information System. We included all deaths between 2000 and 2011 (about 12.5 million), and analyzed those in which VL and HIV/AIDS were mentioned in the same death certificate.

**Results:** VL and HIV/AIDS were mentioned in 272 deaths. HIV/AIDS was the underlying cause in 59.6% (162/272) of deaths by VL-HIV/AIDS co-infection, and VL the underlying cause in 39.3% (107/272). Predominating characteristics were: male gender (79.0%, 215/272), age 30–39 years (41.0%, 111/271), brown race/color (61.6%, 159/258) and residence in the Northeast region (47.4%, 129/272). Average annual age-adjusted mortality rate was 0.13 deaths/1 000 000 inhabitants. Deaths were distributed in 20 of 27 Brazilian states. There was an increasing trend of mortality (annual percent change: 16.4%). Infectious/parasitic (58.8%) and respiratory (51.1%) diseases/disorders, particularly sepsis, respiratory failure and pneumonia, were most commonly associated with deaths related to this co-infection.

**Conclusion:** VL-HIV/AIDS co-infection is an increasing public health problem in Brazil. The systematic description of the epidemiological characteristics and magnitude of mortality related to VL-HIV/AIDS co-infection reflects the need to intensify control measures and disease surveillance.

**Keywords:** AIDS, Brazil, Co-infection, HIV, Mortality, Visceral leishmaniasis

### Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) or kala-azar, and HIV/AIDS co-infection is an emerging public health problem in several regions of the world.<sup>1,2</sup> HIV infection increases the risk of clinically relevant VL in endemic areas, reduces the likelihood of therapeutic response and increases the probability of relapse.<sup>1</sup> On the other hand, VL promotes progression of HIV infection to AIDS.<sup>1</sup>

The co-infection is characterized by lower cure rates and higher case fatality rates, relapses and occurrences of drug toxicity to treatment than in non HIV-infected individuals.<sup>1,3,4</sup> In general, co-infected patients present clinical manifestations similar to patients with classical VL (fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia),<sup>5–7</sup> but atypical clinical presentations, such as the absence of splenomegaly and unusual multi-organ involvement are also reported in co-infected patients.<sup>5,8</sup>

Currently, VL-HIV/AIDS co-infection is reported from 35 countries.<sup>1</sup> Co-infection occurs in 2–40% of all VL cases in endemic countries, but this proportion is expected to increase dramatically.<sup>1</sup> The increase of the incidence of VL-HIV/AIDS co-infection can be attributed in part to the geographical overlap of the two diseases.<sup>1</sup> This is due to the recent changes in the global epidemiological patterns of both diseases. With the ruralization of HIV/AIDS and the urbanization of VL,<sup>1,2</sup> the risk of co-infection has increased, justifying more intense disease surveillance.<sup>3</sup> The reported global incidence of co-infection is considered underestimated, as VL occurs among neglected populations and is not considered an AIDS-defining illness in endemic areas.<sup>1,3</sup>

In Latin America, VL is caused by *Leishmania infantum* (*Leishmania chagasi*).<sup>9</sup> The vectors are sandflies of genus *Lutzomyia* (*L. longipalpis* as main species).<sup>9</sup> The domestic dog (*Canis familiaris*) is the main reservoir of the parasite in urban

areas.<sup>9</sup> In Brazil, there is a large geographical overlap between VL and HIV/AIDS.<sup>10</sup> Brazil notifies 90% of VL cases in Latin America,<sup>1</sup> and has the highest burden of HIV/AIDS on the continent.<sup>1,5</sup> Currently, VL is endemic in 21 of the 27 Brazilian states, with the main endemic areas located in Northeast Brazil.<sup>11</sup> In 2000–2011, an annual mean of about 3500 cases and 300 deaths has been estimated.<sup>5,11,12</sup> In 2012, there were an estimated 530 000 to 720 000 people living with HIV/AIDS in Brazil,<sup>13,14</sup> with about 39 000 new cases of AIDS reported.<sup>15</sup> VL-HIV/AIDS co-infection presents an increasing trend in Brazil in recent years, but the exact dimension of this co-infection is not known in the country.<sup>5</sup>

Case fatality in patients with VL-HIV co-infection is considerably higher than in patients with classical VL in Brazil and endemic countries.<sup>5</sup> However, systematic studies evaluating the epidemiological patterns and dynamics of mortality related to VL-HIV/AIDS co-infection in endemic countries are scarce. Knowledge of the magnitude and behavior of mortality related to VL-HIV/AIDS co-infection are important tools for developing strategies based on prevention and improvement of care for patients with VL and HIV/AIDS. This nationwide population-based study aimed to fill this gap and describes the epidemiological characteristics of deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil, from 2000 to 2011.

## Materials and methods

### Study area

Brazil, located in South America, has a total territory of 8.5 million km<sup>2</sup> and an estimated population of 201 million inhabitants (in 2013), with 84% living in urban areas. It is divided into five geographic regions (South, Southeast, Central-West, North and Northeast), 27 Federative Units (26 states and one Federal District) and 5570 municipalities (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]; <http://www.ibge.gov.br>).

In the country, there have been important changes in VL transmission patterns.<sup>16</sup> Originally, VL was characterized as an endemic disease of rural areas and focal occurrence, mainly in the Northeast region.<sup>9</sup> Since the 1980s, the geographical distribution of VL has expanded with increasing urbanization, and the disease has spread to all regions of the country, with continuing expansion to non-endemic areas.<sup>9,15</sup> The environmental changes associated with migratory movements, unplanned urban settlements, poor sanitation and housing in the peripheries of these cities and malnutrition are among the many factors involved in the phenomenon of urbanization and expansion of VL in Brazil.<sup>15,16</sup>

### Study design and population

We performed a nationwide population-based study using secondary mortality data. We included all deaths in Brazil between 2000 and 2011, in which VL and HIV/AIDS were mentioned in the same death certificate, either as underlying or associated causes of death (so-called multiple causes of death). The underlying cause of death is defined as the disease or injury that initiated the events leading directly to death.<sup>17,18</sup> For each death, there is only a single underlying cause. The associated causes of death are defined as immediate, intermediate, and contributing conditions, other than the underlying cause, that

intervened or significantly contributed to death. Multiple causes of death represent all diseases or injuries reported on the death certificate (i.e., underlying and all associated causes).<sup>18</sup>

VL as the cause of death corresponds to the subcategory B55.0 (included within the Leishmaniasis category [B55]) and HIV/AIDS to the group B20–24 (Human immunodeficiency virus [HIV] disease) of the 10th Revision of the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10).<sup>17</sup>

Additionally, we present the causes of death (diseases and disorders) that most commonly were associated with deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection. The description was organized by disease or disorders coded into categories or groupings identified according to ICD-10.<sup>17</sup> In the description of the associated causes, we excluded the mentions of causes that had as coding VL and HIV. In order to reconstruct the disease process that possibly led to death related to co-infection, all causes reported on the death certificate were analyzed, even those that were ill-defined and those characterized by World Health Organization (WHO) as modes of death, such as cardio-respiratory arrest and multiple organ failure.<sup>17</sup>

### Data sources

Mortality data were obtained from the Mortality Information System (Sistema de Informação sobre Mortalidade [SIM]) of the Brazilian Ministry of Health. SIM data are public domain and freely available at the website of the Informatics Department of the Unified Health System (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde [DATASUS]).<sup>19</sup> SIM data are based on death certificates, consisting of a standardized form to be filled out by physicians and that contain demographic and clinical information (causes of death).<sup>19</sup> The process of downloading all 324 databases, with about 12.5 million entries, and processing of the SIM database has been described in detail previously.<sup>20,21</sup>

Population data for the period were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), based on the National Population Census (2000 and 2010) and population estimates for inter-census years (2001–2009 and 2011).<sup>22</sup>

### Statistical analysis

We described the epidemiological and clinical characteristics of the study population, among the variables available from death certificates (sex, age, region and state of residence, race/color, marital status, residence and occurrence in state capital, educational level and cause of death [underlying or associated]). Descriptive statistics included the calculation of mean and SD for continuous variables and absolute numbers and proportions (with their respective 95% CIs) for categorical variables.

Crude and age-standardized mortality rates by sex, age group, race/color and place of residence (macro-regions and states) were calculated by dividing the number of deaths in each calendar year by the population and expressed per 1 000 000 inhabitants. Age-standardized rates were calculated by the direct method, using the Census 2010 Brazilian population as the standard. Age categories used for standardization and calculation of age-specific mortality rates were: 0–14 years, 15–29 years, 30–39 years, 40–49 years, 50–59 years, 60–69 years, and ≥70 years. Age adjustment summarizes age-specific rates and eliminates the effect of differences in age composition among the

populations being compared. Based on the rates, we estimated the relative risks (RRs), and 95% CIs to determine relative differences among study groups (sex, age groups, Brazil's geographic regions, and racial/ethnic group). In describing rate comparisons, the terms 'higher' ( $RR > 1$ ) or 'lower' ( $RR < 1$ ) were used when the RRs differed significantly from 1 ( $p < 0.05$ ). Otherwise, the RRs were described as comparable. We also calculated the proportional mortality rates by VL-HIV/AIDS co-infection in relation to deaths by VL (multiplied by 100) at national level.

Trend analysis of indicators at national level was performed by joinpoint regression models.<sup>23</sup> This method uses an algorithm that tests whether a multisegmented line is significantly better than a straight line or a line with fewer segments. Joinpoint regression analysis joins a series of straight lines on a logarithmic scale in order to detect the trend of the annual value of indicator. The analysis started with the minimum number of joinpoints (e.g., 0 joinpoints; which a straight line) and tested whether one or more joinpoints (in our analysis up to 3) are significant and must be added to the model. Statistical significance was tested using the Monte Carlo permutation test, which chooses the best segment for each model. To describe linear trends by period, the annual percent change (APC) and its 95% CI was computed for each of these trends by fitting a regression line to the natural logarithm of the rates using calendar year as a regressor variable.<sup>23</sup> Trend was considered statistically significant when the APC presented  $p$ -value  $< 0.05$ .

Thematic maps were drawn to present the spatial distribution of all deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection by municipalities of residence and average annual mortality rates (per 1 000 000 inhabitants) by state of residence.

Data analysis was performed using Stata software version 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Joinpoint regression analyses were carried out using Joinpoint Regression Program version 4.0.4 (Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA). Thematic maps were created using ArcGIS software version 9.3 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA).

### Ethical approval

This study was solely based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals. Thus, approval by an ethical review board was not necessary.

### Results

During 2000–2011, 12 491 280 deaths were registered in Brazil, with 3322 (0.03%) related to VL and 144 175 (1.2%) to HIV/AIDS. We identified 272 deaths in which VL and HIV/AIDS were mentioned on the same death certificate (8.2% of deaths by VL and 0.2% of deaths by HIV/AIDS). HIV/AIDS was an underlying cause in 59.6% (162/272) of VL-HIV/AIDS co-infection deaths, and VL in 39.3% (107/272). In the remaining three deaths, VL and HIV/AIDS were presented as associated causes with other underlying causes: Diabetes mellitus (E14), malignant neoplasm, without specification of site (C80), and unspecified acute lower respiratory infection (J22).

Table 1 presents the epidemiological characteristics of deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil. Predominating socio-demographic characteristics included: male gender (79.0%), brown

race/color (61.6%), single marital status (69.5%), low education level with less than 8 years of education (71.9%), age 30–39 years (41.0%; mean: 39.5; median: 38.4;  $SD \pm 9.9$ ), and residency in the Northeast region (47.4%). Minas Gerais State, in Brazil's Southeast region had the largest proportion of cases (20.6%). Despite the majority residing in inland municipalities (62.5%), the place of occurrence of deaths was mostly in urban hospitals (97.8%) of the Brazilian state capitals (76.1%) (Table 1).

Average annual age-adjusted mortality rate in the period was 0.13 deaths per 1 000 000 inhabitants (95% CI 0.8–0.17) and proportional mortality rate due to VL-HIV/AIDS co-infection in relation to deaths from VL was 8.2% (95% CI 7.3–9.2). Rates were higher in males than females (0.19 vs 0.05 deaths/1 000 000, respectively), with an RR of 3.89 (95% CI 1.42–10.70). The Northeast and Central-West regions had highest regional rates (0.25 deaths/1 000 000), but there were no differences among regional rates when compared to the North region (Table 2). RRs were significantly higher in the age groups of 30–39 years and 40–49 years as compared to 15–29 year-olds, and in the brown race/color as compared to white (Table 2).

Trends of mortality indicators related to VL-HIV/AIDS co-infection are presented in Figures 1 and 2. We observed significant increase trends of age-adjusted mortality rates (APC 16.4%; 95% CI 10.2–22.8%) (Figure 1) and proportional mortality rates (APC 14.1%; 95% CI 8.6–19.9%) over the observation period (Figure 2).

A total of 2.4% (132/5565) of municipalities registered at least one death related to VL-HIV/AIDS co-infection (Figure 3). These municipalities were distributed throughout the country, in 20 of the 27 states, with most of them localized in the states of Minas Gerais and Maranhão (Figure 3). The highest death tolls were registered in the Northeast and Southeast regions, mainly in the municipalities of Belo Horizonte, capital of Minas Gerais State (10.3%, 28/272 deaths), and Fortaleza, capital of Ceará State (7.0%, 19/272) (Figure 3). The states of Mato Grosso do Sul (0.91/1 000 000 inhabitants), Tocantins (0.76/1 000 000 inhabitants), Piauí (0.55/1 000 000 inhabitants), and Maranhão (0.54/1 000 000 inhabitants) had the highest average annual mortality rates (Figure 4).

The causes of death that frequently were associated to the deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection are presented in Table 3. There was a clear predominance of affections related to the natural history of these diseases, especially complications or conditions directly arising from HIV/AIDS. The infectious and parasitic (Chapter I: Certain infectious and parasitic diseases [A00–B99]) (58.8%, 160/272) and respiratory (Chapter X: Diseases of the respiratory system [J00–J99]) (51.1%, 139/272)<sup>17</sup> diseases/disorders were the causes of death that most often associated with deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection. Sepsis was mentioned in more than 36.8% (100/272) of death certificates, and respiratory failure, pneumonia and multiple organ failure in over 20% (Table 3). Among AIDS-related opportunistic infections, tuberculosis, toxoplasmosis, pneumocystosis, cryptococcosis, and intestinal infectious diseases are registered. Liver diseases and blood abnormalities (coagulation disorders, anemia, and hemorrhage) were complications resulting from infection by VL. Renal failure, symptoms and signs involving the circulatory and respiratory systems, metabolic and electrolyte disorders, shock and other respiratory diseases were also important causes/conditions associated with deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection (Table 3).

**Table 1.** Epidemiological characteristics of deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011 (n=272)

Characteristics	n	%	95% CI
<b>Sex</b>			
Male	215	79.0	73.7–83.7
Female	57	21.0	16.3–26.3
<b>Age group (years)<sup>a</sup></b>			
15–29	43	15.9	11.7–20.8
30–39	111	41.0	35.0–47.1
40–49	72	26.6	21.4–32.2
50–59	36	13.3	9.5–17.9
≥60	9	3.3	1.5–6.2
<b>Race/color<sup>a</sup></b>			
Brown	159	61.6	55.4–67.6
White	73	28.3	22.9–34.2
Black	23	8.9	5.7–13.1
Yellow	3	1.2	0.2–3.4
<b>Education level (years)<sup>a</sup></b>			
None	10	6.1	3.0–10.9
1–3	42	25.6	19.1–33.0
4–7	66	40.2	32.7–48.2
8–11	30	18.3	12.7–25.1
≥12	16	9.7	5.7–15.4
<b>Marital status<sup>a</sup></b>			
Single	171	69.5	63.3–75.2
Married/stable partner	59	24.0	18.8–29.8
Divorced/separated	9	3.7	1.7–6.8
Widow	7	2.8	1.1–5.8
<b>Region of residence in Brazil</b>			
Northeast	129	47.4	41.4–53.5
Southeast	88	32.4	26.8–38.3
Central-West	34	12.5	8.8–17.0
North	19	7.0	4.3–10.7
South	2	0.7	0.1–2.6
<b>State of residence (region)</b>			
Minas Gerais (SouthEast)	56	20.6	16.0–25.9
Maranhão (Northeast)	40	14.7	10.7–19.4
Ceará (Northeast)	34	12.5	8.8–17.0
São Paulo (Southeast)	30	11.0	7.6–15.4
Mato Grosso do Sul (Central-West)	25	9.2	6.0–13.3
Piauí (Northeast)	20	7.3	4.5–11.1
Tocantins (North)	12	4.4	2.3–7.6
Other states	55	20.2	15.6–25.5
<b>Place of occurrence<sup>a</sup></b>			
Hospital	266	97.8	95.3–99.2
Residence	4	1.5	0.4–3.7
Public areas	1	0.4	0.0–2.0
<b>Residence in state capital</b>			
Yes	102	37.5	31.7–43.5
No	170	62.5	56.5–68.3
<b>Death in state capital</b>			
Yes	207	76.1	70.6–81.0
No	65	23.9	18.9–29.4

<sup>a</sup> Data not available in all cases (age group: 1, race/color: 14, education level: 108, marital status: 26, place of occurrence: 1).

## Discussion

This is the first nationwide population-based analysis of mortality related to VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil, using multiple causes of death. Our results show a large geographical distribution and an increase in the number of deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection, mainly in areas with geographical overlap of both diseases. Infectious and respiratory conditions, particularly sepsis, respiratory failure and pneumonia, were the causes of death most commonly associated with deaths in co-infected people.

In Brazil, the high mortality of this co-infection in males and young adults reflects the patterns of HIV/AIDS infection,<sup>1,5,7,24,25</sup> since the majority of cases and deaths from VL are recorded in children less than 15 years old.<sup>11,12</sup> However, during the study period, no deaths in children less than 15 years old were recorded. In Brazil, VL and HIV/AIDS predominantly affect males, but the sex ratio of patients with AIDS has changed over the years.<sup>5</sup> VL-HIV/AIDS co-infection affects mainly adults of 30–50 years of age.<sup>5</sup> The largest proportion and risk of deaths in individuals of mixed race/color indicates social disparities in the determination of the deaths by VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil.<sup>12</sup>

The significant increase of mortality by VL-HIV/AIDS co-infection in the period is mainly due to recent changes in the epidemiological profiles of VL and HIV/AIDS in Brazil, characterized by urbanization of VL and ruralization of HIV/AIDS.<sup>1,10</sup> Considering the fact that both diseases increasingly coexist geographically, more and more municipalities are affected in the country. The spatial distribution of deaths of co-infection shows overlapping areas of transmission of HIV and VL in Brazil.<sup>5,10</sup>

We recorded deaths of co-infection in all Brazilian regions, with the highest percentage in the Northeast and Southeast regions, which are regions with most VL and HIV/AIDS cases/deaths, respectively.<sup>5</sup> The highest mortality rates were observed in endemic areas for VL, in the Northeast and Central-West regions. We observed higher risks of mortality due to co-infection in the states of Mato Grosso do Sul, Tocantins, Piauí and Maranhão, considered important endemic areas for VL, with rates much higher than the national level. The spatial distribution pattern suggested a progressive increase of the deaths of co-infection among Brazilian states. Even in states where VL is considered non-endemic, such as Rondônia, deaths by VL-HIV/AIDS co-infection were recorded.

The main conditions or causes of death associated with death by VL-HIV/AIDS co-infection included infectious or parasitic diseases, and respiratory diseases, confirming a previous study.<sup>11</sup> The causes most commonly associated reflect the severity of co-infection and can be considered terminal conditions. The frequent occurrence of complications and other associated infections, such as sepsis, respiratory failure, pneumonia and bacterial infections, reflects the clinical importance of the association of both diseases, increasing the risk of death in co-infected patients.<sup>11,16,26–28</sup> In addition, the presence of opportunistic conditions/diseases associated with AIDS (tuberculosis, toxoplasmosis, pneumocystosis and cryptococcosis), may present with similar clinical signs and symptoms, and mask VL diagnosis, thereby complicating the management of the co-infected patients.<sup>7,29</sup>

The increased mortality and case fatality by co-infection may be due to complications of VL, complications of therapy, and

**Table 2.** Average annual mortality rates (per 1 000 000 inhabitants) related to VL-HIV/AIDS co-infection by sex, age group, race/color and region of residence, Brazil, 2000-2011

Variables	Deaths (average annual)	Population (million) <sup>a</sup>	Mortality rate (per 1 000 000 inhabitants) <sup>b</sup>	RR	95% CI	p
<b>Sex<sup>c</sup></b>						
Male	17.92	91 308 705	0.19	3.89	1.42-10.70	0.005
Female	4.75	94 168 638	0.05	Ref.	NA	NA
<b>Age group (years)<sup>d</sup></b>						
15-29	3.58	52 486 276	0.07	Ref.	NA	NA
30-39	9.25	27 691 033	0.33	4.90	1.45-16.59	0.005
40-49	6.00	21 028 587	0.29	4.18	1.13-15.49	0.020
50-59	3.00	13 577 215	0.22	3.24	0.70-15.02	NS
60-69	0.75	8 838 996	0.08	1.24	0.10-15.00	NS
<b>Region of residence<sup>c</sup></b>						
North	1.58	14 860 452	0.14	Ref.	NA	NA
Northeast	10.75	51 314 009	0.25	1.97	0.37-10.47	NS
Southeast	7.33	79 016 529	0.10	0.87	0.16-4.87	NS
South	0.17	27 141 175	0.01	0.06	0.00-8.77	NS
Central-West	2.83	13 145 176	0.25	2.02	0.29-14.18	NS
<b>Race/color<sup>d</sup></b>						
White	6.08	91 174 844	0.07	Ref.	NA	NA
Black	1.92	12 536 148	0.15	2.30	0.45-11.63	NS
Yellow	0.25	1 422 935	0.18	2.63	0.05-143.81	NS
Brown	13.25	73 797 712	0.18	2.69	1.03-7.03	0.035

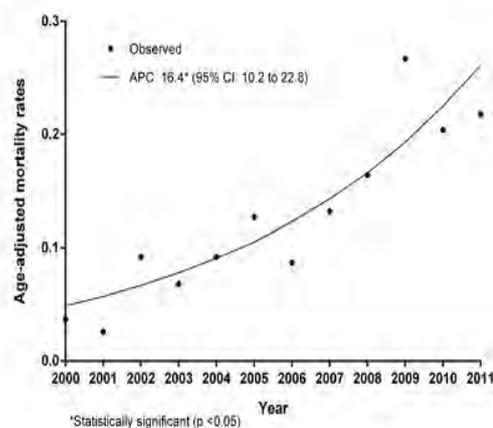
NA: not applicable; NS: not significant; RR: relative risk.

<sup>a</sup> Population size in the middle of the period (central year=2005.5). Population data on race/color derived from the National Census (2000 and 2010). The population size of individuals by race/color in the period was calculated as the average of the population by race/color in the 2000 and 2010 censuses.

<sup>b</sup> Average annual mortality rates, calculated using the average number of deaths due to VL-HIV/AIDS co-infection as a numerator and population size in the middle of period as a denominator.

<sup>c</sup> Age-standardized mortality rates (Brazilian Census 2010 standard population).

<sup>d</sup> Crude mortality rates.

**Figure 1.** Age-adjusted mortality rates (deaths per 1 000 000 inhabitants) related to VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011.

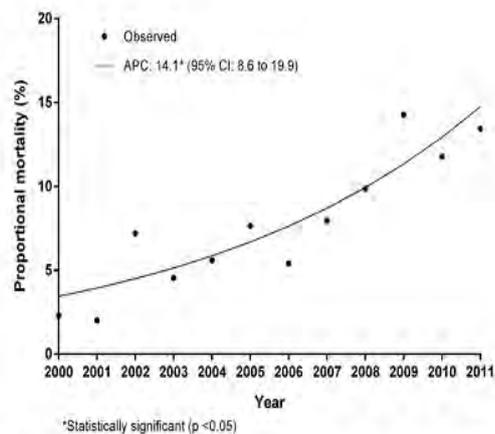


Figure 2. Proportional mortality rates related VL-HIV/AIDS co-infection in relation to all deaths by VL in Brazil, 2000-2011.

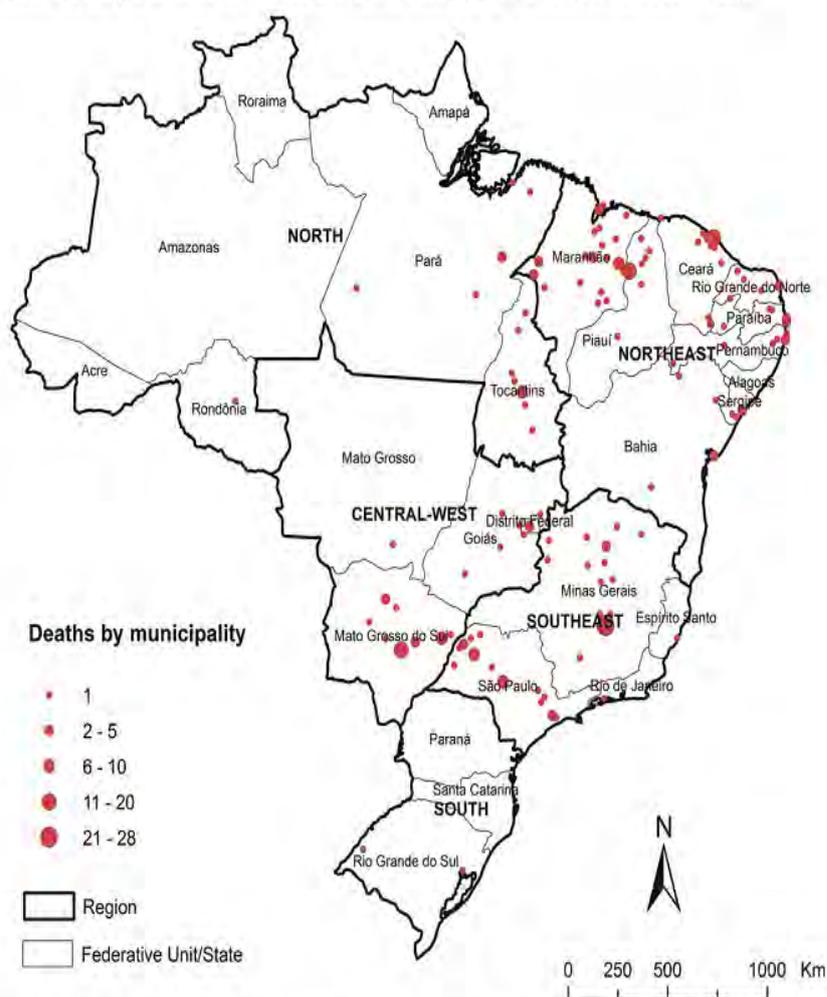


Figure 3. Distribution of deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection by municipality of residence, Brazil, 2000-2011.

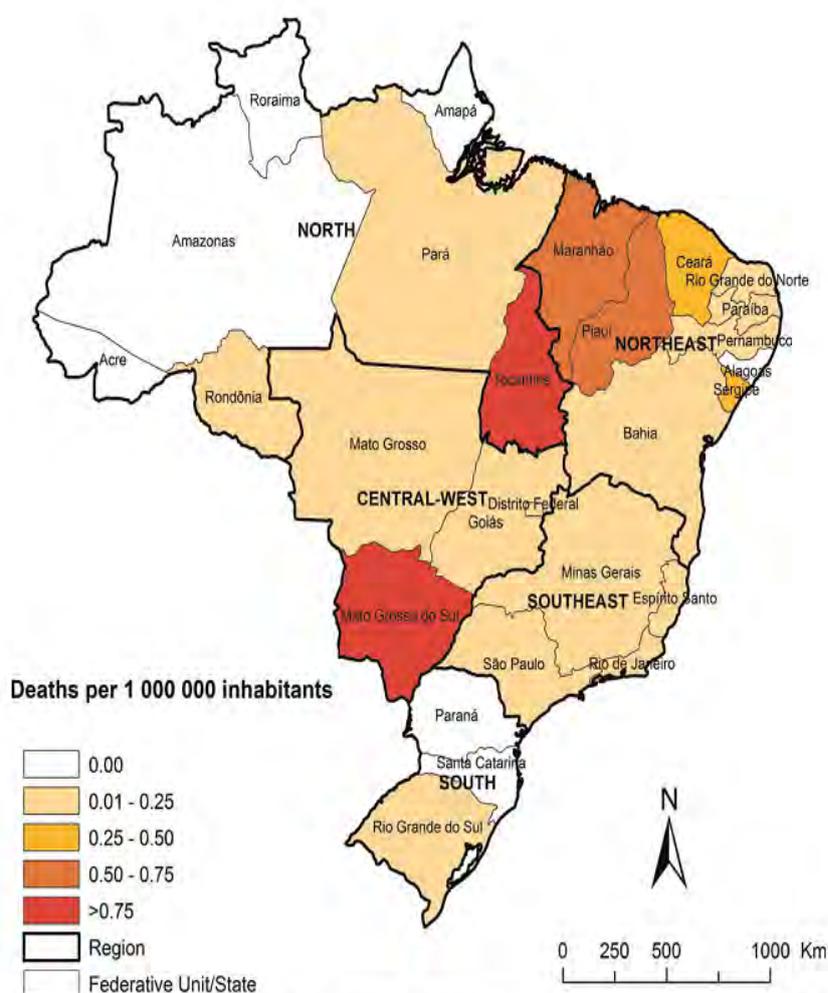


Figure 4. Average annual mortality rates (per 1 000 000 inhabitants) related to VL-HIV/AIDS co-infection by states of residence, Brazil, 2000-2011.

occurrence of other opportunistic infections and comorbidities.<sup>11</sup> In addition, delay in diagnosis of VL, based on the lack of classic symptoms and the higher proportion of relapses may contribute to increased case fatality in co-infected individuals.<sup>11</sup> Patients with a severely depressed immune status do not clear the parasite in tissues and are more susceptible to relapses.<sup>7</sup> The diagnosis of VL in HIV patients is also problematic due to the low sensitivity of standard serological tests.<sup>6,11</sup> Thus, it is necessary to establish early diagnosis and immediate assistance to patients, in order to reduce the severe and fatal outcomes.<sup>5</sup> For this, it is essential to develop more effective therapeutic and diagnostic schemes for reduction of case fatality, and to improve efficacy of secondary prophylaxis to prevent relapses in VL-HIV/AIDS patients.<sup>1,7</sup>

Our data also call attention to complications of therapy (renal failure, hydro-electrolytic disorders and complications of medical and surgical care), especially with the use of pentavalent antimonials.<sup>11,16,30</sup> Toxicity of antimony is increased in patients with HIV,

and renal failure, pancreatitis and myocarditis are the most commonly reported adverse events.<sup>1,7</sup> In fact, VL treatment in co-infected patients remains a major challenge, considering low therapeutic response, which consequently increases the case fatality of co-infection, beyond the high frequency of serious adverse reactions and relapses.<sup>3,31</sup> In Brazil, the amphotericin B deoxycholate was recommended as the drug of first choice for co-infected patients.<sup>32</sup> However, due to unfavorable outcomes of co-infected patients, the Brazilian Health Ministry revised the therapeutic guidelines for severe VL in September 2013, including HIV co-infection as an indication for therapy with liposomal amphotericin B.<sup>33</sup>

Visceral leishmaniasis can be the first clinically apparent opportunistic infection in HIV-infected patients.<sup>6,7,11</sup> Consequently, the Brazilian Ministry of Health recommends that HIV testing should be offered to all patients with VL, and infection by VL should be investigated in all patients with HIV.<sup>5,11,32</sup> Visceral leishmaniasis

**Table 3.** Causes of death (diseases/disorders) mentioned in deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection as underlying or associated cause, Brazil, 2000–2011

Causes of death (ICD-10 codes)	n	%	95% CI
Sepsis (A40–A41)	100	36.8	27.4–40.0
Respiratory failure (J96)	62	22.8	18.9–30.4
Pneumonia (J12–J18)	60	22.1	16.6–27.6
Multiple organ failure (R68)	58	21.3	16.6–27.6
Renal failure (N17–N19)	36	13.2	10.5–20.0
Symptoms and signs involving the circulatory and respiratory systems (R00–R09)	25	9.2	6.8–15.1
Diseases of liver (K70–K77)	21	7.7	5.4–13.1
Coagulation defects, purpura and other haemorrhagic conditions (D65–D69)	16	5.9	3.7–10.5
Tuberculosis (A15–A19)	15	5.5	3.4–10.0
Metabolic and electrolyte disorders (E86–E90)	14	5.1	3.4–10.0
Toxoplasmosis (B58)	12	4.4	2.4–8.4
Pneumocystosis (B59)	11	4.0	1.8–7.3
Other respiratory disorders (J98)	10	3.7	1.8–7.3
Shock (R57)	9	3.3	1.5–6.7
Other diseases of the digestive system (K90–K93)	7	2.6	1.0–5.6
Aplastic and other anaemias (D60–D64)	6	2.2	0.7–5.0
Chronic viral hepatitis (B18)	5	1.8	0.7–5.0
Other diseases of blood and blood-forming organs (D70–D77)	5	1.8	0.7–5.0
Other disorders of the nervous system (G90–G99)	5	1.8	0.7–5.0
Complications of medical and surgical care (Y40–Y84)	5	1.8	0.5–4.4
Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (F10–F19)	5	1.8	0.5–4.4
Cryptococcosis (B45)	4	1.5	0.5–4.4
Malnutrition/Cachexia (E40–E46, R64)	4	1.5	0.5–4.4
Intestinal infectious diseases (A00–A09)	4	1.5	0.3–3.8
Other causes of death	52	19.1	12.7–22.9
Total	551	NC	NC

ICD-10: 10th Revision of the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*<sup>17</sup>; NC: not calculated.

and AIDS control programs should work in an integrated manner to establish early diagnosis and treatment, and to prevent severe and fatal outcomes.<sup>32,34</sup> Considering the increasing number and expansion of AIDS cases in small towns and rural areas of the country, it is important to increase attention of health professionals, particularly those working in VL endemic areas, to the possible occurrence of cases of VL-HIV/AIDS co-infection.<sup>34</sup>

The WHO considers VL-HIV/AIDS co-infection a priority, and a worldwide network of notification of this condition has been established, which includes Brazil.<sup>1</sup> However, despite the improvement of the registration of cases and deaths from VL-HIV/AIDS co-infection in Brazil, this number may still be underestimated. VL occurs among neglected populations and is not an AIDS-defining illness in Brazil.<sup>1,3</sup> Inclusion of VL as an opportunistic infection in the list of AIDS-defining illnesses would be a way to increase the number of notifications and to contribute to estimate more accurately the occurrence of VL-HIV/AIDS co-infection in endemic areas.<sup>31</sup>

Our study is subject to limitations. The utilization of secondary data of mortality may present inconsistencies in the quantity and

quality of information.<sup>12,20,35</sup> Deaths may be underreported, despite the progress achieved during the period of observation in terms of coverage of SIM and quality of information about causes of death. Coverage (proportion of deaths reported and estimated) also presents variations among regions of the country, mainly in the north and northeast regions. The proportion of deaths from ill-defined causes is distributed unequally between regions, urban and rural areas, age groups and socioeconomic strata.<sup>20</sup> An increasing number of deaths may also be related to increased coverage and improvements of death records of SIM, as well as to the improvement of access to health care services. Deficiencies in the quality of completion of death certificates and the establishment of the causes of death are also checked.<sup>35</sup> Some socio-demographic variables such as education, marital status and race/color showed a considerable proportion of incomplete data, and interpretation of this information should be made with caution. Despite these limitations, we consider that the results of this study are highly representative, since all death certificates during 2000 to 2011 (more than 12 million of deaths) were included in a country of continental dimensions.

## Conclusions

VL-HIV/AIDS co-infection can be considered an emerging problem in Brazil due to the increasing geographical overlap of diseases, difficulties in diagnosis and treatment, and high case fatality rates. Infectious and respiratory diseases, particularly sepsis, respiratory failure and pneumonia were the causes of death that most often were associated with deaths related to VL-HIV/AIDS co-infection. Knowledge of the full range of causes of death related VL-HIV/AIDS co-infection opens new perspectives for preventing deaths and helps to guide appropriate care and specific measures. Interventions will require comprehensive and reliable information, and an integration of increased control measures and surveillance of VL and HIV/AIDS, including co-infections.

**Authors' contributions:** FRM and MSL conceived, designed the study, data collection and entry. FRM, CHA and JH analyzed and interpreted the results. FRM and JH drafted and produced the final manuscript. CHAANRJ and JH critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. FRM and JH are guarantors of the paper.

**Acknowledgments:** FRM was supported by a PhD scholarship and MSL by a Master scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil). JH is a research fellow at the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil). The manuscript was prepared as a part of a PhD thesis submitted by FRM to Federal University of Ceará, Brazil.

**Funding:** None.

**Competing interests:** None declared.

**Ethical approval:** Not required.

## References

- Alvar J, Aparicio P, Aseffa A et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:334–59.
- Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(Suppl 1):3–15.
- Cota GF, Sousa MR, Robello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1153.
- Cota GF, de Sousa MR, de Freitas Nogueira BM et al. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:570–7.
- Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury AN, Pelissari DM et al. Co-infection Leishmania/HIV in Brazil: epidemiological, clinical and laboratorial aspects [in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saude* 2011;20:519–26.
- Cavalcanti AT, Medeiros Z, Lopes F et al. Diagnosing visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection: a case series study in Pernambuco, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2012;54:43–7.
- Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval ME et al. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010;105:692–7.
- Pintado V, Martín-Rabadan P, Rivera ML et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:54–73.
- Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_leish\\_visceral2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf) [accessed 30 April 2013].
- Orsini M, Canela JR, Disch J et al. High frequency of asymptomatic *Leishmania* spp. infection among HIV-infected patients living in endemic areas for visceral leishmaniasis in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:283–8.
- Lima IP, Muller MC, Holanda TA et al. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46:156–60.
- Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos AN Jr et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS ONE* 2014 [Forthcoming].
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Brazil—HIV and AIDS estimates (2012). Geneva: UNAIDS/WHO; 2013. <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil/> [accessed 20 January 2014].
- Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Aids e DST – 2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexas/publicacao/2013/55559/p\\_boletim\\_2013\\_internet\\_pdf\\_p\\_51315.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexas/publicacao/2013/55559/p_boletim_2013_internet_pdf_p_51315.pdf) [accessed 20 January 2014].
- Werneck GL. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil [in Portuguese]. *Cad Saude Publica* 2010;26:644–5.
- Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF et al. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. *J Trop Med* 2012;2012:281572.
- WHO. Statistical classification of diseases and related health problems (ICD): 10th revision. Geneva: World Health Organization; 2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> [accessed 15 October 2013].
- Australian Institute of Health and Welfare. Multiple causes of death in Australia: an analysis of all natural and selected chronic disease causes of death 1997–2007. 2012. Canberra: AIHW. <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737422603> [accessed 15 October 2013].
- Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Brasília: Ministério da Saúde; 2013. [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm) [accessed 20 July 2013].
- Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1508.
- Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH et al. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health* 2012;17:1066–75.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População Residente—Brasil. 2013. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def/tahtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> [accessed 20 October 2013].
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51.
- Robello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(Suppl 1):17–28.

- 25 Nascimento ET, Moura ML, Queiroz JW et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011;105:298–300.
- 26 de Araujo VE, Morais MH, Reis IA et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1511.
- 27 Pasquau F, Enà J, Sanchez R et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:411–8.
- 28 Sampaio MJ, Cavalcanti NV, Alves JG et al. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e877.
- 29 Daher EF, Fonseca PP, Gerhard ES et al. Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis and HIV co-infection in fifteen patients from Brazil. *J Parasitol* 2009;95:652–5.
- 30 Oliveira JM, Fernandes AC, Darval ME et al. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics [in Portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43:188–93.
- 31 López-Vélez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(Suppl 1):143–7.
- 32 Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a co-infecção Leishmania-HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leishmania\\_hiv\\_web\\_25\\_01\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leishmania_hiv_web_25_01_11.pdf) [accessed 15 September 2013].
- 33 Melo EC, Fortaleza CCC. Challenges in the therapy of visceral leishmaniasis in Brazil: a public health perspective. *J Trop Med* 2013;2013:319234.
- 34 Carvalho FL, Aires DL, Segunda ZF et al. The epidemiological profile of HIV-positive individuals and HIV-leishmaniasis co-infection in a referral center in São Luís, Maranhão, Brazil [in Portuguese]. *Cien Saude Colet* 2013;18:1305–12.
- 35 Maia-Elkhoury AN, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method [in Portuguese]. *Rev Saude Publica* 2007;41:931–7.

**ARTIGOS RELACIONADOS À LINHA DE PESQUISA – DOENÇAS  
NEGLIGENCIADAS**

# Epidemiology of Mortality Related to Chagas' Disease in Brazil, 1999–2007

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>1</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>1</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr.<sup>1</sup>, Jorg Heukelbach<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>2</sup> School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, James Cook University, Townsville, Australia

## Abstract

**Background:** Chagas' disease is an important neglected public health problem in many Latin American countries, but population-based epidemiological data are scarce. Here we present a nationwide analysis on Chagas-associated mortality, and risk factors for death from this disease.

**Methodology/Principal Findings:** We analyzed all death certificates of individuals who died between 1999 and 2007 in Brazil, based on the nationwide Mortality Information System (a total of 243 data sets with about 9 million entries). Chagas' disease was mentioned in 53,930 (0.6%) of death certificates, with 44,537 (82.6%) as an underlying cause and 9,387 (17.4%) as an associated cause of death. Acute Chagas' disease was responsible for 2.8% of deaths. The mean standardized mortality rate was 3.36/100,000 inhabitants/year. Nationwide standardized mortality rates reduced gradually, from 3.78 (1999) to 2.78 (2007) deaths/year per 100,000 inhabitants (−26.4%). Standardized mortality rates were highest in the Central-West region, ranging from 15.23 in 1999 to 9.46 in 2007 (−37.9%), with a significant negative linear trend ( $p=0.001$ ;  $R^2=82\%$ ). Proportional mortality considering multiple causes of death was 0.60%. The Central-West showed highest proportional mortality among regions (2.17%), with a significant linear negative trend, from 2.28% to 1.90% (−19.5%;  $p=0.001$ ;  $R^2=84\%$ ). There was a significant increase in the Northeast of 38.5% ( $p=0.006$ ;  $R^2=82\%$ ). Bivariable analysis on risk factors for death from Chagas' disease showed highest relative risks (RR) in older age groups (RR: 10.03; 95% CI: 9.40–10.70;  $p<0.001$ ) and those residing in the Central-West region (RR: 15.01; 95% CI: 3.90–16.22;  $p<0.001$ ). In logistic regression analysis, age  $\geq 30$  years (adjusted OR: 10.81; 95% CI: 10.03–10.65;  $p<0.001$ ) and residence in one of the three high risk states Minas Gerais, Goiás or the Federal District (adjusted OR: 5.12; 95% CI: 5.03–5.22,  $p<0.001$ ) maintained important independent risk factors for death by Chagas' disease.

**Conclusions/Significance:** This is the first nationwide population-based study on Chagas mortality in Brazil, considering multiple causes of death. Despite the decline of mortality associated with Chagas' disease in Brazil, the disease remains a serious public health problem with marked regional differences.

**Citation:** Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J (2012) Epidemiology of Mortality Related to Chagas' Disease in Brazil, 1999–2007. PLoS Negl Trop Dis 6(2): e1508. doi:10.1371/journal.pntd.0001508

**Editor:** Helton da Costa Santiago, National Institutes of Health, United States of America

**Received:** September 19, 2011; **Accepted:** December 19, 2011; **Published:** February 14, 2012

**Copyright:** © 2012 Martins-Melo et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The authors have no support or funding to report.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: heukelbach@web.de

## Introduction

American trypanosomiasis (Chagas' disease) is an anthrozoönomic vector-borne parasitic infection caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* [1–4]. Other important infection routes include blood transfusion, vertical transmission, organ transplantation, and oral transmission [1,2]. There are acute (often asymptomatic) and chronic phases of the disease. In the case of untreated acute disease, the infection may persist for many years and even decades. Chronic disease manifests as indeterminate, cardiac, gastrointestinal and neural forms [2]. As a chronic condition, the infection may be associated with other chronic diseases further increasing mortality [5].

Chagas' disease is the sixth most important tropical infection in the world in terms of global burden of disease [6], with high social and economic impact throughout the endemic area [7–9]. Chronic

Chagas' disease is a public health problem faced by many Latin American countries, from Mexico in the north to Argentina in the south. There are about 15 to 18 million people infected in Latin America, and approximately 100 million are at potential risk for infection [3,8]. An estimated 14,000 people die from the disease each year worldwide [3]. Single autochthonous cases were notified in the southern United States, but thousands are estimated [4,10].

Chronic cardiac disease is the leading cause of disability-adjusted life years (DALYs) lost in young economically active adults in endemic countries, with considerable social, public health and economic consequences [2]. The migration of infected individuals to non-endemic countries has become an emerging public health problem in these regions, mainly in the United States and European countries [3]. The principal means of transmission in these countries are from blood transfusion, organ transplantation and mother-to-child transmission [11].

### Author Summary

American trypanosomiasis (Chagas' disease) is a parasitic disease which remains a public health problem in Latin America, but studies investigating the dynamics in populations under risk are scarce. We conducted a nation-wide study based on about 9 million Brazilian death certificates from 1999–2007. Epidemiological characteristics of Chagas-related deaths, temporal trends and associated factors were investigated. Chagas' disease was mentioned in about 54,000 (0.6%) death certificates, resulting in a mean standardized mortality rate of 3.36/100,000 inhabitants/year. Nationwide mortality rates reduced gradually, from 3.78 (1999) to 2.78 (2007) deaths/year/100,000 inhabitants (–26.4%). The vast majority of deaths (97.2%) were caused by chronic form of the disease. There were marked regional differences: mortality rates were highest in the Central-West region. In contrast to the rest of the country, there was a significant increase in the Northeast (38.5%). Risk factors independently associated with Chagas mortality were age >30 years (adjusted OR = 10.60, 9.90–11.33,  $p < 0.001$ ) and residing in the states of Minas Gerais, Goiás or Federal District (adjusted OR = 4.89, 4.81–4.98,  $p < 0.001$ ). We performed the first nationwide population-based study on Chagas mortality, considering multiple causes of death in Brazil. A comprehensive overview of mortality associated with Chagas' disease is provided. Chagas' disease is still a major public health problem in the country.

In Brazil, the number of new Chagas' disease cases has been reduced dramatically in recent years, owing mainly to reduction of vector transmission (mostly by the kissing bug *Triatoma infestans*) and control of infection by blood transfusion [8–11]. However, there is still a plethora of people living with chronic forms of the disease. About 2 to 3 million people are estimated to be infected in Brazil [7,12], 600,000 of them with chronic heart or digestive complications, causing death in about 5,000 individuals each year [13].

Despite the importance for health policy and planning, mortality statistics from endemic countries have not yet been used systematically to assess the impact of control measures against Chagas' disease [14]. To fill this gap, we present the first Brazilian nationwide population-based study on Chagas mortality, using multiple causes of death, as available on death certificates. We analyzed mortality trends over time, geographical regions mostly affected, and factors associated with the occurrence of death caused by Chagas' disease.

### Methods

#### Study area and data sources

Brazil has a population of approximately 190 million inhabitants. The country is divided into 26 States and one Federal District. The Federation is further grouped into five major regions (North, Northeast, Southeast, South and Central-West) with different geographic, economic and cultural characteristics.

We analyzed all death certificates of individuals who died between 1999 and 2007 in Brazil. As data source we used the Brazilian death certificates, standardized by the Mortality Information System (*Sistema de Informação de Mortalidade* - SIM) of the Ministry of Health, a national electronic database. SIM data are public domain and were obtained from the website of the Department of the Unified Health System, DATASUS ([http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm)). Death

certificates contain demographic (age, gender, education, race, marital status, municipality of residence and municipality of occurrence of death) and clinical information (underlying and associated causes of death). It is the physicians' responsibility to complete the death certificate forms. Until 1995, reference codes were based on the International Classification of Diseases (ICD) in its 9th revision, and after 1996 in its 10th revision [15].

We identified Chagas-related deaths using category B57 ("Chagas' disease") including all subcategories (B57.0 to B57.5) which represent both acute and chronic clinical forms, according to the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [15].

Population estimates were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* - IBGE) based on a national population census in 2000 and yearly official estimates (1999–2007). The census is a fundamental source of information from the entire Brazilian population, and data collection and analysis are subject to supervision and quality control.

This study was based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals. Thus, approval of the study by a Ethical Review Board was not necessary.

#### Data processing and analysis

A total 243 data sets with about 9 million entries were downloaded and processed (one data set for each of the 27 federal states and each of the 9 years, from 1999–2007). In a first step, we checked data sets for completeness in relation to the total number of deaths. Field codes from different data sets were standardized and variables not considered in the analysis eliminated. We then identified all death certificates in which Chagas' disease was recorded in any line of the certificate as cause of death (both underlying and associated causes). We created new variables for causes of death, as in many cases more than one cause was noted in a line.

Then, Chagas-related mortality rates for multiple causes of death and underlying causes of death from 1999–2007 were calculated. These mortality rates were calculated by dividing the number of deaths in each calendar year by the population, and presented per 100,000. We calculated the standardization of mortality rates by age using the direct method, considering the Brazilian population in 2003 as standard [16]. The proportional mortality rate was calculated by dividing the number of deaths from Chagas' disease by the total number of deaths multiplied by 100. We present standardized specific mortality and proportional mortality rates, stratified by region of residence, year of occurrence of death, and age group. Mortality analysis in this study focuses on multiple causes of death (including both underlying and any other causes), and on the usual approach of underlying causes of death (the disease or condition, which led directly to the death) [16].

Analysis of time trends of mortality rates was performed using polynomial regression models. The polynomial model aimed to find the curve that would best fit the data in order to describe the relationship between the dependent variable (mortality associated with Chagas' disease) and the independent variable (year of death). We first made scatter diagrams of indicators of mortality and the years of death, to visualize the mathematical function that would best represent the relationship between variables. From this observation, we estimated the regression models. We tested the following regression models where the values of Y and X are the dependent and independent variables respectively and  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  and  $\beta_3$  are the coefficients of regression [15]: a) linear (1st order):  $Y = \beta_0 + \beta_1 X$ ; b) 2nd order:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$ ; c) third order:

$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$ ; d) exponential:  $Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$ . The choice of the best-fitting model was based on an analysis of the diagram, the coefficient of determination ( $R^2$ ), the statistical significance and residual analysis (true homoscedasticity assumption). When the trend was not statistically significant, the model was chosen according to the coefficient of determination and when two models were similar, the statistical point of view, we chose the simplest model (lowest order). Trends were considered statistically significant when the models showed  $p < 0.05$ .

We further performed bivariable and multivariable analysis to identify association between demographic variables available (gender, age, race, state and region of residence, residence in state capital, year of death) and death due to Chagas' disease. We calculated relative risks (RR) with their respective 95% confidence intervals and applied the chi-squared test to estimate significance of the differences between relative frequencies. In logistic regression analysis the variables included were gender, age  $\geq 30$  years, and residence in a high risk state Minas Gerais, Goiás or Federal District. The cut-off point of 30 years was based on the natural history of the disease and disease control measures implemented in the 1970s and 1980s [1,9–13]. Region of residence and place of occurrence were excluded due to collinearity with the variable on high risk states included. The information on race/color lacked information in more than 10% of cases and was thus not included; in addition, information on skin color is not standardized in Brazil, and interpretation of this variable is limited.

Calculation of the indicators and the preparation of tables and figures were performed in Microsoft Excel spreadsheets. We used SPSS for Windows version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Corporation, Chicago, USA) for calculation of polynomial regression models. Bivariable and multivariable statistical analysis was performed using the programs STATA version 11 (Stata Corporation, College Station, USA) and Epi Info for Windows version 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA).

## Results

Of the 8,942,217 deaths occurring in Brazil between 1999 and 2007, acute or chronic Chagas' disease was mentioned in 53,930 (0.6%) cases in any part of the death certificates, with 44,543 (82.6%) as an underlying cause and 9,387 (17.4%) as an associated cause of death. The resulting mean standardized mortality rate related to Chagas' disease considering all fields of the death certificates was 3.36/100,000 inhabitants/years. This is 21% higher than the mortality rate considering merely underlying cause of death (2.78 deaths/100,000 inhabitants/year). The mean number of deaths related to Chagas' disease was 5,992 per year, ranging from 5,573 in 1999 to 6,227 in 2006.

Chronic forms (B57.2–B57.5) were identified in the vast majority of deaths ( $n = 43,302$ ; 97.2%). Deaths related to acute Chagas' disease (B57.0 and B57.1) represented only 2.8% ( $n = 1,241$ ), but increased by 24.4% in the study period. Death due to acute Chagas' disease was most common in the North (Amazon) region of the country (11%;  $n = 64/581$ ).

Individuals who died from Chagas' disease were predominantly males (57%), aged  $>60$  years (62.8%) and residents in the Southeast region (53.6%). The age at death ranged from 0 to 109 years with a median of 69 years (mean = 66.9 years, SD  $\pm 14.6$ ); 77.1% were living in other cities than state capitals, but only 32.3% died there. This means that a considerable number of Chagas' disease patients did not live in the capitals, but died there.

## Standardized specific mortality rates

Trends of standardized specific mortality rates, stratified by Brazilian regions, are shown in Figure 1. Nationwide standardized mortality rates related to Chagas' disease reduced gradually from 1999 to 2007 by 26.4%, from 3.78 to 2.78 deaths/100,000 inhabitants (Figure 1). Chagas as underlying cause of death decreased by 33.2%, from 3.28 to 2.19 deaths/100,000 inhabitants. On the other hand, there was a relative increase by 20.4% of the rate of associated causes of death, from 0.49 to 0.59 per 100,000 inhabitants between 1999 and 2007.

There were distinct regional patterns. The standardized mortality rates were highest in the Central-West region, with rates ranging from 15.23 in 1999 to 9.46 in 2007, a decrease of 37.9%. Polynomial regression shows that during the study period this decrease was linear with a significantly high  $R^2$  value of 82% (Table 1). Southeast and South regions showed a decrease of 28.8% and 41.8%, respectively (Figure 1). In contrast, mortality rates increased significantly during the study period in the Northeast region. The North presented the lowest coefficients, with a stabilization (Figure 1, Table 1).

## Proportional mortality rates

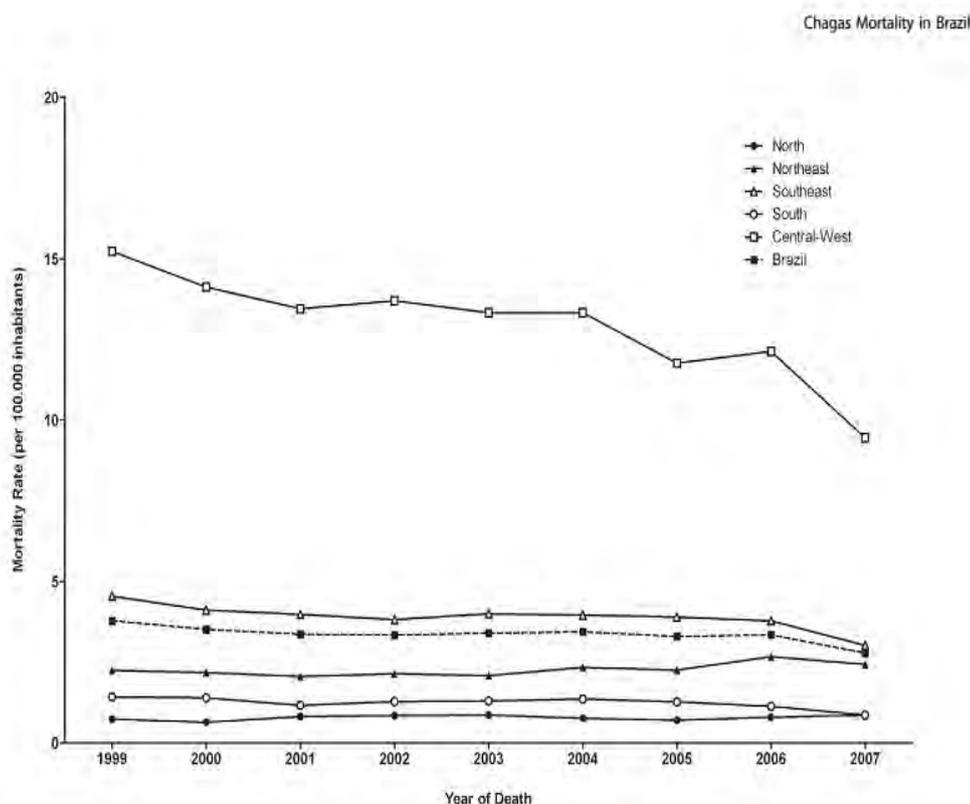
Proportional mortality rates over time, stratified by Brazilian regions, are shown in Figure 2. Similar to specific rates, the inclusion of multiple causes of death as compared to underlying causes increased mortality rate by 20% (0.50% vs. 0.60%). There was a progressive decrease of proportional mortality as the underlying cause in Brazil, from 0.53% to 0.45% (15% decline), but an increase of mortality as associated cause, from 0.08% to 0.14% (75% increase), resulting in an overall stabilization of proportional mortality considering multiple causes of death *i.e.* all mentions (Figure 2). The Central-West showed highest proportional mortality among regions (2.17%), with a significant linear decreasing trend of multiple causes, from 2.28% to 1.90% (19.5%,  $R^2 = 84%$ ) between 1999 and 2007 (Figure 2, Table 1). In contrast, there was a significant increase in the Northeast of 38.5% ( $R^2 = 82%$ ). The three other regions showed stabilization of proportional mortality (Table 1, Figure 2).

## Factors associated with mortality related to Chagas' disease

Bivariable analysis of variables associated with Chagas' disease as a multiple cause of death is presented in Table 2. All variables available from death certificates were significantly associated with Chagas mortality. Highest relative risks were found in older age groups and those residing in the Central-West. The result of logistic regression is depicted in Table 3. Similarly, age  $\geq 30$  years and residence in one of the three high risk states maintained important independent risk factors for death by Chagas' disease.

## Discussion

We performed the first nationwide population-based study on Chagas mortality in Brazil considering multiple causes of death, and provided a comprehensive overview of mortality associated with Chagas' disease and trend over time. The data show that Chagas' disease is still a public health problem in the country. In general, mortality indicators tended to decline, but there were different patterns between regions. Advanced age and region of residence were identified as important risk factors for death by Chagas' disease. The presence of Chagas' disease as one of the leading causes of death among elderly in Brazil indicates that the consequences of infection acquired in the past are still present for a significant portion of this population [17].



**Figure 1. Standardized mortality rates related to Chagas' disease in Brazil and regions, 1999 to 2007.**  
doi:10.1371/journal.pntd.0001508.g001

A previous Brazilian study using deaths from Chagas' disease as the underlying cause between 1981 and 1998 found a 44.4% decrease in mortality rates due to Chagas' disease in 1981–1983

as compared to 1996–1998, and described similar regional patterns [18]. The high risk of death in Minas Gerais and Goiás states is consistent with areas of high endemicity and vector transmission in previous decades, as reflected by the percentage of infection and infestation observed in entomological and serological surveys performed in 1975–1983 [19] and 1975–1980 [20], respectively. The high mortality rates in the Federal District can be explained by intense migration of rural populations from endemic areas [18,21]. In fact, about 1/5 of migrants in the Federal District come from rural endemic areas [21]. This scenario highlights future challenges and the need for continued disease surveillance of main transmission routes in these endemic regions [19,22], but also for new control strategies including oral transmission in the Amazon region and secondary vectors such as *Triatoma brasiliensis* in the Northeast region [18,19,23]. In addition to these measures, adequate access to health services and social assistance to the many chronic chagasic patients should be guaranteed [22].

Regional differences of the number of deaths due to Chagas' disease reflect how effective the measures were adopted for the control of vector transmission and transfusion in the past, but also may be explained by other factors: transmission will need the presence of a suitable vector; population immigration of infected people will influence transmission dynamics; and there is unequal recognition of the disease, quality of care and diagnostic capacity in the different regions [24]. This is exemplified by the elimination of transmission of Chagas' disease via the main vector *T. infestans* which is not frequent in the North and Northeast and thus did not have a considerable impact on transmission dynamics in these two regions [18,22]. This indicates that control and primary and secondary prevention of Chagas' disease in the North and

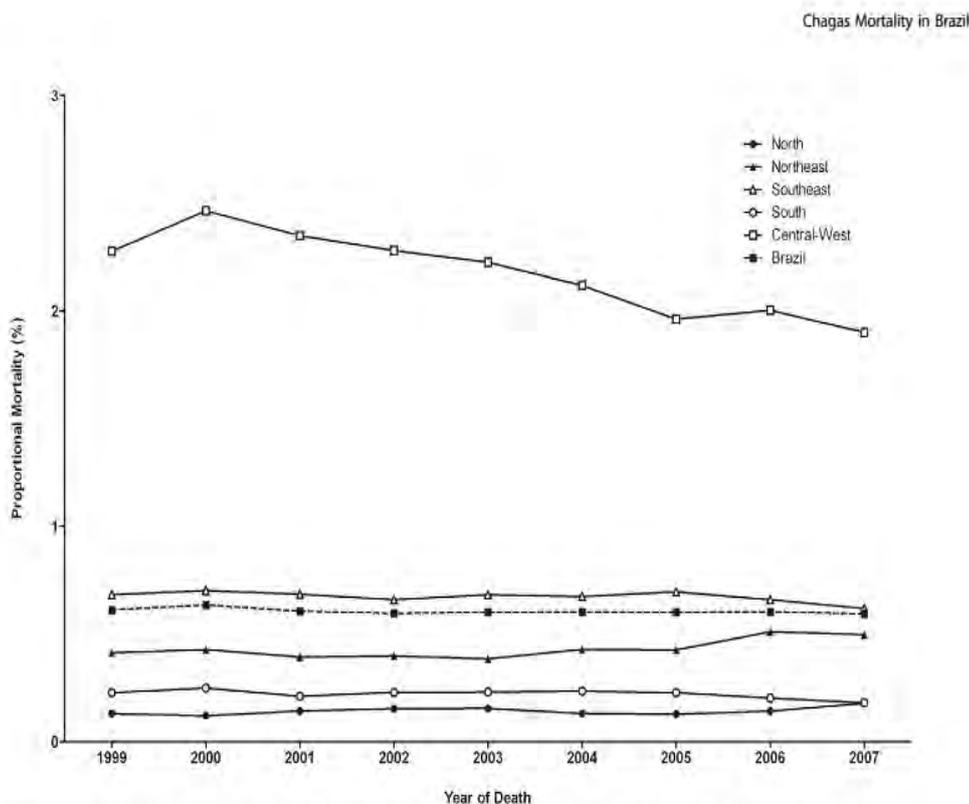
**Table 1. Trends of mortality indicators related to Chagas' disease, Brazil and regions, from 1999 to 2007.**

Indicator	Model*	R <sup>2**</sup>	p	Trend
<b>Standardized specific mortality rate</b>				
Brazil	$Y = 3.37 - 0.076x$	0.63	0.011	Descending
North	$Y = 0.79 + 0.011x$	0.15	0.309	Stabilization
Northeast	$Y = 2.18 + 0.047x + 0.013x^2$	0.64	0.047	Crescent
Southeast	$Y = 3.90 - 0.119x$	0.66	0.007	Descending
South	$Y = 1.25 - 0.045x$	0.52	0.028	Descending
Central-West	$Y = 12.95 - 0.547x$	0.82	0.001	Descending
<b>Proportional mortality rate</b>				
Brazil	$Y = 0.61 - 0.003x$	0.42	0.059	Stabilization
North	$Y = 0.14 + 0.003x$	0.28	0.146	Stabilization
Northeast	$Y = 0.41 + 0.011x + 0.004x^2$	0.82	0.006	Crescent
Southeast	$Y = 0.67 - 0.006x$	0.40	0.069	Stabilization
South	$Y = 0.22 - 0.005x$	0.42	0.058	Stabilization
Central-West	$Y = 2.18 - 0.064x$	0.84	0.001	Descending

\*Model:  $y$  = standardized mortality rates (per 100 000 inhabitants) or proportional mortality related to Chagas' disease, considering multiple causes of death,  $x$  = year of death - year average of the period studied (2003).

\*\*R<sup>2</sup> = coefficient of determination.

doi:10.1371/journal.pntd.0001508.t001



**Figure 2. Proportional mortality related to Chagas' disease in Brazil and regions, from 1999 to 2007.**  
doi:10.1371/journal.pntd.0001508.g002

Northeast has been neglected, resulting in the emergence of new cases and constant or even increasing mortality rates [25].

The fact that Chagas' disease is mostly a slowly progressive and chronic disease and that most deaths are related to an infection acquired many years earlier suggests that the number of new cases in the Northeast may have remained constant or even increased over years. Possible difficulties in controlling secondary vector species such as *T. brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata*, along with oral and congenital transmission may be contributing factors for the maintenance of *T. cruzi* in the Northeast region [25]. Only a small fraction of deaths were caused by acute Chagas' disease, with highest figures in the North region. Interestingly, deaths due to acute disease were increasing during the study period. In fact, in the Amazon region the majority of new cases is caused by oral transmission often leading to acute disease, mainly through the consumption of unpasteurized natural products (such as the palm products *açaí* and *bacaba* juice), and an increased number of outbreaks of acute disease has been reported in recent years [26]. Our data further suggest that with the elimination of *T. infestans* as the main vector in the country, there is a need to develop sustainable control methods to reduce the chance of occurrence of cases directly dependent on secondary transmission by other vectors [9] and new strategies to control emerging oral transmission in the Amazon region [26].

Similar to previous studies, our data show that males and advanced age groups were at higher risk for death related to Chagas' disease [14,21,24]. However, our results did not provide sufficient evidence for the association between males and Chagas mortality. Whereas in bivariable analysis male gender appeared to be protective, in multivariable analysis being male was a risk factor

for mortality. This may be caused by the fact that male sex *per se* is not a risk factor, but gender-specific behavior patterns causing a higher prevalence in males, besides social, cultural and behavioral differences between populations studied [27]. Rassi Jr. *et al.* [28] describe a controversy about the prognostic value of male mortality from Chagas' disease, shown to be associated with a worse prognosis in some studies [29,30], but that this finding was not replicated in others [31–34]. However, most studies involved restricted subgroups, in contrast to our data.

The highest Chagas death rates in the older age groups corroborates previous studies [14,21,24] and confirms that there is a marked tendency of aging of chagasic patients. This transition can be explained mainly due to a cohort effect, a result of exposure to infection with *T. cruzi* in the past [35], considering that transmission routes of Chagas' disease (vector-borne and blood transfusion) have been widely controlled in Brazil [9,36]. The decrease in early mortality has also been attributed to reduced reinfection rates, leading to reduced severity of clinical signs of infection [12,14] with consequently longer survival of patients [37]. Elderly patients with Chagas' disease are a particularly vulnerable population, considering the harmful effects of a combination of Chagas' disease and other chronic degenerative diseases [17]. The frequent association of chronic disease causes significant demand for health services and medications that predispose to numerous risks, whereas the association between Chagas' disease and other chronic diseases may increase mortality and worsen the quality of life of those who are in such an unfavorable condition [17].

The risk of death due to Chagas' disease was higher among blacks and mixed race compared to the white population,

**Table 2.** Bivariable analysis of factors associated with death caused by Chagas' disease, Brazil 1999–2007.

Variables	Death from Chagas' disease		RR	95% confidence interval	P value
	n	%			
<b>Gender*</b>					
Female	23,172	0.622	Ref.		
Male	30,748	0.596	0.96	0.94–0.97	<0.001
<b>Age group (years)*</b>					
<15	118	0.016	Ref.		
15–29	815	0.128	7.59	6.25–9.20	<0.001
30–39	2,333	0.436	25.76	21.41–31.00	<0.001
40–49	5,783	0.746	43.93	36.61–52.71	<0.001
50–59	10,929	1.047	61.44	51.25–73.66	<0.001
60–69	13,686	0.980	57.60	48.05–69.04	<0.001
70 or more	20,214	0.536	31.67	26.43–37.95	<0.001
<b>Age &lt;30 years*</b>					
Yes	933	0.069	Ref.		
No	52,945	0.704	10.03	9.40–10.70	<0.001
<b>Race/Color*</b>					
Caucasian	25,067	0.531	Ref.		
Indigenous	54	0.268	0.50	0.39–0.66	<0.001
Yellow	344	0.470	0.89	0.80–0.98	0.026
Black	5,341	0.879	1.65	1.60–1.69	<0.001
Brown	16,017	0.677	1.27	1.25–1.30	<0.001
<b>Region of residence</b>					
North	676	0.144	Ref.		
South	3,165	0.223	1.54	1.42–1.68	<0.001
Northeast	9,618	0.435	3.00	2.78–3.25	<0.001
Central-West	11,533	2.213	15.01	13.90–16.22	<0.001
Southeast	28,938	0.677	4.66	4.32–5.03	<0.001
<b>Federal Units</b>					
Other states	30,038	0.391	Ref.		
Minas Gerais, Goiás and Federal District	23,892	1.952	4.91	4.82–4.99	<0.001
<b>Residence in state capital</b>					
Yes	12,371	0.544	Ref.		
No	41,559	0.628	1.15	1.13–1.18	<0.001
<b>Occurrence in state capital</b>					
Yes	36,524	0.614	1.04	1.02–1.06	<0.001
No	17,406	0.591	Ref.		

\*Data not available in all cases.  
Total number of deaths: 8,942,217.  
doi:10.1371/journal.pntd.0001508.t002

indicating social disparities in the determination of death related to Chagas' disease. This fact corroborates the findings of Gonçalves *et al.* [34] that during a follow-up of a cohort of chronic chagasic patients from an endemic area found that different races or black color were poor prognostic factors for mortality due to Chagas' disease. However, in more than 10% of death certificates this information was missing, limiting the validity and reliability of this result. As there were only 54 deaths reported in indigenous people in our study, no further conclusions can be made regarding this subgroup.

Our data also point to an important topic regarding notification of Chagas' disease. Historically, only acute cases are subject to compulsory notification, reflecting the focus of control actions against Chagas' disease as an acute condition and on reduction of transmission. The Brazilian Ministry of Health has been discussing compulsory notification of chronic forms, considering the burden of chronic disease in the country and the fact that reactivation of Chagas' disease in the presence of HIV infection is considered an AIDS-defining condition in Brazil [38]. Our study will provide further evidence for the need of introduction of chronic forms as a notifiable disease.

**Table 3.** Logistic regression analysis of variables independently associated with death caused by Chagas' disease, Brazil 1999–2007.

Variable	adjusted OR	95% confidence interval	P value
Age $\geq 30$ years	10.60	9.90–11.33	<0.001
Living in Minas Gerais, Goiás or Federal District	4.89	4.81–4.98	<0.001
Living outside urban area of state capital	1.04	1.02–1.06	<0.001
Male gender	1.02	1.00–1.03	0.045

Total number of deaths: 8,942,217.  
doi:10.1371/journal.pntd.0001508.t003

Our study contains some limitations. The number of Chagas-related deaths may have been underreported, despite the important progress over the period under study both in the coverage of the Mortality Information System (SIM), and the quality of information on causes of deaths. Quality of data may also vary between regions in the country [14]. We included multiple causes of deaths, *i.e.* the mention of Chagas' disease in any field rather than only the underlying cause, to reduce this error. The sociodemographic conditions, such as race/color, education and usual occupation, considered as possible factors predictive of mortality associated with Chagas' disease, showed a considerable proportion of unknown data. Despite these limitations, we consider the results of this study of high validity and highly representative, since all death certificates during the period 1999 to 2007 were included in Brazil, a country of continental dimensions.

Our data show that mortality rates increased by 21% when multiple causes of death were considered, as compared to underlying causes of death. In fact, other authors have highlighted previously the importance of not only including underlying causes

in mortality statistics, to better reflect the true epidemiology of Chagas' disease [14,39].

We conclude that the wealth of information provided by the analysis of mortality from multiple causes contributed to the identification of the epidemiological situation of mortality associated with Chagas' disease and to predict future trends. Thus, our study provides comprehensive and reliable information for planning and evaluation of control measures of Chagas' disease in Brazil. In addition to control measures against transmission of disease, one of the main challenges is the obvious need to improve clinical care and surgery, ensuring adequate attention to the large number of cases Chagas' disease that accumulated over the last decades.

#### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: FRM-M JH CHA ANR. Performed the experiments: FRM-M JH CHA ANR. Analyzed the data: FRM-M JH CHA ANR. Contributed reagents/materials/analysis tools: FRM-M JH CHA ANR. Wrote the paper: FRM-M JH CHA ANR.

#### References

- Coura JR (2007) Chagas' disease: what is known and what's needed – A background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 113–122.
- Ramos Jr. AN, Henkelbach J (2010) Chagas' disease (BMJ) Point of Care – Monograph. London: British Medical Journal Group.
- Sclaninis GA, Yadon ZE (2010) Chagas' disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 115: 14–21.
- Kinchhoff LV (2011) Epidemiology of American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Adv Parasitol* 75: 1–18.
- Guariento ME, Carrizo CM, Almeida EA, Magna LA (2011) Perfil clínico de idosos portadores de doença de Chagas atendidos em serviço de referência. *Rev Bras Clin Med* 9: 20–24.
- Hotez P, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Sachs SE, et al. (2006) Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis and malaria. *PLoS Med* 3: 102.
- World Health Organization (2002) Control of Chagas' disease (Technical Report Series 905). Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (2010) Chagas' disease (American trypanosomiasis) fact sheet (revised in June 2010). *Wkly Epidemiol Rec* 34: 334–336. Available: <http://www.who.int/wer/2010/wer3534.pdf>. Accessed 2010 Oct 20.
- Silveira AC, Dias JCP (2011) O controle da transmissão vetorial. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 52–63.
- Moncayo A, Silveira AC (2009) Current epidemiological trends for Chagas' disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 17–30.
- Coura JR, Viñas PA (2010) Chagas' disease: a new worldwide challenge. *Nature* 456: 46–7.
- Dias JCP, Prata A, Correia D (2008) Problems and perspectives for Chagas' disease control: in search of a realistic analysis. *Rev Soc Bras Med Trop* 41: 193–196.
- Coura JR, Dias JCP (2009) Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 31–40.
- Santo AH (2009) Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Pública* 26: 299–309.
- World Health Organization (2007) *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision, Version 2007*. World Health Organization. Available: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Accessed 2010 Oct 15.
- Bastos MSCB, Latorre MRDO, Waldman EA (2001) Tendência da epidemia de AIDS em usuários de drogas injetáveis no Município de São Paulo de 1985 a 1997. *Rev Bras Epidemiol* 4: 178–190.
- Alves RMA, Thomaz RP, Alcécia EA, Wanderley JS, Guariento ME (2009) Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 622–628.
- Drummond JAG, Marcopito LF (2006) Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998. *Cad Saúde Pública* 22: 2131–2140.
- Silveira AC (2011) O inquérito tratométrico (1975–1983). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 26–32.
- Silveira AC, Silva GR, Prata A (2011) O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975–1980). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 35–39.
- Pereira MG (1984) Características da mortalidade urbana por doença de Chagas, Distrito Federal, Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam* 96: 213–221.
- Ramos Jr. AN, Carvalho DM (2001) Os diferentes significados da certificação conferida ao Brasil como estando livre da doença de Chagas. *Cad Saúde Pública* 17: 1403–1412.
- Massad E (2008) The elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiol Infect* 136: 1153–1164.
- Litvov J, Wanderley DMV, Camargo LMA (1992) Mortalidade por doença de Chagas no Estado de São Paulo (Brasil): subsídios para o planejamento da assistência ao chagásico. *Rev Saúde Pública* 26: 59–65.
- Braz SCM, Melo MFAD, Lorenz VMB, Souza WY, Gomes YM (2011) Chagas' disease in the State of Pernambuco, Brazil: analysis of admissions and mortality time series. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 318–323.
- Silveira AC (2011) Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 122–124.
- Resendes APC, Souza-Santos R, Barbosa CS (2005) Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no Estado de Pernambuco, Brasil, 1992/2000. *Cad Saúde Pública* 21: 1392–1401.
- Rassi Jr. A, Rassi A, Rassi SG (2007) Predictors of Mortality in Chronic Chagas' disease: A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation* 115: 1101–1108.

## Chagas Mortality in Brazil

29. Rassi Jr. A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, et al. (2006) Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med* 355: 799–808.
30. Lopes ER, Chapadeiro E, Borges MCC, Cançado MAP, Rocha A (1982) Morte Súbita e doença de Chagas – análise dos fatores predisponentes do óbito súbito do chagásico crônico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 77: 255–262.
31. Leite LR, Fenelon G, Paes AT, Paola AAV (2001) The Impact of Syncope During Clinical Presentation of Sustained Ventricular Tachycardia on Total and Cardiac Mortality in Patients with Chronic Chagasic Heart Disease. *Arq Bras Cardiol* 77: 446–52.
32. Aras R, Matta JAM, Mota G, Gomes I, Melo A (2003) Cerebral Infarction in Autopsies of Chagasic Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 81: 414–6.
33. Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro ALP (2010) Chagas' disease Predicts 10-Year Stroke Mortality in Community-Dwelling Elderly The Bambuí Cohort Study of Aging. *Stroke* 11: 2477–2482.
34. Gonçalves JGF, Silva VJD, Borges MCC, Prata A, Correia D (2010) Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol* 143: 235–242.
35. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Giatti L (2004) Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980–2000). *Epid Serv Saúde* 13: 217–228.
36. Moraes-Souza H, Ferreira-Silva MM (2011) O controle da transmissão transfusional. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 64–67.
37. Ramos Jr. AN, Carvalho DM (2009) Doença de Chagas: passado, presente e futuro. *Cad Saúde Colet* 17: 787–794.
38. Ramos Jr. AN (2004) Inclusão da reativação da doença de Chagas como uma condição definidora de AIDS para fins de vigilância epidemiológica no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 192–193.
39. Rezende EM, Sampaio IBM, Ishitani LH, Martins EF, Vilella LCM (2010) Mortalidade de idosos com desnutrição em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma análise multidimensional sob o enfoque de causas múltiplas de morte. *Cad Saúde Pública* 26: 1109–1121.

## Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>1</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr<sup>1</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>1,2</sup>, Wolfram Lange<sup>3</sup> and Jorg Heukelbach<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>2</sup> Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>3</sup> Institute of Geography, University of Cologne, Köln, Germany

<sup>4</sup> Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, James Cook University, Townsville, Australia

### Abstract

**OBJECTIVE** To describe patterns of spatial distribution of mortality associated with Chagas' disease in Brazil.

**METHODS** Nationwide study of all deaths in Brazil from 1999 to 2007, where Chagas' disease was recorded as a cause of death. Data were obtained from the national Mortality Information System of the Ministry of Health. We calculated the mean mortality rate for each municipality of residence in three-year intervals and the entire period. Empirical Bayes smoothing was used to minimise random variation in mortality rates because of the population size in the municipalities. To evaluate the existence of spatial autocorrelation, global and local Moran's I indices were used.

**RESULTS** The nationwide mean mortality rate associated with Chagas' disease was 3.37/100 000 inhabitants/year, with a maximum of 138.06/100 000 in one municipality. Independently from the statistical approach, spatial analysis identified a large cluster of high risk for mortality by Chagas' disease, involving nine states in the Central region of Brazil.

**CONCLUSION** This study defined geographical priority areas for the management of Chagas' disease and consequently reducing disease-associated mortality in Brazil. Different spatial-analytical approaches can be integrated to provide data for planning, monitoring and evaluating specific intervention measures.

**keywords** Chagas' disease, spatial analysis, ecological studies, epidemiology, mortality, multiple causes of death, Brazil

### Introduction

Chagas' disease remains a neglected tropical disease and a public health problem with social significance and economic implications in most Latin American countries (Moncayo & Silveira 2009; Coura & Viñas 2010). Recent estimates indicate that 10–15 million people are chronically infected in Latin America, and about 60–100 million are at risk of becoming infected (WHO 2002, 2010; Dias 2007; Coura & Dias 2009). In Brazil, there are 2–3 million individuals in the chronic phase, 1/3 of them suffering from the cardiac and digestive form, which causes high morbidity and mortality (Akhavan 2000; WHO 2002; Almeida *et al.* 2011). In Latin America, about 14 000 people die annually from Chagas' disease (Schmunis 2007). Brazil accounts for approximately 43%, with 6000 annual deaths (Martins-Melo *et al.* 2012). The chronic form of the disease causes 97% of Chagas deaths in Brazil, especially the chronic cardiac form (85%), followed by the

chronic digestive form (9%) (Martins-Melo 2011; Martins-Melo *et al.* 2012).

The increasing globalisation of Chagas' disease owing to migration of infected people has led to a greater awareness worldwide (Coura & Viñas 2010; Schmunis & Yadón 2010), especially in the United States and Europe, where migration of infected individuals from endemic countries has become an emerging public health problem (Schmunis & Yadón 2010).

Studies on the occurrence of infectious diseases according to their spatial distribution have become important for public health, especially for planning and performance of disease control measures (Nascimento *et al.* 2007). In fact, Geographic Information Systems (GIS) have contributed to the effectiveness of interventions through the analysis of spatial data on health (Khan *et al.* 2010). The use of GIS for monitoring vector-borne diseases such as Chagas' disease can identify patterns of spatial distribution of incidence or mortality in defined

geographic regions. We describe patterns of spatial distribution and areas of high risk for mortality related to Chagas' disease in Brazil.

## Materials and methods

### Study area

The study was conducted in Brazil, the largest country in South America and the fifth of the world in size (8.5 million/km<sup>2</sup>). Brazil's population is approximately 190 million, with a density of 22.40 inhabitants/km<sup>2</sup> in 2011. The Brazilian economy is the largest in Latin America and the sixth largest in the world by Gross Domestic Product (GDP). However, the distribution of income is extremely unequal, with tremendous differences between regions and rural/urban areas (for details see United Nations Development Programme - UNDP Brazil; <http://www.pnud.org.br>). The country is divided politically and administratively into 27 federal units (26 States and one Federal District) and 5565 municipalities (Figure 1). The Federation is further grouped into five major regions (North, Northeast, Southeast, South and Central-West) with different geographic, socio-economic and cultural characteristics. The municipalities are a territorial area

with legal autonomy, being the smallest autonomous units of the Federation.

### Study population and design

We performed a nationwide ecological study by spatial analysis using deaths related to Chagas' disease aggregated by municipality of residence. We included all deaths in Brazil from 1999 to 2007, where Chagas' disease was recorded as a cause of death. In this study, 'cause of death' was defined as the notification of Chagas' disease in any line or part of the death certificate, regardless of being classified as an underlying, primary, secondary or contributing cause of death (so-called multiple causes of death) (Santo 2009).

We obtained data from all 5565 Brazilian municipalities through the Mortality Information System (*Sistema Nacional de Mortalidade - SIM*) of the Brazilian Ministry of Health. SIM data are publicly available and were obtained from the website of the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS; [http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm)). SIM contains information from death certificates, filled out by medical professionals. Chagas' disease as a cause of death corresponds to the clinical forms included in the category



**Figure 1** The country of Brazil divided into 26 states and one Federal District (DF), situated in South America.

B57, according to the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (WHO 2007).

The process of obtaining data about deaths initially involved individual data sets for each Federation Unit and year. Consequently, a total of 243 data sets with about 9 million entries were downloaded and processed (one data set for each of the 27 federal states and each of the 9 years, from 1999 to 2007). First, we checked data sets for completeness in relation to the total number of deaths. Field codes from different data sets were standardised and variables not considered in the analysis eliminated. Then, we identified all death certificates in which Chagas' disease was recorded in any line of the certificate as cause of death (both underlying and associated causes). We created new variables for causes of death, as in many cases more than one cause was noted in a line.

The population data for the period were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), based on a national population census from 2000 and official estimates for the years between censuses (1999 and 2001–2007) (available at <http://www.ibge.gov.br>).

#### Statistical analysis

Spatial analysis methods and GIS techniques were used to evaluate the geographic distribution of mortality rates related to Chagas' disease. We applied the strategy of analysis areas data (polygons). We adopted the municipality of residence as the unit of analysis, to obtain greater accuracy of the differences within and between regions and to reveal the priority areas for interventions.

Two strategies were applied as a basis for the construction of spatial distribution maps of deaths related to Chagas' disease. First, mortality rates were estimated as three-year means (1999–2001, 2002–2004 and 2005–2007), and for the total period. Mortality rates were calculated as follows: the mean number of deaths related to Chagas' disease for each period of the triennium or the total period as the numerator; and the population in the middle year of each period (2000, 2003, 2005) as the denominator, by 100 000. Then, to reduce random variability and to provide greater stability of mortality rates mainly in small municipalities, we re-estimated mortality rates by Empirical Bayes Smoothing, to minimise this variation. This method, when estimating the risk of a small area, uses information from neighbouring areas that form the region under study, reducing random fluctuation of the rates. We used the weighted average between the measured values and the overall average rates, in which the weight average is inversely proportional to the population of the region (Assunção *et al.* 1998).

After descriptive spatial analysis by drawing mortality maps, we assessed the presence of spatial dependence using Global Moran's I index on the smoothed rates, to identify areas with clusters of similar risks for the outcome of interest, that is, mortality caused by Chagas' disease. This method of global spatial autocorrelation measures the correlation of a variable with itself in space. Values close to zero indicate an absence of spatial correlation; positive values indicate positive spatial autocorrelation, that is, the existence of similarity between neighbouring municipalities; and negative values show negative spatial autocorrelation (Cliff & Ord 1981).

Then, we assessed local autocorrelation [Local Index of Spatial Association (LISA)] by Local Moran's index (Anselin 1995). The Local Moran's Index determines the dependence of local data in relation to neighbours and identifies patterns of spatial association to characterise the occurrence of clusters of polygons (municipalities) (Anselin 1995).

To identify critical or transition areas, we used the Moran Scatterplot Map, based on Local Moran's Index, to compare the value of each the municipality studied with neighbouring municipalities and to display spatial dependence and spatial patterns. The quadrants generated in this technique are interpreted as follows: Q1 (positive values, positive means) and Q2 (negative values, negative means), indicating points of positive spatial association or similar to neighbours, that is, representing municipalities with high and low mortality rates also surrounded by municipalities with high and low coefficients, respectively; Q3 (positive values, negative means) and Q4 (negative values, negative means), indicating points of negative spatial association, that is, municipalities with low and high mortality rates surrounded by municipalities with high and low rates, respectively. The first two categories represent areas of agreement and the last two transition areas (Anselin 1995).

For the spatial representation of the Moran Scatterplot Map, Moran Maps were used, considering only statistically significant values ( $P < 0.05$ ). High risk for mortality caused by Chagas' disease areas was considered when formed by municipalities covered by class Q1 of the Moran Map.

The neighbourhood matrix was used to estimate the spatial variability of data, which considers only the border municipalities (neighbours of first order) for analysis. The size of the radius used in the analysis of spatial autocorrelation was defined by the correlation between the highest z-score of the Global Moran Index and the distance band. After running the tool from 350 to 800 km, we identified a radius of 640 km to present the best z-score (ESRI 2010).

Digital maps were obtained from the cartographic basis of IBGE, in shape file (.shp) format, compatible with ArcGIS software version 9.3 (Environmental Systems Research Institute – ESRI, Redlands, CA) and TerraView software version 4.1 (*Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE*). These software packages were used for processing, analysis and presentation of cartographic data and to calculate the indicators of global and local spatial autocorrelation as well as for the construction of thematic maps.

#### Ethics

This study is based on secondary data, and all presented information is public domain. No variables allowed the identification of individuals.

#### Results

##### Spatial distribution of Chagas' mortality

Between 1999 and 2007, there were 53 930 deaths in which Chagas' disease was mentioned on any part of the death certificate. 55% (3050/5565) of municipalities reported at least one death related to Chagas' disease in this period. The mean mortality in Brazil was 3.37 per 100 000 inhabitants/year, ranging from 0.0 to 138.06 deaths per 100 000 inhabitants.

Figure 2 presents spatial distribution of mean mortality rates in three different periods. The Bayesian method generated more stable corrected rates, as shown in Figure 3. In general, both Figures show a clear concentration of municipalities with high mortality in the central region of Brazil, including the Federal District, major parts of Goiás state and the so-called Triângulo Mineiro region of north-western of Minas Gerais and northern of São Paulo states. Some areas of Mato Grosso do Sul, Bahia and Tocantins state were also affected. In addition, there were some small high-mortality areas in the bordering area of Paraná and São Paulo states, in southern Piauí and in north-central regions of Bahia state. The mortality patterns in these regions did not change considerably over time.

Table 1 details demographic data and death rates of the 24 municipalities with 50 or more deaths caused by Chagas' disease per 100 000 inhabitants. Most of these municipalities are located in the states Minas Gerais (15) and Goiás (7). The municipality of Abadia dos Dourados (MG) had the highest mortality related to Chagas disease with a relative risk of 46 as compared to the country's average (Table 1). The 24 municipalities are responsible for 3.0% of deaths related to Chagas' disease as multiple

causes of death, but only account for 0.14% of the Brazilian population.

##### Spatial clusters of high risk for mortality caused by Chagas' disease

Spatial autocorrelation, as expressed by Global Moran's I index, is depicted in Table 2. For all periods, values for mortality rates because of Chagas' disease were highly significant, evidencing spatial autocorrelation between municipalities with similar patterns in Brazil.

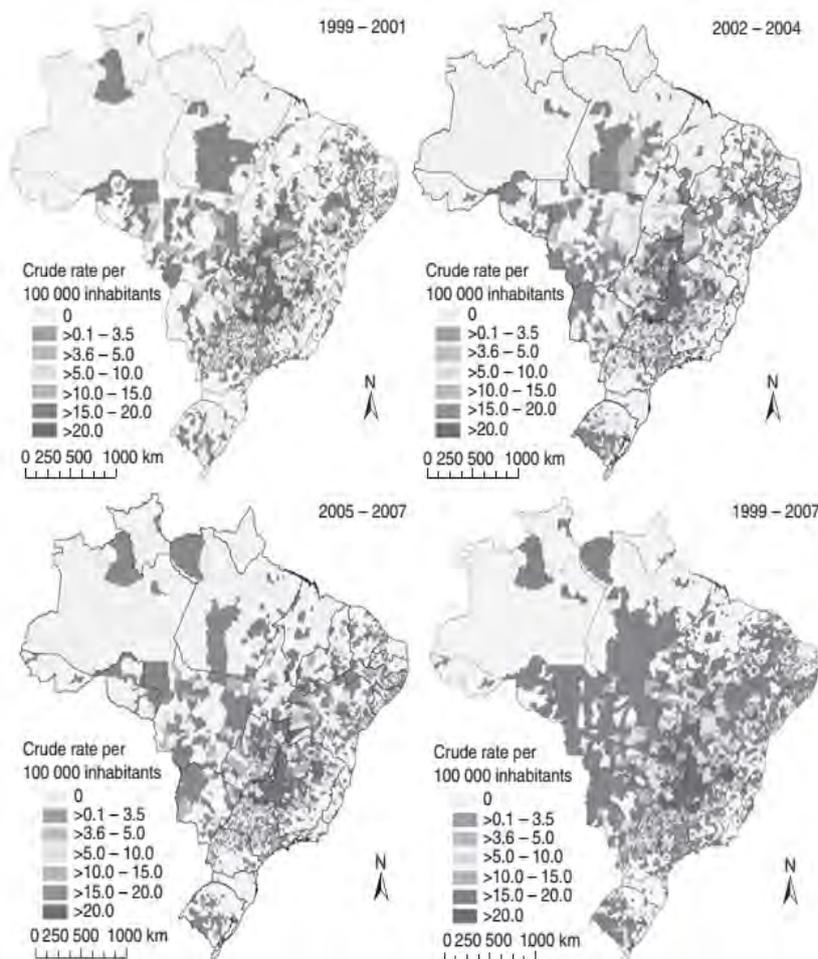
Moran spatial index corroborated the findings of clusters of municipalities in the descriptive maps (Figures 2 and 3). During the progress of Chagas' disease mortality in the period, we identified a large cluster of municipalities with high risk for mortality (Q1 – High/High) in central Brazil. This cluster covered almost all municipalities of Goiás and Minas Gerais, the Federal District and some municipalities of São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Piauí and Bahia state (Figure 4). Beside this major cluster, we identified four smaller high-risk areas (Figure 4). Clusters of municipalities with low mortality rates (Q2 – Low/Low) were located in the South, in the Northeast and in the North regions (Figure 4).

In the observation period, the main cluster was surrounded by small clusters of municipalities with lower values (Q4 – Low/High). There were also some municipalities with high values (Q3 – High/Low) near clusters of low values (Q2) – transition areas, with reduced mortality rates. The cluster in southeast Piauí State increased the number of municipalities with high mortality rates in the period 2005–2007 (Figure 4).

#### Discussion

This is the first systematic spatial analysis of Chagas' disease, using mortality data. We identified spatial clusters of municipalities with high mortality rates related to Chagas' disease in Brazil, in particular an extended risk area encompassing nine states. Different spatial-analytical approaches confirmed the geographic extension of this cluster. We defined priority areas for intervention, appropriate management of patients with chronic infection and the consequent reduction in cases or deaths, considering epidemiological and operational conditions in the Brazilian municipalities affected.

The spatial distribution of mortality associated with Chagas' disease was heterogeneous with the presence of deaths in all Brazilian states. The inequality of the risk of dying of Chagas' disease among geographical areas was identified by the presence of groups with high mortality

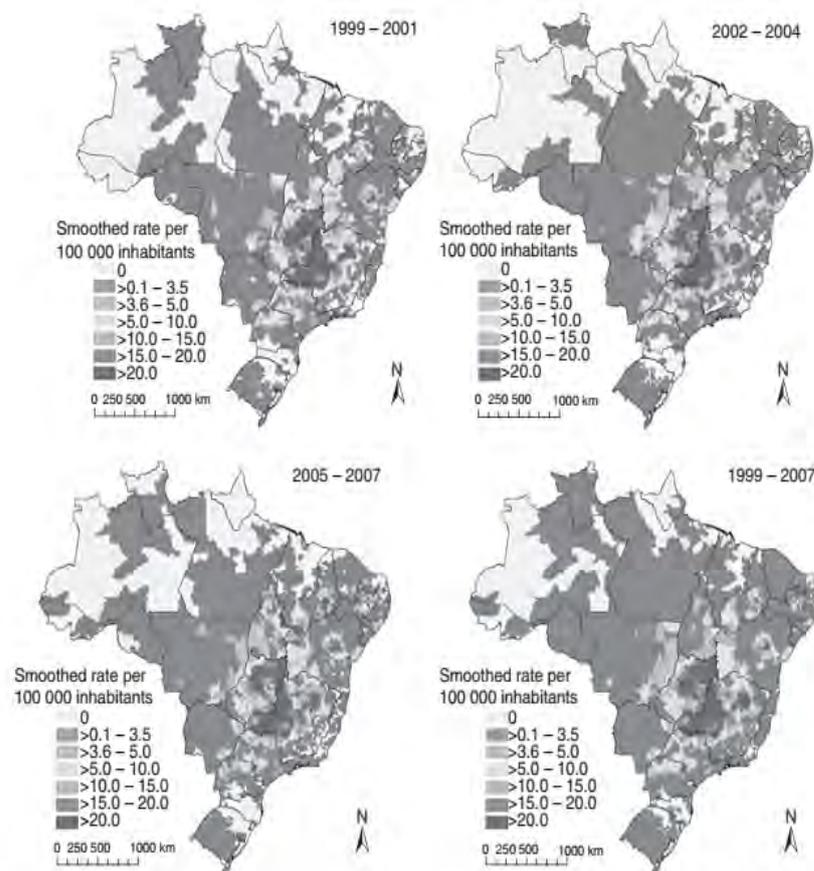


**Figure 2** Spatial distribution of mean mortality rates related to Chagas' disease (per 100 000 inhabitants) based on multiple causes of death by municipality, Brazil, 1999–2007.

rates in the states of Minas Gerais, Goiás, Distrito Federal, São Paulo, Paraná, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Bahia and Piauí. This geographical feature was also observed in intra-regional variations between the states that had the highest mortality rates for the period. The state of Goiás, for example, had the highest mortality rates, but enormous variations between municipalities. Municipalities with higher risk were usually surrounded by others with higher rates and/or intermediaries. On the other hand, within groups of municipalities with high rates, some presented lower rates than the national average. This reveals that the spatial distribution of mortality associated with Chagas' disease is, similar to

other vector-borne diseases, heterogeneous and focal, even in geographically close areas (Cecere *et al.* 2004; Vazquez-Prokopec *et al.* 2005; Kitron *et al.* 2006; Atanaka-Santos *et al.* 2007; Guimaraes *et al.* 2008; Mischler 2011; Parise *et al.* 2011; Rollemberg *et al.* 2011).

Differences between municipalities may also have been caused by underreporting because of problems in the local health system, such as lack of access to specialised services in these municipalities leading to migration of patients to the major urban centres (Martins-Melo *et al.* 2012), owing to an inability of health professionals to properly diagnose Chagas' disease, and inefficiency of the epidemiological surveillance services.



**Figure 3** Spatial distribution of mortality rates related to Chagas' disease after smoothing by Bayesian Local Empirical method, based on multiple causes of death by municipality, Brazil, 1999–2007.

Our data show that spatial patterns of coefficients between municipalities did not occur randomly. The global Moran index showed autocorrelation of mortality associated with Chagas' disease, and local Moran index identified clusters of municipalities with high mortality rates and defined priority areas for surveillance and control of Chagas' disease in Brazil. In fact, Chagas' disease as a focal disease depends not only on the presence of vector, but also on certain other conditions, such as access to health services and poor living conditions (Silveira *et al.* 2011).

Local Moran statistic identified critical or high priority areas formed by the municipalities covered by the class Q1 Moran Map. The local spatial autocorrelation analysis performed revealed a pattern of extreme concentration of municipalities with high rates of mortality associated with Chagas' disease in the central areas of Brazil.

In Brazil, Penna *et al.* (2009) have recently identified disease clusters for prioritisation of control measures in high-risk areas, defining areas with highest detection rates of leprosy by using spatial scan statistics. Consequently, the National Leprosy Control Program targeted these areas as priority regions and is financing research projects focussing on these areas (Alencar *et al.* 2012). A similar approach is proposed to be performed by the National Chagas' Disease Control Program.

We found that there was an overlap of high risk for mortality in areas with high rates of seroreactivity for Chagas' disease, and with high rates of infestation by the previous main vector *Triatoma infestans* in the past (Camargo *et al.* 1984, Passos & Silveira 2011, Silveira *et al.* 1984, 2011). This pattern was observed in the area of the central cluster, the clusters of southeast of Mato

**Table 1** Municipalities with Chagas' disease mortality rates  $\geq 50$  deaths/100 000 inhabitants, Brazil - 1999 to 2007

Order	Municipality (State)	Population*	Deaths (UC)	Deaths (MC)	Rates (UC)†	RR	Rates (MC)†	RR‡
1	Abadia dos Dourados (MG)	6422	75	80	129.43	46.39	138.06	40.96
2	Josenópolis (MG)	4480	40	40	99.83	35.78	99.83	29.62
3	Carbonita (MG)	9340	82	87	98.96	35.46	105.00	31.15
4	Davinópolis (GO)	2069	15	17	79.02	28.32	89.56	26.57
5	Tapiramutá (BA)	17 940	126	140	77.36	27.72	85.95	25.50
6	Cabeceiras (GO)	6734	45	51	73.00	26.16	82.73	24.54
7	BambuÍ (MG)	22 119	139	154	70.05	25.10	77.61	23.02
8	São Patrício (GO)	1821	11	11	66.60	23.87	66.60	19.76
9	Engenheiro Navarro (MG)	6833	41	45	65.67	23.53	72.08	21.38
10	Coromandel (MG)	28 299	153	173	60.23	21.58	68.10	20.20
11	Nova América (GO)	2253	12	12	59.65	21.37	59.65	17.70
12	Pedrinópolis (MG)	3230	16	18	58.38	20.92	65.68	19.48
13	Paineiras (MG)	4757	25	28	58.01	20.79	64.97	19.27
14	UnaÍ (MG)	72 768	373	425	57.06	20.45	65.02	19.29
15	Bonfinópolis de Minas (MG)	6 213	32	35	56.68	20.31	61.99	18.39
16	Lagamar (MG)	7 577	38	42	55.68	19.95	61.54	18.26
17	Santa Rosa de Goiás (GO)	3380	17	17	55.40	19.85	55.40	16.43
18	Fruta de Leite (MG)	6632	33	34	55.36	19.84	57.04	16.92
19	José Gonçalves de Minas (MG)	4734	23	25	53.74	19.26	58.41	17.33
20	São Domingos (GO)	9294	45	48	53.06	19.01	56.60	16.79
21	Biquinhas (MG)	2717	13	16	52.54	18.83	64.66	19.18
22	São Gonçalo do Abaeté (MG)	5227	25	30	52.30	18.74	62.76	18.62
23	Santana do Itararé (BA)	5150	24	28	50.31	18.03	58.70	17.41
24	Carmo do Rio Verde (GO)	7656	35	40	50.00	17.92	57.14	16.95
TOTAL		247.645	1438	1596	64.40	23.08	71.48	21.21

UC, underlying cause; MC, multiple causes.

\*Average population.

†Calculated using the population of the year 2003.

‡The relative risk (RR) refers to the national mean.

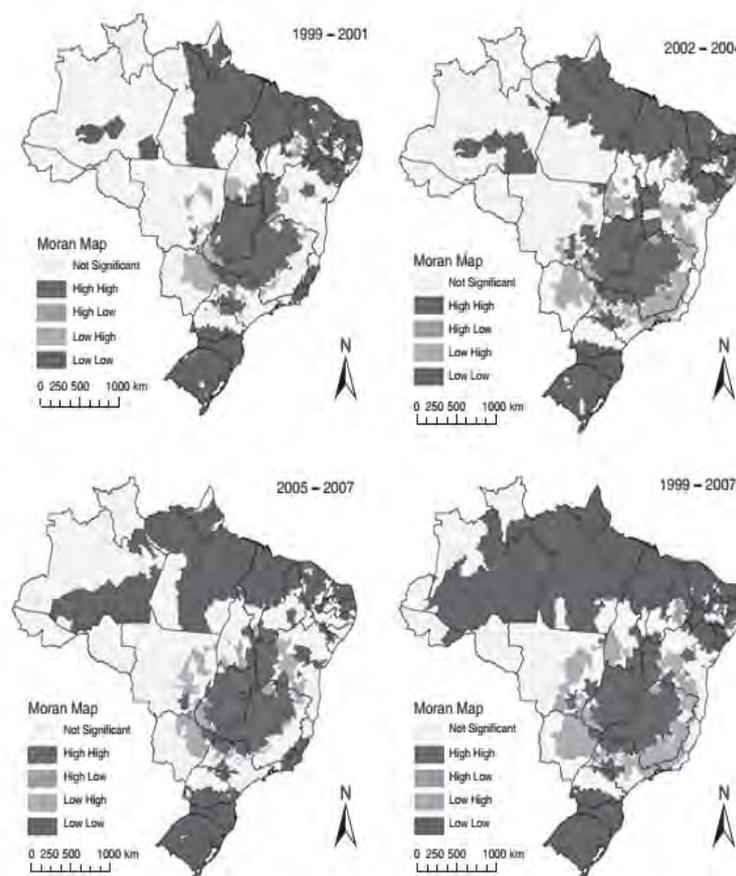
**Table 2** Global Moran's index for the mean rates of mortality related to Chagas' disease and their significance levels (multiple causes of death), Brazil 1999-2007

Period	Global Moran's index	P-value
1999-2001	0.3222	<0.0001
2002-2004	0.2725	<0.0001
2005-2007	0.2695	<0.0001
1999-2007	0.3755	<0.0001

Grosso, north-central and São-Francisco valley of Bahia and the border between São Paulo and Paraná (Passos & Silveira 2011; Silveira *et al.* 2011). Despite the recent elimination of the most important vector species in Brazil, in these areas many people are still infected, as evidenced by these high-risk areas for Chagas' mortality. However, these findings may be contradictory and vector presence and prevalence of infection in humans in the past are ineffective in predicting whether or not there were changes in the patterns of mortality indicators in the municipalities

in the study period. This relationship is exemplified by the observed pattern in Rio Grande do Sul in the extreme south of Brazil, where the highest rates of infected *T. infestans* were found (Passos & Silveira 2011; Silveira 2011; Silveira *et al.* 2011), whereas mortality related to Chagas' disease in our study showed low values in this region. Future studies will have to work on regional differences of transmission, morbidity and mortality.

The interpretation of results must take into consideration that there may be some limitations arising from the notification and storage of data on mortality (Drumond & Marcopito 2006). The use of secondary data may show inconsistency in the quantity and quality of the information. Another limitation refers to possible underreporting of deaths (Santo 2009) that may have occurred despite the important progress over the period under study, both in the coverage of the Mortality Information System (SIM) and in the quality of information of causes of death. We included multiple causes of death to reduce this error. The coverage (ratio of deaths reported and estimated) SIM also



**Figure 4** Moran Map of mortality rates related to Chagas' disease by multiple causes on municipalities of Brazil, 1999–2007.

varies between regions in the country, especially in the North and Northeast. Its coverage in 2001 was 82.3% for the country as a whole, ranging from 96.1% in Rio Grande do Sul and 48.8% in Maranhão (Ministry of Health of Brazil 2004). The proportion of deaths from ill-defined causes is also unequally distributed between regions, rural and urban areas, age groups and socio-economic strata (Drummond & Marcopito 2006). However, we believe that this underreporting is at random and not associated with Chagas' mortality.

We conclude that the use of spatial analysis tools for defining priority areas is a feasible strategy for surveillance and control of Chagas' disease. Control of vector transmission and recognition of Chagas' disease as a chronic condition by health authorities is needed. Clinical management of chronic disease, in primary care and reference service, needs to be improved, and adequate access to

health services and social care for individuals with chronic Chagas' disease should be guaranteed. Integrated care of chronic patients and intervention measures to reduce morbidity and mortality should be established, considering geographical areas of risk.

#### References

- Akhavan D (2000) *Análise de Custo-Efetividade do Programa de Controle da Doença de Chagas no Brasil. Relatório final* Pan American Health Organization, Brasília.
- Alencar CH, Ramos AN, Santos ES, Richter J & Heukelbach J (2012) Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Tropical Medicine & International Health* 17, 518–525.
- Almeida EA, Ramos AN Jr, Correia D & Shikanai-Yasuda MA (2011) Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review

F. R. Martins-Melo *et al.* Mortality of Chagas' disease in Brazil

- (1980–2010). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 762–770.
- Anselin L (1995) Local Indicators of Spatial Association – LISA. *Geographical Analysis* 27, 93–115.
- Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL & Sakurai E (1998) Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cadernos de Saúde Pública* 14, 713–723.
- Atanaka-Santos M, Souza-Santos R & Czeresnia D (2007) Spatial analysis for stratification of priority malaria controls areas, Mato Grosso State. *Cadernos de Saúde Pública* 23, 1099–1112.
- Camargo ME, Silva GR, Castilho EA & Silveira AC (1984) Inquérito sorológico da prevalência da infecção chagásica no Brasil, 1975/1980. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 26, 192–204.
- Cecere MC, Vazquez-Prokopec GM, Gurtler RE & Kitron U (2004) Spatio-temporal analysis of reinfestation by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) following insecticide spraying in a rural community in northwestern Argentina. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 71, 803–810.
- Cliff AD & Ord JK (1981) *Spatial Processes: Models and Applications*. Pion, London.
- Coura JR & Dias JCP (2009) Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its Discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 104, 31–40.
- Coura JR & Viñas PA (2010) Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature* 465, s6–s7.
- Dias JCP (2007) Globalização, iniquidades e doença de Chagas. *Cadernos de Saúde Pública* 23, 12–22.
- Drumond JAG & Marcopito LF (2006) Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998. *Cadernos de Saúde Pública* 22, 2131–2140.
- ESRI (2010) Hot Spot Analysis. Environmental Systems Research Institute. Available: <http://downloads2.esri.com/gallery/videos/HotSpotPart2.wmv>. Accessed: September 25, 2011.
- Guimaraes RJPS, Freitas CC, Dutra LV *et al.* (2008) Schistosomiasis risk estimation in Minas Gerais state, Brazil, using environmental data and GIS techniques. *Acta Tropica* 108, 234–241.
- Khan OA, Davenhal W, Ali M *et al.* (2010) Geographical information systems and tropical medicine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 104, 303–318.
- Kitron U, Clennon JA, Cecere MC, Gurtler RE, King CH & Vazquez-Prokopec G (2006) Upscale or downscale: applications of fine scale remotely sensed data to Chagas disease in Argentina and schistosomiasis in Kenya. *Geospatial Health* 1, 49–58.
- Martins-Melo FR (2011) *Epidemiologia e distribuição espacial da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil, 1999 a 2007*. Masters Thesis - Postgraduate Program in Public Health, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.
- Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr & Heukelbach J (2012) Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6, e1508.
- Ministry of Health of Brazil (2004) *Evolução da Mortalidade no Brasil*. Brazilian Ministry of Health, Brasília.
- Mischler PD (2011) *Mapping and modeling of Neglected Tropical Diseases in Brazil and Bolivia*. Dissertation (PhD) – Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College School of Veterinary Medicine, Louisiana.
- Moncayo A & Silveira AC (2009) Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 104, 17–30.
- Nascimento LFC, Batista GT, Dias NW, Catelani CS, Becker D & Rodrigues L (2007) Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba, 1999 a 2001. *Revista de Saúde Pública* 41, 94–100.
- Parise EV, Araújo GC & Pinheiro RT (2011) Spatial analysis and determination of priority areas for malaria control in the State of Tocantins, from 2003 to 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 63–69.
- Passos ADC & Silveira AC (2011) Síntese dos resultados dos inquéritos nacionais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 47–50.
- Penna MLF, Oliveira MLVDR & Penna GO (2009) The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy Review* 80, 332–344.
- Rolleberg CVV, Santos CMB, Silva MMBL *et al.* (2011) Epidemiological characteristics and geographical distribution of schistosomiasis and geohelminths, in the State of Sergipe, according to data from the Schistosomiasis Control Program in Sergipe. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 91–96.
- Santo AH (2009) Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Revista Panamericana Salud Publica* 26, 299–309.
- Schmunis GA (2007) Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 102, 75–85, [não é necessário – o de cima é igual e mais atualizado].
- Schmunis GA & Yadón ZE (2010) Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica* 115, 14–21.
- Silveira AC (2011) O Inquérito triatomínico (1975–1983). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 26–32.
- Silveira AC, Feitosa VR & Borges R (1984) Distribuição de triatomíneos capturados no ambiente domiciliar, no período de 1975–83, Brasil. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais* 36, 15–312.
- Silveira AC, Silva GR & Prata A (2011) O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975–1980). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44, 33–39.
- Vazquez-Prokopec GM, Cecere MC, Canale DM, Gurtler RE & Kitron U (2005) Spatiotemporal patterns of reinfestation by

F. R. Martins-Melo *et al.* **Mortality of Chagas' disease in Brazil**

*Triatoma guasayana* (Hemiptera: Reduviidae) in a rural community of Northwestern Argentina. *Journal of Medical Entomology* 42, 571–581.

WHO (2002) *Control of Chagas disease* (Technical Report Series 905) World Health Organization, Geneva.

WHO (2007) *Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision, Version 2007*:

World Health Organization. Available: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Accessed: October 15, 2010.

WHO (2010) Chagas' disease (American trypanosomiasis) fact sheet (revised in June 2010). *Weekly Epidemiological Record* 34, 334–336. Available: <http://www.who.int/wer/2010/wer8534.pdf>. Accessed: October 20, 2010.

**Corresponding Author** Jörg Heukelbach, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil. E-mail: [heukelbach@web.de](mailto:heukelbach@web.de)

## Original Article

**Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences**Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>1,2</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr<sup>1</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>1,2</sup>, Jorg Heukelbach<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil<sup>2</sup>Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, Basel, Switzerland<sup>3</sup>Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia**Abstract**

**Introduction:** Studies on mortality due to parasitic diseases such as Chagas disease are useful to understand the epidemiology and to plan and guide control measures for these diseases. We analyzed mortality trends due to Chagas disease in Brazil and regions, between 1979 and 2009. **Methodology:** Mortality data (underlying cause of death) were obtained from the nationwide Mortality Information System (SIM) of the Ministry of Health. We calculated crude mortality rates and rates standardized by age, as well as proportional mortality.

**Results:** In total, 27,560,043 deaths occurred in the study period. In 172,066 deaths, Chagas disease was mentioned as the underlying cause (proportional mortality: 0.62%). The mean crude and age-standardized mortality rates were 3.61 and 5.19 deaths/100,000 inhabitants/year, respectively. During the observation period, Chagas mortality declined significantly at the national level ( $R^2=97\%$ ,  $p<0.001$ ), with different patterns between regions. There was a significant reduction in mortality in the Central-West ( $R^2=90\%$ ,  $p<0.001$ ), Southeast ( $R^2=98\%$ ,  $p<0.001$ ) and South ( $R^2=94\%$ ,  $p<0.001$ ), but in the North ( $R^2=34\%$ ,  $p=0.001$ ) and Northeast ( $R^2=65\%$ ,  $p<0.001$ ) regions mortality increased. **Conclusions:** Despite the overall decline in mortality due to Chagas disease in Brazil, it remains an important public health problem. After successful control of the primary vector *Triatoma infestans*, intervention measures must focus on improved access to health care and secondary prevention. The North and Northeast regions, where vectors other than *T. infestans* have a primary role, need special attention.

**Key words:** Chagas disease; mortality; temporal trends; neglected Tropical diseases; Brazil*J Infect Dev Ctries* 2012; 6(11):817-824.

(Received 14 December 2011 – Accepted 16 April 2012)

Copyright © 2012 Martins-Melo *et al.* This is an open-access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.**Introduction**

A century after its discovery, Chagas disease remains a neglected tropical disease in Latin America [1,2]. In addition, due to increased international migration, the disease is becoming an emerging disease, mainly in North America and Europe [3-5]. Approximately 15 million people are infected in Latin America [1,5,6], causing 14,000 deaths annually [4,7].

In Brazil, with significant reduction of vector and transfusional transmission, the number of new cases has been drastically reduced in recent years [8]. Recent studies estimate around two to three million infected people in Brazil, as compared to seven million in the 1960s [1,9,10]. There are six thousand fatal cases per year, representing about 43% of the total number of deaths from Chagas disease in Latin America [11,12].

Given the chronic nature of Chagas disease and increased life expectancy in Brazil, it can be assumed that, in the next decades, mortality figures due to the disease will remain at a high level. Here we present data on mortality caused by Chagas disease in Brazil and its geographical regions from 1979 to 2009.

**Methodology***Study design and data sources*

We conducted a nationwide study using mortality data from the Mortality Information System of the Ministry of Health of Brazil (SIM - *Sistema de Informação de Mortalidade*; SIM/MS/DATASUS), freely accessible at <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. We included all deaths that occurred in Brazil between 1979 and 2009, the period available in the database. SIM data are based on death certificates

**Table 1.** Crude and standardized mortality rates (per 100,000 inhabitants) and proportional mortality due to Chagas disease in Brazil and regions, 1979-2009

Region	Deaths (n)	Crude mortality rate	Standardized mortality rate	Proportional mortality (%)
North	1,530	0.45	0.81	0.12
Northeast	23,051	1.67	2.35	0.34
Southeast	98,199	4.84	6.48	0.72
South	10,916	1.55	2.09	0.25
Central-West	38,310	12.26	23.33	2.54
Brazil	172,066	3.61	5.19	0.62

(*declaração de óbito – DO*), consisting of a standardized form with demographic and clinical information (causes of death), completed by physicians.

Chagas disease was identified according to the Ninth and Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), with the following codes: 086 for the period 1979-1995 (ICD-9) and B57 for 1996-2009 (ICD-10) [13,14].

Population data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE; <http://www.ibge.gov.br>), based on data from the National Population Censuses (1980, 1991 and 2000), the Population Count (1996), and population estimates for intercensus years.

#### Data analysis

We present the crude mortality rate and proportional mortality due to Chagas Disease by region of residence and year of occurrence of death. Mortality rates were calculated by dividing the number of deaths in each calendar year by the population, and presented per 100,000. Proportional mortality was calculated by dividing the number of deaths from Chagas disease by the total number of deaths, multiplied by 100. To avoid differences in age profile of the regions analyzed, which may influence the observed trends, mortality rates were standardized by age using the direct method, considering the Brazilian population of the year 2010 as standard.

Trend analysis of indicators was performed by simple linear regression and correlation. To avoid autocorrelation between the terms of the regression equation, we used the artifice to centralize the variable year, transforming it into calendar year less 1994 (observation year - 1994), as this was the midpoint of the series.

Calculation of indicators and preparation of tables and figures was performed using Microsoft Excel spreadsheets (Microsoft Corporation; Redmond, Washington, USA). We used SPSS for Windows version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences; IBM, SPSS Corporation, Chicago, USA) for linear regression and scatterplots.

#### Ethics

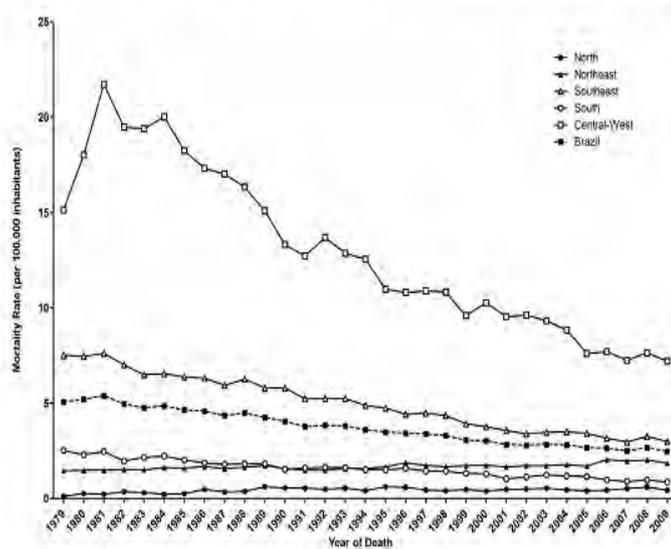
This study was solely based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals; thus approval by an ethical review board was not necessary.

#### Results

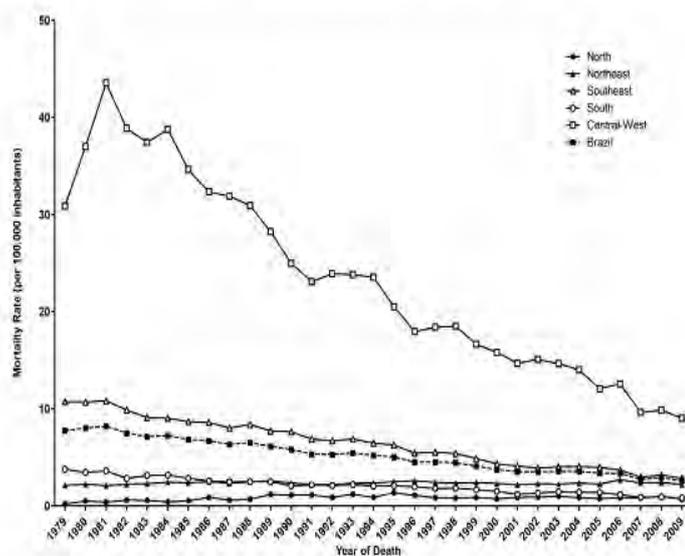
In total, there were 27,560,043 deaths between 1979 and 2009 in Brazil. Chagas disease was mentioned as the underlying cause of death in 172,066 (0.62%) cases. The mean mortality rate in the period was 3.61/100 000 inhabitants/year. Most (57.1%) deaths occurred in the Southeast region (98,199), followed by the Central-West 22.3% (38,310), Northeast 13.4% (23,051), South 6.4% (10,916) and North regions 0.9% (1,530). Crude and standardized mortality rates and proportional mortality in Brazil and regions over the observation period are depicted in Table 1. The highest mortality was observed in the Central-West region. Standardized data showed a considerable increase of mortality, as compared to crude data.

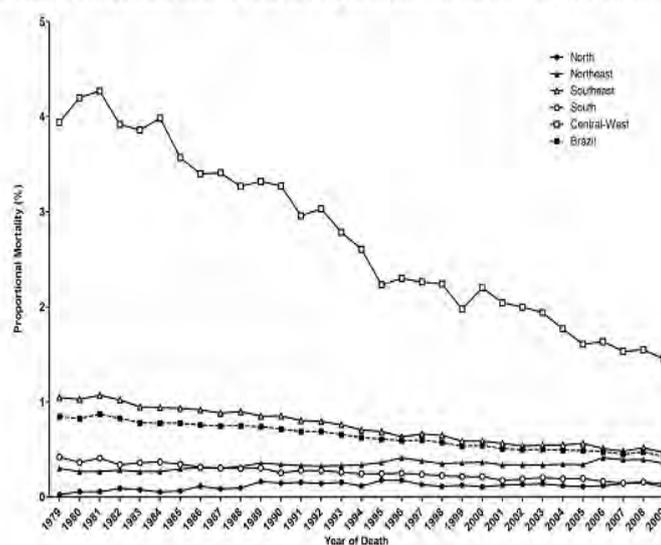
Trends of crude mortality rates, standardized mortality rates, and proportional mortality in Brazil and regions are presented in Figures 1-3. There was a significant decrease of both mortality rates (crude:  $R^2 = 97\%$ ; standardized:  $R^2 = 98\%$ ) and proportional mortality ( $R^2 = 97\%$ ) in the country (all  $p < 0.001$ ; Table 2). Mortality in the Central-West peaked at 21.73 (crude rate) and 43.53 (standardized rate) in the

**Figure 1.** Crude mortality rate due to Chagas disease in Brazil and regions, 1979-2009



**Figure 2.** Standardized mortality rate due to Chagas disease in Brazil and regions, 1979-2009



**Figure 3.** Proportional mortality due to Chagas disease in Brazil and regions, 1979-2009

year 1981. Similar to the pattern observed at the national level, rates in these regions, along with those in the South, decreased steadily during the study period (Figures 1-3; Table 2). The largest decrease was observed in the Central-West, with a linear annual decrease of 0.45 deaths per 100,000 inhabitants (Table 2). In contrast, the North and Northeast regions showed a slight but statistically significant increasing trend of Chagas disease mortality rates and proportional mortality, with the exception of the standardized mortality rate in the Northeast, which showed stabilization (Table 2).

### Discussion

The present study describes the magnitude and trends of mortality due to Chagas disease over a period of 31 years, on a nationwide level. The data show an overall decline of mortality due to Chagas disease, but also demonstrated different regional patterns. Highly endemic areas such as the Central West and Southeast showed a steady decline over the years, whereas in the North and Northeast, where incidence is known to be relatively low, mortality figures have been increasing or maintained at a stable level [15].

The disparities in mortality trends among regions reflect the effectiveness of national control measures and control policies, which focused mainly on vector transmission and blood transfusion. The program directed its efforts to the elimination of transmission

by the primary vector, the kissing bug *Triatoma infestans*. This vector is not frequent in the North and Northeast regions [15-17]; thus these regions did not benefit considerably from vector control actions performed in the last decades, as other vectors not affected by the intervention measures, such as *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata*, prevail in those areas [16,18]. In the Northeast region with the exception of Bahia state (an endemic area for *T. infestans* in the past), *T. brasiliensis* and *T. pseudomaculata* are native species with a center of endemism in the northeastern savannah region [16,17]. Interruption of transmission of Chagas disease by *T. infestans* had little effect on vector transmission in most states in the Northeast (Maranhão, Ceará, Rio Grande do Norte, Alagoas and Sergipe states) and other regions (Espírito Santo and Santa Catarina states). It can be assumed that Chagas mortality will remain a public health problem for decades in these regions [18,19], and control actions must be performed to reduce transmission by vectors other than *T. infestans*.

In the Amazon region the majority of new cases of Chagas disease is mainly caused by oral route of transmission, through the consumption of natural products such as the palm products *açai* juice, *juçara* juice and *bacaba* [1,20,21]. This mode of transmission and emerging public health concerns for safe foods encourage surveillance activities aimed at pasteurizing

**Table 2.** Linear regression analysis on trends of mortality due to Chagas disease in Brazil and regions, 1979-2009

Indicator	Equation	R <sup>2</sup>	p	Trend
<b>Mortality rate</b>				
Brazil				
Crude	$Y = 3.73 - 0.099x$	0.97	<0.001	Descending
Standardized	$Y = 5.19 - 0.185x$	0.98	<0.001	Descending
North				
Crude	$Y = 0.43 + 0.008x$	0.34	0.001	Crescent
Standardized	$Y = 0.81 + 0.013x$	0.20	0.011	Crescent
Northeast				
Crude	$Y = 1.68 + 0.014x$	0.65	<0.001	Crescent
Standardized	$Y = 2.35 + 0.003x$	0.03	0.338	Stabilization
Southeast				
Crude	$Y = 5.01 - 0.161x$	0.98	<0.001	Descending
Standardized	$Y = 6.48 - 0.269x$	0.98	<0.001	Descending
South				
Crude	$Y = 1.58 - 0.049x$	0.94	<0.001	Descending
Standardized	$Y = 2.09 - 0.087x$	0.95	<0.001	Descending
Central-West				
Crude	$Y = 12.94 - 0.450x$	0.90	<0.001	Descending
Standardized	$Y = 23.33 - 1.061x$	0.93	<0.001	Descending
<b>Proportional mortality</b>				
Brazil				
Crude	$Y = 0.64 - 0.015x$	0.98	<0.001	Descending
North				
Crude	$Y = 0.11 + 0.002x$	0.33	0.001	Crescent
Northeast				
Crude	$Y = 0.33 + 0.004x$	0.62	<0.001	Crescent
Southeast				
Crude	$Y = 0.74 - 0.021x$	0.97	<0.001	Descending
South				
Crude	$Y = 0.26 - 0.008x$	0.95	<0.001	Descending
Central-West				
Crude	$Y = 2.73 - 0.097x$	0.97	<0.001	Descending

the products and controlling the export of untreated juice and other products to other regions and out of the

country [20]. However, mortality due to acute form of the disease, which occurs most commonly after oral infection, does not play a significant role, with nationwide and Amazon region Chagas deaths due to acute disease reported at 2.8% and 11%, respectively [12].

In addition to factors related to the control of vector transmission, the explanation for regional differences of mortality due to Chagas disease may also be related to different rates of migration between high and low endemic regions and unequal recognition of the disease as a public health threat by health professionals of these regions [22]. There are also remarkable regional differences in terms of access to diagnosis and treatment, the quality of care provided, diagnostic capacity, and quality of data [23]. Besides the control of vector and transfusional transmission of Chagas disease, it is assumed that the improved survival of patients resulting from better quality of

health care may have contributed to the downward trend in mortality observed in the Central-West, Southeast and South [10]. The improved coverage of serological screening of blood donors substantially reduced the rates of transmission by transfusion in Brazil [24]. In addition, other transmission routes dependent on the enzootic cycle of transmission are also important, such as extra domiciliary vector transmission [8,25,26].

Mother-to-child transmission plays only a minor role in the country, except in the state of Rio Grande do Sul, which has the highest rates of mother-to-child transmission, as indicated by the data collected in a recent survey of seroprevalence in children under five years of age [26]. However, due to the absence of a systematic program of routine serological screening during prenatal care in endemic areas, and the fact that the majority of children with congenital transmission are clinically asymptomatic, it is difficult to estimate the actual prevalence of congenital Chagas disease in Brazil [27].

Chagas disease is emerging as an opportunistic disease, with reactivation of chronic disease in the form of meningoencephalitis and/or myocarditis, whether as an AIDS-defining condition or as an event that is associated with induced immunosuppression such as in transplants [27,29].

Aspects related to the focus of surveillance should be reviewed and must expand beyond acute cases. The increased survival of people with Chagas disease [2,30] will further increase the frequency of association with other chronic and degenerative diseases, with a need for comprehensive care of this population [31,32]. Control measures must go beyond classical actions such as vector control and serological screening of blood donors and should include comprehensive secondary prevention to avoid serious complications as well as social and financial costs [12]. Additionally, the unfavorable figures in the North and Northeast clearly indicate the need for a new approach in epidemiological surveillance of Chagas disease.

It is known that mortality rates related to Chagas disease are strongly influenced by the unequal distribution of deaths and by possible differences in age structures of populations in regions of Brazil. In this study, in addition to the crude mortality rates, we also present age-standardized rates. Regional differences caused by different age distribution can thus be reduced. Standardized rates were remarkably higher than crude rates, but these estimates should only be used for comparative analysis, as the crude rates represent the actual values.

The interpretation of mortality data over a period of more than 30 years on a nationwide context should take into consideration some limitations [32]. In general, secondary data contain inconsistencies regarding quality of data [14,15]. Deaths may be underreported, and this error probably has changed over time and regions [14]. Interpretation of trend data and regional differences should consider these circumstances. In fact, despite progress over the study period in both *SIM* coverage and quality of information on causes of death, coverage varied among states and regions of the country, especially in the North and Northeast [33-36]. Diagnostic criteria of *T. cruzi* infection are standardized throughout the country, which reduces possible random variations of the differences in mortality between regions [37]. Diagnosis of chronic Chagas disease is made after consideration of the patient's history (including epidemiological risk factors) and clinical examination. The chronic phase of Chagas disease is routinely

diagnosed by commercial serologic methods, such as enzyme-linked immunoassays (ELISA), indirect immunofluorescence antibody test (IFAT), radioimmunoassay precipitation assay (RIPA), and indirect hemagglutination with whole or semipurified extracts of the epimastigotes of *T. cruzi*. The diagnosis is based on two subsequent tests based on different antigens or techniques to increase accuracy. When results are discordant, a third assay may be used to confirm or refute the diagnosis, or repeat sampling may be required [37].

The first-line test to confirm diagnosis of acute-phase disease is direct examination of blood, by microscopy of fresh preparations of anticoagulated blood. This diagnosis can be made by observation of the parasite in a blood smear by microscopic examination. Thick and thin blood smears are made and stained for visualization of parasites [20,37].

Until the 1960s, diagnosis of the chronic phase was based on parasitological methodologies (xenodiagnosis, inoculation in experimental animals, blood culture) and serological test complement fixation (specifically, the Machado and Guerreiro reaction, used in Brazil until 1995). Diagnostic methods improved between 1960 and 1975 as blood culture techniques advanced and continue to be employed until the present. Results are comparable to those of xenodiagnosis with the advantage of allowing the isolation of the parasite. Inoculation of experimental animals is no longer used as a diagnostic method due to operational difficulties, as well as its low sensitivity in the chronic phase. Other serological tests that may be implemented include the following: indirect hemagglutination test (IHA); indirect immunofluorescence test (which has high sensitivity and was used to test more than one million samples in Brazil in the national serological survey, and determined very accurately the prevalence of the disease); and ELISA immunoassay test. This second historical period in the evolution of the diagnosis witnessed the development of methods that form the basis of the diagnosis in only 15 years, the period of our study. The combination of serological methods for diagnosis of infection increased the sensitivity and specificity. In the third period, from 1976 to the present, molecular biological methods have improved, although have not yet been considered for implementation in routine diagnostics of health services in the country. These methods are available in reference research centers for Chagas disease.

Despite being a disease associated with poverty and rural populations, the majority of deaths related to

Chagas disease occur in the state capitals [11,12]. This situation, combined with improvements in the quality of the *SIM* database in recent years [35], suggests it is unlikely that changes in coverage and the proportion of deaths from defined causes in *SIM* have affected the total number of deaths from Chagas disease as the underlying cause in the period.

This study used data on mortality due to Chagas disease merely as the underlying cause of death. This factor has caused a considerable loss of information contained in death certificates and underestimated rates [12,14,19,38,39]. The use of multiple causes of death considers all causes and would give a more reliable estimate [40,41]. In fact, we have shown recently with data from 1999 to 2007 that the use of multiple causes of death increased Chagas mortality by 21% [11,12,19,42]. However, the Brazilian *SIM* mortality data set only included information on multiple causes after the year 1999; thus this information could not be used in the present analysis.

Despite the limitations mentioned, the results of this study show internal consistency as well as consistency with existing knowledge about Chagas disease, and are highly representative, as all deaths from Chagas disease during the period 1979 to 2009 in Brazil were included.

Currently the chronic cases of Chagas disease are not subject to compulsory notification in Brazil. For surveillance purposes, sample surveys are conducted which are both labor- and cost-intensive. To provide more information at low cost, mortality data can be used as an indicator of the epidemiological situation in an area of risk. These data may be more useful than morbidity data, because they often have greater completeness and validity. The present study exemplifies the use of this type of analysis to support the planning and evaluation of activities aimed at the monitoring and control of Chagas disease in Brazil.

We conclude that control of Chagas disease remains a challenge for public health, and probably will remain so for many years. Serious attention and continued surveillance of the main mechanisms of transmission in endemic and emerging regions are needed. New control strategies for oral transmission (in the Amazon region) and secondary vectors such as *T. brasiliensis* and *T. pseudomaculata* (in the Northeast region) must be implemented and assessed systematically. In addition, adequate access to health services and social assistance should be guaranteed for the large number of individuals afflicted with chronic Chagas disease during the last decades.

## References

1. Coura JR and Dias JCP (2009) Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its Discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 31-40.
2. Moncayo A and Silveira AC (2009) Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 17-30.
3. Schmunis GA (2007) Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 75-85.
4. Coura JR and Viñas PA (2010) Chagas Disease: a new worldwide challenge. *Nature* 45: s6-7.
5. Schmunis GA and Yadon ZE (2010) Chagas Disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica* 115: 14-21.
6. World Health Organization (2002) Control of Chagas Disease (Technical Report Series 905). Geneva: World Health Organization.
7. World Health Organization (2010) Chagas Disease (American trypanosomiasis) fact sheet (revised in June 2010). *Weekly Epidemiological Record* 34: 334-336. Available: <http://www.who.int/wer/2010/wer8534.pdf>. 20 Accessed October 2010.
8. Silveira AC, Dias JCP (2011) O controle da transmissão vetorial. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 52-63.
9. Dias JCP (2011) Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cad Saúde Pública* 23: 13-22.
10. Ramos Júnior NA and Carvalho DM (2009) Doença de Chagas: passado, presente e futuro. *Cad Saúde Colet* 17: 787-794.
11. Martins-Melo FR (2011) Epidemiologia e distribuição especial da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil, 1999 a 2007. Dissertation (PhD) -Postgraduate Program in Public Health, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.
12. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos Jr NA, Heukelbach J (2012) Epidemiology of mortality related to Chagas Disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS NTD* 6: e1508.
13. World Health Organization (2007) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision. Version 2007: World Health Organization. Available: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Accessed 15 October 2010.
14. Santo AH (2009) Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Publica* 26: 299-309.
15. Drumond JAG, and Marcopito LF (2006) Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998. *Cad Saúde Pública* 22: 2131-2140.
16. Ramos Jr AN, and Carvalho DM (2001) Os diferentes significados da certificação conferida ao Brasil como estando livre da doença de Chagas. *Cad Saúde Pública* 17: 1403-1412.
17. Silveira AC (2011) O Inquérito triatomínico (1975-1983). *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 26-32.
18. Braz SCM, Melo MFAD, Lorena VMB, Souza WV, Gomes YM (2011) Chagas disease in the State of Pernambuco, Brazil: analysis of admissions and mortality time series. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 318-323.

19. Martins-Melo FR, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J (2012) Mortality related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil. *J Trop Med* 2012; 534649.
20. Pan American Health Organization (2009) Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/PAHO/WHO.
21. Silveira AC (2011) Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. *Rev Soc Bras Med Trop* 44 Suppl 2: 22-124.
22. Litvoc J, Wanderley DMV, Camargo LMA (1992) Mortalidade por doença de Chagas no Estado de São Paulo (Brasil): subsídios para o planejamento da assistência ao chagásico. *Rev Saúde Pública* 26: 59-65.
23. Cervi A, Hermsdorff HHM, Ribeiro RCL (2005) Tendência da mortalidade por doenças neoplásicas em 10 capitais brasileiras, de 1980 a 2000. *Rev Bras Epidemiol* 8: 407-418.
24. Dias JCP and Amato Neto V (2011) Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 44 Suppl 2: 68-72.
25. Silveira AC, Dias JCP (2011) O controle da transmissão vetorial. *Rev Soc Bras Med Trop* 44 Suppl 2: 52-63.
26. Ostermayer AL, Passos ADC, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR (2011) O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev Soc Bras Med Trop* 44 Suppl 2: 108-121.
27. Dias JCP, Amato Neto V, Luna EJA (2011) Mecanismos alternativos de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil e sugestões para sua prevenção. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 375-379.
28. Martins-Melo FR, Ramos Jr AN, Alencar CH, Lange W, Heukelbach J (2012) Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop Med Int Health* 17: 1066-1075.
29. Ramos Jr AN, Corrêa D, Almeida EA, Shikanai-Yasuda MA (2010) History, current issues and future of the Brazilian network for attending and studying *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection. *J Infect Dev Ctries* 4: 682-688.
30. Lesclure FX, Le Loup G, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, Pialoux G (2010) Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 10: 556-570.
31. Alves RMA, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley JS, Guariento ME (2009) Chagas Disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas Disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 622-628.
32. Guariento ME, Carrijo CM, Almeida EA, Magna LA (2011) Perfil clínico de idosos portadores de doença de Chagas atendidos em serviço de referência. *Rev Bras Clín Med* 9: 20-24.
33. França E, Abreu DX, Raó C, Lopez AD (2008) Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. *Int J Epidemiol* 37: 891-901.
34. Mameri CP (1990) Tendências populacionais: óbitos por causas mal definidas. *Conjuntura Demográfica* 10: 7-10.
35. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD (2007) Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc Saúde Coletiva* 12: 643-654.
36. Santo AH (2008) Causas mal definidas de morte e óbitos sem assistência. *Rev Assoc Med Bras* 54: 23-28.
37. Ministério da Saúde (2005) Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 38 Suppl 3: 1-29.
38. Rezende EM, Sampaio IBM, Ishitani LH, Martins EF, Vilella LCM (2010) Mortalidade de idosos com desnutrição em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma análise multidimensional sob o enfoque de causas múltiplas de morte. *Cad Saúde Pública* 26: 1109-1121.
39. Goldacre MJ, Duncan ME, Cook-Mozaffari P, Griffith M (2003) Trends in mortality rates comparing underlying-cause and multiple-cause coding in an English population 1979-1998. *J Public Health Med* 25: 249-253.
40. Laurenti R (1974) A análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. *Rev Saúde Pública* 8: 421-435.
41. Laurenti R and Buchalla CM (2000) A elaboração de estatísticas de mortalidade segundo causas múltiplas. *Rev Bras Epidemiol* 3: 21-28.
42. Martins-Melo FR, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J (2012). Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop* 45: 591-596.

#### Corresponding author

Professor Jorg Heukelbach, MD PhD  
 Department of Community Health  
 School of Medicine  
 Federal University of Ceará  
 Rua Professor Costa Mendes, 1608, 5. andar  
 Fortaleza CE 60430-140, Brazil  
 Tel: +55 85 3366-8045  
 Email: heukelbach@web.de

**Conflict of interests:** No conflict of interests is declared.



## Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>[1],[2]</sup>, Alberto Novaes Ramos Junior<sup>[1]</sup>,  
Carlos Henrique Alencar<sup>[1],[2]</sup> and Jorg Heukelbach<sup>[1],[3]</sup>

[1]. Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. [2]. Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, Basel, Switzerland. 3. School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chagas' disease is a major public health problem in Brazil and needs extensive and reliable information to support consistent prevention and control actions. This study describes the most common causes of death associated with deaths related to Chagas' disease (underlying or associated cause of death). **Methods:** Mortality data were obtained from the Mortality Information System of the Ministry of Health (approximately 9 million deaths). We analyzed all deaths that occurred in Brazil between 1999 and 2007, where Chagas' disease was mentioned on the death certificate as underlying or associated cause (multiple causes of death). **Results:** There was a total of 53,930 deaths related to Chagas' disease, 44,543 (82.6%) as underlying cause and 9,387 (17.4%) as associated cause. The main diseases and conditions associated with death by Chagas' disease as underlying cause included direct complications of cardiac involvement, such as conduction disorders/arrhythmias (41.4%) and heart failure (37.7%). Cerebrovascular disease (13.2%), ischemic heart disease (13.2%) and hypertensive diseases (9.3%) were the main underlying causes of deaths in which Chagas' disease was identified as an associated cause. **Conclusions:** Cardiovascular diseases were often associated with deaths related to Chagas' disease. Information from multiple causes of death recorded on death certificates allows reconstruction of the natural history of Chagas' disease and suggests preventive and therapeutic potential measures more adequate and specific.

**Keywords:** Chagas' disease. Mortality. Underlying cause of death. Multiple causes of death. Epidemiology. Brazil.

### INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) recommends mortality statistics to be presented by the underlying cause of death. This is defined as the disease or injury, which initiated the cascade of events leading directly to death, or the circumstances of accident or violence that produced fatal injury<sup>1</sup>. However, especially for infectious and parasitic diseases, there is a need for more comprehensive information on fatal events. Additionally, there is a clear relevance to consider all causes of death recorded on death certificates. These include in addition to the underlying causes of death the associated causes that increase the risk of complications, and other contributing causes not directly related to the process that led to death. These three groups together are called multiple causes of death<sup>2,3</sup>.

In Brazil, with significant reduction of vector and blood-borne transmission, the number of cases of acute form of Chagas' disease has been drastically reduced in most endemic areas<sup>4</sup>. In addition, both increased knowledge about the natural history of disease and better effectiveness of clinical and surgical interventions, led to the reduction of specific mortality and increased survival of infected individuals<sup>5</sup>. Recent estimates amount to 2 to 3 million individuals infected with the causing agent *Trypanosoma cruzi* in Brazil<sup>6-8</sup>. A large proportion of these cases occurred in old persons, which increases particularly the risk of

association non-infectious chronic diseases such as cardiovascular diseases and neoplasms<sup>9</sup>.

Given this new scenario of morbidity and mortality caused by Chagas' disease and the association with other chronic diseases, it is reasonable to expect that a higher number of causes of death directly or indirectly related to this disease will be observed in the next decades<sup>10</sup>.

The present nationwide study aimed to describe contributing causes of death associated with death due to Chagas' disease.

### METHODS

#### Study design and population

We performed a nationwide population-based study using secondary mortality data. We included all deaths in Brazil during the period 1999 to 2007, where Chagas' disease was recorded in any part of the medical certificate of cause of death (underlying or associated cause of death). The underlying cause of death is defined the disease or injury that initiated the train of morbid events and that led directly to death<sup>1</sup>, and multiple causes as the set of all causes listed on death certificates without distinct classification (basic, consequential or contributing)<sup>11</sup>.

Chagas' disease as a cause of death was defined in the presence of any clinical forms included in the category B57 (Chagas' disease) of the tenth revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)<sup>1</sup>.

#### Data Source

We obtained data from the Mortality Information System (*Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM*) of the Brazilian

**Address to:** Dr. Jorg Heukelbach, Dept<sup>o</sup> de Saúde Comunitária/FM/UFCE, Rua Professor Costa Mendes 1608, Bloco Didático/5<sup>o</sup> andar, 60430-140 Fortaleza, CE, Brasil.

Phone: 55 85 3366-8045

e-mail: heukelbach@web.de

Received in 14/05/2012

Accepted in 03/09/2012

Ministry of Health. *Sistema de Informações sobre Mortalidade* data are public domain and can be obtained from the website of the Statistical Department of the Unified Health System (*Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS*)<sup>12</sup>. *Sistema de Informações sobre Mortalidade* data sets are based on the death certificates (*Declaração de óbito*), which consist of standardized forms to be filled out by the physicians in charge<sup>13</sup>. The death certificates contain demographic and clinical information regarding the underlying and multiple causes of death.

We included only deaths from 1999 and later, as a new version of SIM was launched that year, based on a new death certificate form<sup>13</sup>. In this new form, a line was added in part I (line d) upon the recommendation of the World Health Organization, to enable the declaration of a larger number of diagnoses and of associated causes of death<sup>14</sup>.

#### Data processing and analysis

Data processing has been described in detail previously<sup>10</sup>. Briefly, we downloaded and processed all 243 mortality data sets from the study period, with about 9 million entries. Field codes from different data sets were standardized. We then selected all death certificates with Chagas' disease in any line of the certificate as cause of death (both underlying and associated causes). As in many death certificates more than one cause was noted per line, we created new variables for different causes of death.

Duplication of death events was eliminated by identifying and counting causes in the database. Only one cause was included (category or grouping of ICD-10) if two (or more) causes belonging to this class were recorded in the same death certificate<sup>2</sup>.

In order to reconstruct the disease process that possibly led to death related to Chagas' disease, all causes reported on the death certificate were analyzed, even ill-defined and those characterized by WHO as *modes of death*, such as *cardiorespiratory arrest* and *multiple organ failure*<sup>1-3</sup>.

Data were stored and analyzed using STATA version 11 (Stata Corporation, College Station, USA).

#### Ethical considerations

The information on deaths related to Chagas' disease were obtained from computerized databases of the SIM as provided on the website of the DATASUS. This information is public domain and has no variables related to the identification of individuals. Thus, it was not necessary to submit the project to an institutional Ethics Review Board.

## RESULTS

In Brazil, from 1999 to 2007, there were 53,930 deaths in which Chagas' disease was mentioned as a cause of death, 44,543 (82.6%) as the underlying cause and 9,387 (17.4%) as an associated cause of death. During the observation period, the mean mortality rate increased by 21.4% (2.8 vs. 3.4 deaths per 100,000 inhabitants), while the increase of mean proportional mortality was 20% (0.5% vs. 0.6%). Chagas' disease, as the underlying cause, was the fourth leading cause of death (10.8%) of all infectious and parasitic diseases in the period.

Among the underlying causes of death due to Chagas' disease, 37,800 (84.9%) were due to chronic cardiac forms, and 4,208 (9.4%)

due to chronic digestive forms. In 1,097 (2.5%) cases, acute cardiac involvement was mentioned, in 1,157 (2.6%) chronic involvement of other organs, and in 281 (0.6%) other clinical forms of the disease (involvement of the nervous system and acute form without cardiac involvement).

The associated causes of death in those with Chagas' disease as the underlying cause are presented in **Table 1**. There was a clear predominance of conditions occurring during the natural history of Chagas' disease, specifically diseases of the circulatory, respiratory and digestive systems. Direct complications of cardiac involvement, especially conduction disorders/arrhythmias and heart failure, were mentioned in more than 35% of deaths, followed by shock (15%) (**Table 1**). The mean number of mentions of heart conditions or causes in deaths due to Chagas' disease as the underlying cause was 1.00 (44,643/44,543) per death certificate, while the mean mentions for circulatory diseases (Chapter IX - ICD-10) was 1.17 (52,212/44,543).

Interestingly, there was a considerable number of deaths due to complications related to medical treatment and surgical procedures (T80-T88 and Y83-Y84), affecting 4% of total deaths due to Chagas' disease (**Table 1**).

Regarding contributory causes, there was a predominance of causes of death related to chronic diseases of the circulatory system, namely hypertensive diseases, ischemic heart and cerebrovascular disease (**Table 1**).

**Table 2** details underlying causes of death for deaths in which Chagas' disease was mentioned as an associated cause. Here the pattern is slightly different. The most common underlying causes were diseases of the circulatory and respiratory systems which reached 59% of deaths in which Chagas' disease was associated cause, followed by neoplasms and digestive diseases, with 11.6% and 10.6% of deaths, respectively (**Table 2**). Cerebrovascular diseases, ischemic heart disease and hypertensive diseases were the main underlying causes of death, when Chagas' disease was identified as an associated cause. Chronic pulmonary diseases, particularly chronic obstructive pulmonary disease were also an important cause of death (**Table 2**). Despite the predominance of causes related to the chronic cardiovascular and pulmonary complex, acute infectious diseases such as septicemia and pneumonia also played an important role as the underlying cause, accounting for 10.1% deaths (**Table 2**).

## DISCUSSION

The present study shows that information from multiple causes of death recorded on death certificates allowed partial reconstruction of the natural history and the reconstitution of the morbid process of determining death by Chagas' disease<sup>3</sup>. Given the fact that multiple causes and conditions often lead to death of an individual, the use of merely the underlying cause of disease is not sufficient to describe the real epidemiological situation of a chronic condition such as Chagas' disease. In addition, the use of multiple causes of death allows identification of conditions that may be synergistic to death and opens new perspectives for the prevention and treatment of these comorbidities<sup>2</sup>.

We observed that the main conditions associated with death by Chagas' disease have been inserted into the group of diseases of the

**TABLE 1 - Associated causes of death in those patients with Chagas disease as underlying cause, 1999-2007 (multiple mentions possible, Chagas' disease as associated cause excluded).**

Associated causes of death (ICD-10)	Number	Percentage
Disorders of conduction/Arrhythmias (I44-I49)	18,440	41.4
Heart failure (I50)	16,816	37.7
Shock (R57)	6,933	15.6
Cardiomyopathy (I40-I43)	4,902	11.0
Symptoms and signs involving the circulatory and respiratory systems (R00-R09)	4,101	9.2
Other diseases of the respiratory system (J95-J99)	3,756	8.4
Hypertensive diseases (I10-I15)	3,047	6.8
Ischaemic heart diseases (I20-I25)	2,767	6.2
Cerebrovascular diseases (I60-I69)	2,742	6.1
Other diseases of intestines (K55-K63)	2,645	5.9
Other respiratory diseases principally affecting the interstitium (J80-J84)	2,488	5.6
Pneumonia (J12-J18)	2,099	4.7
Sepsis (A41)	1,949	4.4
Ill-defined and unknown causes of mortality (R95-R99)	1,943	4.4
Multiple organ failure (R68)	1,936	4.3
Renal failure (N17-N19)	1,905	4.3
Diabetes mellitus (E10-E14)	1,542	3.5
Complications and ill-defined descriptions of heart disease (I51)	1,346	3.0
Chronic lower respiratory diseases (J40-J47)	1,180	2.6
Surgical and other medical procedures as the cause of abnormal reaction of the patient, or of later complication, without mention of misadventure at the time of the procedure (Y83-Y84)	1,108	2.5
Pulmonary heart disease and diseases of pulmonary circulation (I26-I28)	945	2.1
Malnutrition (E40-E46)	873	2.0
Metabolic and electrolyte disorders (E86-E90)	854	1.9
Senility (R54)	796	1.8
Complications of surgical and medical care, not elsewhere classified (T80-T88)	651	1.5
Diseases of arteries, arterioles and capillaries (I70-I79)	591	1.3
Diseases of liver (K70-K77)	591	1.3
Diseases of oesophagus, stomach and duodenum (K20-K31)	500	1.1
Symptoms and signs involving the digestive system and abdomen (R10-R19)	476	1.1
Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (F10-F19)	434	1.0
Cachexia (R64)	418	0.9
Other diseases of the digestive system (K90-K93)	385	0.9
Diseases of peritoneum (K65-K67)	350	0.8
Lung diseases due to external agents (J60-J70)	298	0.7
Other disorders of the nervous system (G90-G99)	272	0.6
Other and unspecified disorders of the circulatory system (I95-I99)	183	0.4
Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes, not elsewhere classified (I80-I89)	181	0.4
Intestinal infectious diseases (A00-A09)	115	0.2
Other associated causes of death	3,699	8.3
<b>Total</b>	<b>96,257</b>	<b>NC</b>

NC: not calculated.

TABLE 2 - Underlying causes of death on death certificates with Chagas disease as an associated cause, Brazil, from 1999 to 2007.

Underlying causes of death (ICD-10)	Number	Percentage
Cerebrovascular diseases (I60-I69)	1,243	13.2
Ischaemic heart diseases (I20-I25)	1,236	13.2
Hypertensive diseases (I10-I15)	868	9.3
Chronic lower respiratory diseases (J40-J47)	563	6.0
Pneumonia (J12-J18)	532	5.7
Sepsis (A40-A41)	414	4.4
Other diseases of intestines (K55-K63)	398	4.2
Diabetes mellitus (E10-E14)	365	3.9
Diseases of arteries, arterioles and capillaries (I70-I79)	171	1.8
Malignant neoplasm of esophagus (C15)	165	1.8
Diseases of liver (K70-K77)	157	1.7
Disorders of gallbladder, biliary tract and pancreas (K80-K87)	146	1.6
Other diseases of the respiratory system (J95-J99)	144	1.5
Pulmonary heart disease and diseases of pulmonary circulation (I26-I28)	127	1.3
Cardiomyopathy (I42-I43)	115	1.2
Diseases of esophagus, stomach and duodenum (K20-K31)	113	1.2
Malignant neoplasm of stomach (C16)	102	1.1
Malignant neoplasm of bronchus and lung (C34)	102	1.1
Malignant neoplasms of ill-defined, secondary and unspecified sites (C76-C80)	98	1.0
Malnutrition (E40-E46)	92	1.0
Malignant neoplasm of prostate (C61)	88	0.9
Renal failure (N17-N19)	81	0.9
Other diseases of urinary system (N30-N39)	69	0.7
Lung diseases due to external agents (J60-J70)	66	0.7
Diseases of peritoneum (K65-K67)	63	0.7
Intestinal infectious diseases (A00-A09)	62	0.7
Malignant neoplasm of colon (C18)	59	0.6
Tuberculosis/sequelae of tuberculosis (A15-A19, B90)	58	0.6
Human immunodeficiency virus (HIV) disease (B20-B24)	57	0.6
Other diseases of the digestive system (K90-K93)	55	0.6
Sequelae of other and unspecified infectious and parasitic diseases (B94)	55	0.6
Complications and ill-defined descriptions of heart disease (I51)	51	0.5
Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes, not elsewhere classified (I80-I89)	51	0.5
Falls (W00-W19)	44	0.5
Complications of medical and surgical care (Y40-Y84)	44	0.5
Other underlying causes of death	1,333	14.2
<b>Total</b>	<b>9,387</b>	<b>100.0</b>

circulatory system, corroborating previous studies<sup>3,25</sup>. Consistent with the clinical descriptions and the predominance of chronic chagasic cardiopathy (CCC) as the main cause of death, cardiac complications were the main associated diseases, particularly arrhythmias/conduction disorders, heart failure and cardiomyopathies. The frequent presence of other associated causes considered terminal, such as shock, pneumonia and sepsis reflects the severity of the process related to Chagas' disease<sup>3</sup>. The importance of hypertensive disease and ischemic heart disease as contributing causes was also evident, similarly to cerebrovascular diseases. This association with Chagas' disease has concerned some investigators previously<sup>16-20</sup>.

The identification of underlying causes responsible for the deaths in which Chagas' disease is presented as associated cause increases knowledge also on the association of causes related to mortality due

to Chagas' disease. Due to the increased survival among patients with Chagas' disease in recent decades<sup>5</sup>, there was a greater likelihood of accumulation of chronic diseases such as diabetes, atherosclerosis, obesity, cancer and hypertensive diseases<sup>3</sup> causing deaths related to ischemic heart diseases and cerebrovascular diseases as major underlying causes of death, when Chagas' disease is presented as an associated cause.

Our data also call attention to cerebrovascular disease, especially ischemic stroke, which is an event often overlooked and not recognized as a complication of Chagas' disease<sup>3,18</sup>. Studies have shown that the diagnosis of Chagas' disease often occurred only after the occurrence of stroke<sup>19</sup> and some considered Chagas' disease as a possible independent risk factor for mortality from ischemic stroke, possibly by cardioembolic mechanism<sup>17,20,21</sup>. Several risk factors, such as heart

failure, mural thrombi, ventricular apical aneurysm, hypertension and cardiac arrhythmias have been shown to be associated with stroke in patients with Chagas' disease<sup>19,21</sup>. In a study based on autopsies performed in a reference hospital in the State of Bahia between 1956 and 2001, cerebral infarction was reported in 17.5% of autopsies of chagasic patients with heart failure, and complications were associated with death in 52% of cases<sup>16</sup>.

Rassi Jr et al.<sup>22</sup> reviewed studies on the causes of deaths and the frequency of sudden death in different population groups and found that sudden death, cardiac insufficiency and cerebral thromboembolism were the principal causes of death in Chagas' disease. The highest and lowest frequency of a particular case depended on the characteristics of the study population, with predominance of sudden death in those studies that included outpatients, and heart failure in studies with patients hospitalized for cardiac decompensation.

In a study from the State of São Paulo, sudden death (including in arrhythmic disorders /conduction disorder) was rarely mentioned on death certificates, in only 12.8% of deaths<sup>3</sup>. The high frequency of heart failure in deaths related to Chagas' disease suggests poor prognosis for patients with this condition, which seems to be associated with increased risk of death, as compared to patients with heart failure due to other etiologies<sup>23</sup>.

The association between arterial hypertension and Chagas' disease in the development of severe cardiac involvement is still a matter of debate in the literature<sup>24,25</sup>. In this study, the increase of hypertensive diseases associated with diabetes mellitus can be attributed to increasing mortality at more advanced ages<sup>3</sup>. In fact, the prevalence of cardiovascular causes observed in the study is partially related to the coexistence of chronic Chagas' disease with the aging process of the population<sup>9</sup>, since cardiovascular diseases are the leading causes of morbidity and mortality among the elderly<sup>26</sup>. In this study, most deaths from Chagas' disease concerned the elderly and patients with chronic cardiac form of the disease. In addition to the functional changes associated with aging of the cardiovascular system, elderly patients were also subject to damage associated with Chagas' heart disease and other cardiovascular diseases such as arterial hypertension and ischemic heart disease. Consequently, they were more vulnerable to clinical decompensation or development of lesions in organs such as brain, kidneys or the heart itself, which culminated in death<sup>9</sup>.

In fact, the predominance of cardiovascular causes observed in the study is linked to coexistence of chronic Chagas' disease<sup>9</sup> with the aging process of the population, since cardiovascular diseases are the leading causes of morbidity and mortality among the elderly<sup>26</sup>. In addition, the frequent association of chronic disease causes significant demand for health services and medications that predispose to numerous risks, whereas the association between Chagas' disease and other chronic diseases may increase mortality and worsen the quality of life of those who find themselves in this unfavorable condition<sup>25</sup>.

A current challenge is to provide assistance, taking into account the harmful effects of a combination of Chagas' disease and other chronic degenerative diseases<sup>9,26</sup>. The elderly chagasic patients should receive priority attention of health services and social assistance, deserving attention of public managers and health professionals, in order to minimize morbidity and mortality by Chagas' disease.

In addition to cardiovascular disease, there are relevant associations with respiratory diseases, particularly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary embolism, digestive diseases and neoplasms. Infectious diseases, particularly sepsis and pneumonia (although this is classified in the diseases of the respiratory system) also play a role. Intestinal infectious diseases, tuberculosis, mainly by co-infection with human immunodeficiency virus (HIV), responsible for high mortality among untreated patients may aggravate these conditions<sup>27</sup>. Knowledge on the associations of causes of death as described in our study may assist in the prevention of joint action of these diseases, in the determination of the deaths for Chagas' disease.

Interpretation of results should consider limitations of the study, such as problems arising from disease notification and data entry<sup>28</sup>. Secondary data often show inconsistencies in the quantity and quality of their information<sup>3</sup>. Deaths may be under-reported, despite the progress made during the observation period in terms of SIM coverage and quality of information on causes of deaths. The coverage (ratio of deaths reported/estimated) also presents variations between regions in the country, mainly in the North and Northeast regions<sup>3</sup>.

Similar to underreporting of deaths, the occurrence of deaths from ill-defined causes is also uneven between regions, with worse indicators outside the state capitals, among children <1 years of age, in the poorest population strata, and in rural areas. Deaths due to ill-defined causes, rather than identifying the quality of information in the death certificate, probably point to deficiencies in access to health services and quality of attention.

The results of this study show internal consistency and coherence with existing knowledge about Chagas' disease, as well as being highly representative, since it included all death certificates during the period 1999 to 2007 in Brazil, a country of continental dimensions.

We conclude that cardiovascular diseases, particularly heart diseases and cerebrovascular diseases, were the most important associated causes of death in those with Chagas' disease as cause of death. The information from all causes of death recorded on death certificates allows partial reconstruction of the natural history of Chagas' disease and some suggests preventive measures and adequate and specific therapeutic. Knowledge of the full range of causes of deaths related to the disease opens new perspectives for the prevention of deaths and help to guide appropriate care and specific measures.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

## ABSTRACT IN PORTUGUESE

**Causas múltiplas de morte relacionadas à doença de Chagas no Brasil, 1999 a 2007**

**Introdução:** A doença de Chagas é um importante problema de saúde pública no Brasil e necessita de informações amplas e confiáveis que subsidiem suas ações de prevenção e controle. Este estudo descreve as causas de morte que mais frequentemente se associaram aos óbitos relacionados à doença de Chagas como causa básica e associada de morte. **Métodos:** Dados de mortalidade foram obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde

(aproximadamente 9 milhões de óbitos). Foram analisados todos os óbitos ocorridos no Brasil entre 1999 e 2007, nos quais a doença de Chagas foi mencionada na declaração de óbito como causa básica ou associada (causas múltiplas de morte). **Resultados:** Ocorreram 53.930 óbitos relacionados à doença de Chagas, 44.543 (82,6%) como causa básica e 9.387 (17,4%) como causa associada. As principais doenças e condições associadas ao óbito por doença de Chagas como causa básica foram as complicações diretas do envolvimento cardíaco, como os transtornos de condução/arritmias (41,4%) e a insuficiência cardíaca (37,7%). As doenças cerebrovasculares (13,2%), doenças isquêmicas do coração (13,2%) e as doenças hipertensivas (9,3%) foram as principais causas básicas nos óbitos em que a doença de Chagas foi identificada como causa associada. **Conclusões:** As doenças cardiovasculares foram as que mais frequentemente se associaram aos óbitos relacionados à doença de Chagas. As informações relativas às causas múltiplas de morte registradas na declaração de óbito permitem recompor a história natural da doença de Chagas e indicam medidas preventivas e terapêuticas mais adequadas e específicas.

**Palavras-chaves:** Doença de Chagas. Mortalidade. Causa básica de morte. Causas múltiplas de morte. Epidemiologia. Brasil.

## REFERENCES

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision. Version 2007. World Health Organization; 2007. [Cited 2010 October 15]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
2. Santo AH, Pinheiro CE. Tabulador de causas múltiplas de morte. Rev Bras Epidemiol 1999; 2:90-97.
3. Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. Rev Panam Salud Publica 2009; 26:299-309.
4. Silveira AC. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. Rev Soc Bras Med Trop 2011; 44:122-124.
5. Ramos Jr AN, Carvalho DM. Doença de Chagas: passado, presente e futuro. Cad Saude Colet 2009; 787-794.
6. World Health Organization. Control of Chagas disease (Technical Report Series 905). Geneva: World Health Organization; 2002.
7. Dias JCP. Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. Rev Soc Bras Med Trop 2006; 39:370-375.
8. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2010.
9. Guariento ME, Carrijo CM, Almeida EA, Magna LA. Perfil clínico de idosos portadores de doença de Chagas atendidos em serviço de referência. Rev Bras Clin Med 2011; 9:20-24.
10. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos Jr AN, Heukelbach J. Epidemiology of Mortality Related to Chagas' Disease in Brazil, 1999-2007. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6:1508.
11. Laurenti RA. Análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. Rev Saude Publica 1974; 8:421-435.
12. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. [Cited 2010 October 15]. Available from: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm).
13. Ministério da Saúde. Manual de procedimentos do sistema de informações sobre mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
14. Ishitani LH, França E. Uso das causas múltiplas de morte em Saúde Pública. Informe Epidemiológico do SUS 2001; 10:163-175.
15. Wanderley DMV, Litvoc J. Doença de Chagas como causa básica de óbito na região sudeste do Brasil: presença de causas contributórias. Rev Saude Publica 1994; 28:69-75.
16. Aras R, Matta JAM, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral Infarction in Autopsies of Chagasic Patients with Heart Failure. Arq Bras Cardiol 2003; 81: 414-416.
17. Paixão LC, Ribeiro AL, Valácio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. Stroke 2009; 40:3691-3694.
18. Carod-Artal FJ. Stroke: a neglected complication of American trypanosomiasis (Chagas' disease). Trans R Soc Trop Med Hyg 2007; 101:1075-1080.
19. Carod-Artal FJ, Ribeiro LS, Vargas AP. Awareness of stroke risk in chagasic stroke patients. J Neurol Sci 2007; 263:35-39.
20. Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro ALP. Chagas Disease Predicts 10-Year Stroke Mortality in Community-Dwelling Elderly The Bambuí Cohort Study of Aging. Stroke 2010; 41:2477-2482.
21. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan RA, Nunes LGN. Chagasic cardiomyopathy independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. Stroke 2005; 36:965-970.
22. Rassi Júnior A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease: A Systematic Review of. Circulation 2007; 115:1101-1108.
23. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. Int J Cardiol 2005; 102:239-247.
24. Guariento ME, Orosz JEB, Gontijo JAR. Interação clínica entre moléstia de Chagas e hipertensão arterial primária em um serviço de referência ambulatorial. Arq Bras Cardiol 1998; 70:431-434.
25. Gurgel CB, Almeida EA. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas disease and its consequences on the heart: a clinical and pathological study. Arq Bras Cardiol 2007; 89:174-182.
26. Alves RMA, Thomaz RP, Almeida EA, Silva J, Wanderley JS, Guariento ME. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. Rev Soc Bras Med Trop 2009; 42:622-628.
27. Ministério da Saúde. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção: *Trypanosoma cruzi*/vírus da imunodeficiência humana (HIV). Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2007.
28. Drummond JAG, Marcopito LF. Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998. Cad Saude Publica 2006; 22:2131-2140.

## Research Article

# Mortality Related to Chagas Disease and HIV/AIDS Coinfection in Brazil

Francisco Rogerlândio Martins-Melo,<sup>1</sup> Alberto Novaes Ramos Jr.,<sup>1</sup>  
Carlos Henrique Alencar,<sup>1,2</sup> and Jorg Heukelbach<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, 60430-140 Fortaleza, CE, Brazil

<sup>2</sup>Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, 4002 Basel, Switzerland

<sup>3</sup>Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, QLD 4811, Australia

Correspondence should be addressed to Jorg Heukelbach, heukelbach@web.de

Received 30 May 2012; Accepted 27 July 2012

Academic Editor: Maria Aparecida Shikanai Yasuda

Copyright © 2012 Francisco Rogerlândio Martins-Melo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Chagas disease in patients with HIV infection represents a potentially serious event with high case fatality rates. This study describes epidemiological and clinical aspects of deaths related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil, 1999–2007. We performed a descriptive study based on mortality data from the nationwide Mortality Information System. Of a total of about 9 million deaths, Chagas disease and HIV/AIDS were mentioned in the same death certificate in 74 cases. AIDS was an underlying cause in 77.0% (57) and Chagas disease in 17.6% (13). Males (51.4%), white skin color (50%), age group 40–49 years (29.7%), and residents in the Southeast region (75.7%) were most common. Mean age at death was significantly lower in the coinfecting (47.1 years [SD ± 14.6]), as compared to Chagas disease deaths (64.1 years [SD ± 14.7],  $P < 0.001$ ). Considering the lack of data on morbidity related to Chagas disease and AIDS coinfection, the use of mortality data may be an appropriate sentinel approach to monitor the occurrence of this association. Due to the epidemiological transition in Brazil, chronic Chagas disease and HIV/AIDS coinfection will be further complicated and require the development of evidence-based preventive control measures.

## 1. Introduction

Chagas disease, caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, is a well-known opportunistic infection in people living with HIV/AIDS [1–6]. Reactivation of chronic indeterminate Chagas disease in patients with HIV infection represents a serious event with high case fatality rates [1, 3, 4]. New aspects of the immunopathology of Chagas disease have been described recently in patients infected with HIV, and unusual clinical manifestations such as skin lesions, involvement of the central nervous system (meningoencephalitis), and/or serious heart damage (myocarditis) related to the reactivation of the disease have been reported [2–4].

The first case of HIV/*T. cruzi* coinfection was reported in the 1980s, but data on several issues are still scanty, such

as the frequency of its occurrence, clinical and laboratorial profile of subjects with coinfection, survival rates, and mortality [1, 7, 8].

Chagas disease is endemic in 21 Latin American countries. Due to migration of Latin Americans, an increasing public health impact has been observed in nonendemic countries, such as in Australia, Canada, Japan, Spain, and the United States [5–7, 9]. Thus, the overlap of HIV infection and *T. cruzi* may occur not only in endemic areas, but also in wealthier regions that receive an increasing number of potentially infected migrants [1, 6].

Despite the relevance, the clinical importance of this coinfection and its epidemiology is unknown in Brazil and other endemic countries [1]. Here, we present an analysis of deaths related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil, based on multiple causes of death.

## 2. Materials and Methods

**2.1. Study Design and Population.** We performed a descriptive study on population-based nationwide mortality data, obtained from the Brazilian Mortality Information System (SIM—*Sistema de Informação sobre Mortalidade*). SIM data sets are based on the death certificates (*Declaração de óbito*), consisting of standardized forms to be filled out by the physicians in charge. Death certificates contain demographic data (age, gender, education, race, marital status, municipality of residence, and municipality of occurrence of death) and clinical information (underlying and associated causes of death).

SIM data are public domain and freely available at the website of the Informatics Department of Unified Health System (DATASUS, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>).

We included deaths that occurred in Brazil between 1999 and 2007, in which Chagas disease and AIDS were mentioned in the same Death Certificate, both as underlying or associated cause of death (so-called multiple causes of death).

**2.2. Data Processing and Analysis.** Downloading of data sets and data processing has been described in detail previously [10]. Briefly, a total of 243 mortality data sets with about 9 million entries were downloaded. We obtained the study population of coinfecting individuals by selecting data sets where Chagas disease and HIV/AIDS were mentioned in any field of death certificates. Available demographic and clinical data were used to characterize the study population. We described frequencies and proportions by gender, age, race, region of residence, residence and occurrence in state capital, and year of death.

Chagas disease as a cause of death corresponded to the category B57 (Chagas disease), including all clinical forms of the Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [11]. HIV/AIDS as a cause of death was identified in ICD-10 by the group B20-B24 (disease by human immunodeficiency virus—HIV) [11].

In addition, we present clinical forms of Chagas disease and HIV/AIDS that were associated with coinfection. The description was performed by disease or disorders coded according to ICD-10. Individual death certificates may have more than one clinical form of Chagas disease or AIDS.

Data were stored and analysed by STATA version 11 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

**2.3. Ethics.** This study was solely based on publicly available secondary anonymous data, with no possibility of identification of individuals. Thus, approval by an ethical review board was not necessary.

## 3. Results

Between 1999 and 2007, a total of 8,942,217 deaths occurred in Brazil, with 53,930 (0.6%) deaths related to Chagas

TABLE 1: Sociodemographic characteristics of deaths related to Chagas disease and HIV/AIDS co-infection in Brazil, from 1999 to 2007 ( $n = 74$ ).

Characteristics	N	%
Sex		
Male	38	51.4
Female	36	48.6
Age group (years)		
<15	2	2.7
15–29	4	5.4
30–39	18	24.3
40–49	14	18.9
50–59	22	29.7
60–69	11	14.9
≥70	3	4.1
Age at death		
<50	38	51.4
≥50	36	48.6
Race/color		
Caucasian	37	50.0
Brown	18	24.3
Black	11	14.9
Ignored	8	10.8
Region of residence in Brazil		
Southeast	56	75.7
Central West	10	13.5
Northeast	4	5.4
South	4	5.4
Residence in state capital		
No	51	68.9
Yes	23	31.1
Death in state capital		
Yes	39	52.7
No	35	47.3

disease, and 103,075 (1.1%) related to HIV/AIDS. We identified 74 deaths in which Chagas disease and HIV/AIDS were mentioned on the same Death Certificate, either as underlying or associated causes of death.

Of these coinfecting cases, AIDS was an underlying cause of death in 57 (77.0%), while Chagas disease was listed in 13 (17.6%). Chagas disease and HIV/AIDS were presented as associated causes in four deaths with other underlying causes: liver cancer (2), acute myocardial infarction (1), and skin abscess (1).

Table 1 depicts epidemiological characteristics of deaths related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection. Males (51.4%), whites (50%), 40–49 year olds (29.7%), and residents of the Southeast region (75.7%) were most common. The mean age at death was significantly lower in the coinfecting (47.1 years [SD ± 14.6]), as compared to the total number of Chagas disease deaths (as published previously [10]: 64.1 years [SD ± 14.7],  $P < 0.001$ ).

TABLE 2: Distribution of deaths related to Chagas disease and HIV/AIDS, according to clinical presentation, Brazil, from 1999 to 2007 ( $n = 74$ ).

Clinical form (ICD-10)	<i>N</i>	%
HIV/AIDS*		
HIV disease resulting in other infectious and parasitic diseases (B20.8)	28	37.8
Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease (B24)	22	29.7
HIV disease resulting in multiple infections (B20.7)	18	24.3
HIV disease resulting in other bacterial infections (B20.1)	3	4.1
HIV disease resulting in multiple diseases classified elsewhere (B22.7)	2	2.7
HIV disease resulting in mycobacterial infection (B20.0)	1	1.4
HIV disease resulting in other specified conditions (B23.8)	1	1.4
Chagas disease**		
Chagas disease (chronic) with heart involvement (B57.2)	57	77.0
Acute Chagas disease with heart involvement (B57.0)	6	8.1
Acute Chagas disease without heart involvement (B57.1)	5	6.8
Chagas disease (chronic) with nervous system involvement (B57.4)	5	6.8
Chagas disease (chronic) with digestive system involvement (B57.3)	2	2.7
Chagas disease (chronic) with other organ involvement (B57.5)	1	1.4

\*In one case two clinical forms were presented.

\*\*In two cases two clinical forms were presented.

Clinical manifestations of HIV/AIDS included other infectious and parasitic diseases (ICD-10: B20.8) (37.8%) and unspecified HIV disease (B24) (29.7%; Table 2). In Chagas disease, the chronic cardiac forms (B57.2) were predominant (77%; Table 2). Acute Chagas disease with cardiac involvement (B57.0) (8.1%) and chronic Chagas disease affecting the nervous system (B57.4) (6.8%; Table 2) were more common among the HIV-infected as compared to all deaths by Chagas disease (2.5% and 0.3%, resp.).

#### 4. Discussion

This is the first national population-based analysis of Brazilian mortality data related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection. In fact, *T. cruzi*/HIV coinfection has not been systematically evaluated in the majority of endemic countries for Chagas disease [7]. The data show an association of coinfection with early mortality, compared to deaths from Chagas disease only, as described in a previous study [10]. The magnitude of both AIDS and Chagas disease in Brazil as chronic conditions will probably increase the likelihood of occurrence of coinfection in the future [12].

The epidemiology of Chagas disease has changed in recent decades, with a shift to older age groups, as a consequence of the control of its main vector (the kissing bug *Triatoma infestans*) and the control of transmission by blood transfusion [1, 10]. The control of these main means of transmission of Chagas disease may have caused this observed higher frequency of deaths in the chronic phase [10, 13]. Our study shows that in contrast to this trend deaths from coinfection were found predominantly in young adults. Our observation is consistent with the epidemiological profile of coinfecting subjects described in previous studies: adult males from endemic regions, with serological diagnosis in the indeterminate form of the chronic phase and reactivation of Chagas disease [7].

The lower survival rate of subjects with coinfection is related to reactivation of Chagas disease and complications of both diseases [7]. Myocarditis and meningoencephalitis played also an important role in coinfection deaths as compared to Chagas disease. This indicates that Chagas reactivation in the central nervous system and myocardium is usually severe, often with fatal results [7]. Reactivation is suspected when the coinfecting subject presents clinically acute Chagas disease or clinical decompensation of the chronic phase, organic impairment uncommon in Chagas disease, or pseudotumoral brain lesions [5, 7, 12]. In the case of absent or controlled reactivation, survival is directly related to the complications of Chagas disease and of HIV/AIDS infection. In the case of central nervous system involvement, delay in diagnosis of Chagas neurological damage and late introduction of specific therapy against *T. cruzi* increases case fatality [3, 8]. However, predictive factors for reactivation of Chagas disease are not yet fully understood [7, 14].

Reactivation of Chagas disease has been recognized as an opportunistic disease and was included as an AIDS-defining event in Brazil in 2003 [15]. Brazil has developed since 2006 a National Network of Attention and Studies in *T. cruzi*/HIV coinfection that currently involves cooperation with other countries, like Argentina and Spain [1].

Overlapping of HIV and *T. cruzi* infections also occurs in nonendemic areas of North America and Europe. The implementation of screening programs for migrant populations is necessary for early diagnosis of Chagas disease [6, 9].

Due to the lack of systematic data on morbidity related to Chagas disease and AIDS coinfection, the use of mortality data may be an appropriate sentinel approach to monitor the occurrence of this association. Mortality data can be considered as valid in Brazil, as they are well recorded in DATASUS database and undergo quality control [16, 17]. Limitations of the study may include problems arising from

disease notification and data entry [16], and secondary data may have shown inconsistencies in the quantity and quality of information [17]. Deaths may be underreported, despite the progress made during the observation period in terms of SIM coverage and quality of information on causes of deaths. The coverage (ratio of deaths reported/estimated) also presents variations between regions in the country, with lower coverage mainly in the North and Northeast Regions [17]. The results of this study show internal consistency and coherence with existing knowledge about Chagas disease and HIV/AIDS.

We consider data as highly representative, since all death certificates during the period 1999 to 2007 were included, in a country of continental dimensions.

## 5. Conclusions

The use of multiple causes of death allowed to describe the magnitude and epidemiological characteristics of mortality related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil. Due to the ongoing epidemiological transition from the predominance of infectious diseases to more chronic and lifestyle-related ones in Brazil, chronic Chagas disease and HIV/AIDS coinfection require comprehensive and reliable information that supports the development of preventive control measures. There is a clear demand for comprehensive care from primary service providers to reference centers and to structure a network of comprehensive care to deal with this situation, with the mobilization that goes from primary care to highest level of technological complexity.

## Acknowledgments

JH is a research fellow at the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq/Brazil). The authors would like to thank the *Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES/Brazil) for granting a Ph.D. scholarship to CHA and *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq/Brazil) for granting a Master scholarship to FRM. The authors would like also to thank Duane Hinders for critically reviewing the paper.

## References

- [1] A. N. Ramos Jr., D. Correia, E. A. de Almeida, and M. A. Shikanai-Yasuda, "History, current issues and future of the Brazilian network for attending and studying *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection," *Journal of Infection in Developing Countries*, vol. 4, no. 11, pp. 682–688, 2010.
- [2] E. O. Santos, J. R. Canela, H. C. G. Monção, and M. J. Guedes Roque, "Reactivation of Chagas' disease leading to the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome," *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 6, no. 6, pp. 317–321, 2002.
- [3] A. M. C. Sartori, K. Y. Ibrahim, E. V. Nunes Westphalen et al., "Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS," *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, vol. 101, no. 1, pp. 31–50, 2007.
- [4] A. M. C. Sartori, J. Eluf Neto, E. Visone Nunes et al., "*Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, no. 6, pp. 872–875, 2002.
- [5] Ministério da Saúde, "Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi*—vírus da imunodeficiência humana," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 39, no. 4, pp. 392–415, 2006.
- [6] J. A. Pérez-Molina, A. Rodríguez-Guardado, A. Soriano et al., "Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas," *HIV Clinical Trials*, vol. 12, no. 6, pp. 287–298, 2011.
- [7] E. A. Almeida, A. N. Ramos Jr., D. Correia, and M. A. Shikanai-Yasuda, "Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980–2010)," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 44, no. 6, pp. 762–770, 2009.
- [8] E. A. Almeida, J. N. Lima, E. Lages-Silva et al., "Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history," *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 104, no. 7, pp. 447–452, 2010.
- [9] A. Rodríguez-Guardado, M. Rodríguez, P. Alonso et al., "Serological screening of Chagas disease in an immigrant population in Asturias, Spain proceeding from Chagas-endemic areas," *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 41, no. 10, pp. 774–776, 2009.
- [10] F. R. Martins-Melo, C. H. Alencar, A. N. Ramos Jr., and J. Heukelbach, "Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007," *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 6, article e1508, no. 2, 2012.
- [11] World Health Organization, "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10th Revision," World Health Organization, 2007, <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
- [12] E. A. Almeida, A. N. Ramos Jr., D. Correia, and M. A. Shikanai-Yasuda, "Rede Brasileira de Atenção e Estudos na Co-infecção *Trypanosoma cruzi*/HIV e em outras condições de imunossupressão," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 42, no. 5, pp. 605–608, 2009.
- [13] F. R. Martins-Melo, C. H. Alencar, A. N. Ramos Jr., and J. Heukelbach, "Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high risk areas," *Tropical Medicine & International Health*, vol. 7, no. 9, pp. 1066–1075, 2012.
- [14] E. Cordova, A. Boschi, J. Ambrosioni, C. Cudos, and M. Corti, "Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992–2007," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 12, no. 6, pp. 587–592, 2008.
- [15] A. N. Ramos Júnior Jr., "Inclusion of Chagas' disease reactivation as a condition for AIDS case definition to epidemiological surveillance in Brazil," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 37, no. 2, pp. 192–193, 2004.
- [16] J. A. G. Drumond and L. F. Marcopito, "Migração interna e a distribuição da mortalidade por doença de Chagas, Brasil, 1981/1998," *Cadernos de Saúde Pública*, vol. 22, no. 10, pp. 2131–2140, 2006.
- [17] A. H. Santo, "Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte," *Revista Panamericana de Salud Publica*, vol. 26, no. 4, pp. 299–309, 2009.

## Resumo de Dissertação

# Epidemiologia e distribuição espacial da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil, 1999 a 2007

## Epidemiology and spatial distribution of mortality related to Chagas disease in Brazil, 1999 to 2007

Dissertação: Francisco Rogeriândio Martins-Melo  
Orientador: Jorg Heukelbach

### Resumo

A doença de Chagas é uma Doença Tropical Negligenciada e um problema de saúde pública, com significativas implicações socioeconômicas na maioria dos países latino-americanos, incluindo o Brasil. Este estudo objetivou caracterizar a magnitude e os padrões da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil. Foi realizado estudo analítico com dados de mortalidade obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/DATASUS/MS). Analisaram-se todos os óbitos ocorridos no Brasil entre 1999 e 2007, nos quais a doença de Chagas foi mencionada como causa básica ou associada de morte. Calcularam-se os coeficientes de mortalidade específicos e a mortalidade proporcional para analisar as tendências temporais por meio de regressão polinomial. Fatores associados ao óbito pela doença de Chagas foram investigados por meio da comparação com os óbitos gerais. Para a análise de autocorrelação espacial com os municípios como unidade de observação foram utilizados os métodos: Moran global, *Getis-Ord General G*, Moran local e estatística  $G_i^*$ . Entre 1999 e 2007, houve 53.930 óbitos relacionados à doença de Chagas no Brasil (44.543 como causa básica e 9.387 como causa associada), com coeficiente médio de mortalidade de 3,78/100.000 habitantes e mortalidade proporcional de 0,6%. Durante o período de estudo, a mortalidade apresentou tendência de declínio a nível nacional ( $p=0,011$ ), porém com padrões diferenciados entre as regiões. Observou-se redução da mortalidade nas regiões Centro-Oeste ( $p=0,001$ ), Sudeste ( $p=0,007$ ) e Sul ( $p=0,028$ ), mas a região Nordeste apresentou tendência de crescimento ( $p=0,047$ ) e a Norte de estabilidade da mortalidade ( $p=0,309$ ). Na análise multivariada foram independentemente associados à mortalidade: idade maior de 30 anos (*odds ratio* – OR ajustada=10,60; IC95% 9,90–11,33;  $p<0,001$ ); residir nos estados de Minas Gerais, Goiás e Distrito Federal (OR ajustada=4,89; IC95% 4,80–4,98;  $p<0,001$ ); não morar em capital de estado (OR ajustada=1,04; IC95% 1,02–1,06;  $p<0,001$ ) e sexo masculino (OR ajustada=1,02; IC95% 1,00–1,03;  $p=0,045$ ). As principais causas associadas à doença de Chagas como causa básica foram as complicações diretas do envolvimento cardíaco, incluindo os transtornos de condução/aritmias (41,4%) e a insuficiência cardíaca (37,7%). As doenças cerebrovasculares (13,2%), isquêmicas do coração (13,2%) e hipertensivas (9,3%) foram as principais causas básicas nos óbitos em que a doença de Chagas foi causa associada. A análise espacial identificou um extenso agregado espacial (*cluster*) de alto risco para mortalidade relacionada à doença de Chagas envolvendo oito estados na região central do Brasil e mais quatro *clusters* menores. Apesar do declínio da mortalidade relacionada à doença de Chagas no Brasil, esta continua sendo uma importante causa de morte em áreas endêmicas e com marcantes diferenças regionais. Com o declínio da transmissão vetorial, as deficiências no sistema público para a sua prevenção, controle e tratamento, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, precisam ser superadas. O desafio é garantir acesso adequado aos serviços de saúde e assistência social para o grande número de indivíduos com doença de Chagas na fase crônica, que se acumularam durante as últimas décadas.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; mortalidade; epidemiologia; distribuição espacial da população; estudos de séries temporais.

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil.  
Dissertação defendida e aprovada em outubro de 2011.

**Abstract**

Chagas' disease is a Neglected Tropical Disease and a public health problem, with significant socioeconomic impact in most Latin American countries, including Brazil. This study aimed to characterize the magnitude and patterns of mortality associated with Chagas' disease in Brazil. An analytical study was conducted, based on mortality data obtained from the Mortality Information System of the Ministry of Health. We studied all deaths occurred in Brazil from 1999 to 2007, in which Chagas' disease was mentioned as underlying or associated cause of death. We calculated mortality rates and proportional mortality and described time trends, using polynomial regression. Factors associated with death from Chagas' disease were identified, as compared to deaths by other causes. For spatial analysis with municipalities as observation units, we used the following methods: Global Moran, Getis-Ord General G, local Moran and  $G_i^*$  statistic. Between 1999 and 2007, 53,930 deaths occurred related to Chagas' disease in Brazil (44,543 was underlying cause of death, and 9,387 associated cause), with a mean mortality of 3.78/100,000/year, and a proportional mortality of 0.6%. Mortality showed a declining trend at national level ( $p=0.011$ ), but with different patterns between regions. There was a reduction of mortality in the Central West ( $p=0.001$ ), Southeast ( $p=0.007$ ) and South ( $p=0.028$ ), whereas the Northeast showed an increasing trend ( $p=0.047$ ), and the North a tendency of stabilization of mortality ( $p=0.309$ ). In multivariable analysis, factors independently associated with mortality were: age over 30 years (adjusted odds ratio — OR=10.60; 95%CI 9.90–11.33;  $p<0.001$ ); residence in the states of Minas Gerais, Goiás and Distrito Federal (adjusted OR=4.89; 95%CI 4.80–4.98;  $p<0.001$ ); not living in a state capital (adjusted OR=1.04; 95%CI 1.02–1.06;  $p<0.001$ ); and male sex (adjusted OR=1.02; 95%CI 1.00–1.03;  $p=0.045$ ). The main conditions associated with Chagas' disease as underlying cause of death were cardiac complications, such as conduct disorders/arrhythmias (41.4%) and heart failure (37.7%). Cerebrovascular complications (13.2%), ischemic heart disease (13.2%) and hypertensive disorders (9.3%) were the main underlying causes of death in which Chagas' disease was an associated cause. Spatial analysis identified a major cluster of high risk for mortality related to Chagas' disease involving eight states in the central region of Brazil, and four smaller clusters of high risk in the surrounding area. Despite the decline in mortality associated with Chagas' disease in Brazil, it remains an important cause of death in endemic areas and with marked regional differences. With decreasing importance of vector-borne transmission, the deficiencies of the public system in prevention, control and treatment, mainly in North and Northeast regions, remain a challenge. Adequate access to health services and social assistance need to be guaranteed for the large number of individuals with chronic Chagas' disease that have accumulated during the last decades.

**Keywords:** Chagas disease; mortality; epidemiology; residence characteristics; time series studies.



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/actatropica](http://www.elsevier.com/locate/actatropica)

Review

## Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis



Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>a,\*</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr.<sup>a</sup>,  
Carlos Henrique Alencar<sup>a</sup>, Jorg Heukelbach<sup>a,b,\*\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, 60430-140 Fortaleza, Brazil

<sup>b</sup> Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, QLD 4811, Australia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 July 2013

Received in revised form 30 August 2013

Accepted 1 October 2013

Available online 15 October 2013

#### Keywords:

Chagas disease

*Trypanosoma cruzi*

Brazil

Prevalence

Epidemiology

Systematic review

### ABSTRACT

Chagas disease is a major public health problem in Brazil and Latin America. During the last years, it has become an emerging problem in North America and Europe due to increasing international migration. Here we describe the prevalence of Chagas disease in Brazil through a systematic review. We searched national and international electronic databases, grey literature and reference lists of selected articles for population-based studies on Chagas disease prevalence in Brazil, performed from 1980 until September 2012. Forty-two articles with relevant prevalence data were identified from a total of 4985 references. Prevalence ranged from 0% to 25.1%. Most surveys were performed in the Northeast region, especially in the state of Piauí. We observed a high degree of heterogeneity in most pooled estimates ( $I^2 > 75\%$ ;  $p < 0.001$ ). The pooled estimate of Chagas disease prevalence across studies for the entire period was 4.2% (95% CI: 3.1–5.7), ranging from 4.4% (95% CI: 2.3–8.3) in the 1980s to 2.4% (95% CI: 1.5–3.8) after 2000. Females (4.2%; 95% CI: 2.6–6.8), >60 year-olds (17.7%; 95% CI: 11.4–26.5), Northeast (5.0%; 95% CI: 3.1–8.1) and Southeast (5.0%; CI: 2.4–9.9) regions and mixed (urban/rural) areas (6.4%; 95% CI: 4.2–9.4) had the highest pooled prevalence. About 4.6 million (95% CI: 2.9–7.2 million) of people are estimated to be infected with *Trypanosoma cruzi*. The small number of studies and small-scale samples of the general population in some areas limit interpretation, and findings of this review do not necessarily reflect the situation of the entire country. Systematic population-based studies at regional and national level are recommended to provide more accurate estimates and better define the epidemiology and risk areas of Chagas disease in Brazil.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

### Contents

1. Introduction .....	168
2. Materials and methods .....	168
2.1. Study area .....	168
2.2. Literature search .....	168
2.3. Selection criteria and data extraction .....	168
2.4. Statistical analysis .....	168
3. Results .....	169
3.1. Literature search results .....	169
3.2. Characteristics of studies .....	169
3.3. Geographical and temporal distribution of study sites .....	169
3.4. Overall prevalence of Chagas disease .....	170

\* Corresponding author. Tel.: +55 85 3366 8045.

\*\* Corresponding author at: Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Prof. Costa Mendes, 1608, Bloco Didático, 5º andar, Bairro Rodolfo Teófilo, 60430-140 Fortaleza, Brazil. Tel.: +55 85 3366 8045.

E-mail addresses: [rogerlândio@bol.com.br](mailto:rogerlândio@bol.com.br) (F.R. Martins-Melo), [heukelbach@web.de](mailto:heukelbach@web.de) (J. Heukelbach).

4. Discussion .....	170
5. Conclusions .....	172
Acknowledgements .....	173
Appendix A. Supplementary data .....	173
References .....	173

## 1. Introduction

Chagas disease is a Neglected Tropical Disease (NTD) and a major public health problem in Latin America (Moncayo and Silveira, 2009). During the last years, the disease has received increasing attention as an emerging problem in North America and Europe due to international migrations from endemic areas to non-endemic areas (Gascon et al., 2010; Schmunis and Yadon, 2010). There are about of 8–10 million infected people in Latin America (Schmunis and Yadon, 2010; WHO, 2010), with an annual death toll of about 14,000 (WHO, 2010).

After significant reduction of vector and transfusional transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil, the number of cases with the acute form of Chagas disease has been reduced dramatically (Silveira, 2011a). Reduced specific mortality and increased survival of infected individuals is a consequence of better knowledge about the natural history of the disease and improved clinical and surgical care (Martins-Melo et al., 2012e; Martins-Melo and Heukelbach, 2013; Ramos Jr. et al., 2010). Recent estimates point to 2–3 million infected people in Brazil (Akhavan, 2000; Dias, 2007; Ramos Jr. et al., 2010), with about 6000 deaths annually (Martins-Melo et al., 2012a,b,d).

However, systematic data about the magnitude of Chagas disease in the general population and its distribution in Brazil's regions are not available (Camargo et al., 1984; Silveira et al., 2011). Such information is needed to optimize health resources allocation towards improvement on disease detection, treatment and control. In the present study we estimate the prevalence of Chagas disease in Brazil through a systematic review and meta-analysis of available population-based studies.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study area

Brazil, South America's largest country, has a total territory of 8.5 million km<sup>2</sup> and an estimated population of 194 million (2012). The country is divided into five geographic regions (South, Southeast, Central-West, North, and Northeast), 27 Federative Units (26 States and one Federal District) and 5570 municipalities. Despite the economic improvements that have given the country new international recognition and projection, there are still tremendous social and economic inequalities, evidenced by differing human development indexes (HDI) among regions and rural/urban areas (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE; <http://www.ibge.gov.br>).

### 2.2. Literature search

We performed a systematic review of available literature to identify relevant publications about prevalence data of Chagas disease in Brazil. A comprehensive search was conducted in the electronic databases PubMed, Web of Science, Scopus, LILACS and SciELO (covering all dates from the creation of each database up to September 31, 2012), using the following keywords and their combinations: "Chagas disease", "*Trypanosoma cruzi*", "American trypanosomiasis", "prevalence", "epidemiology" and "Brazil". Different combinations were used for each electronic database in

order to narrow the amount of results retrieved, but at the same time maximizing the number of relevant studies. At that point, no restrictions were made regarding date of publication, study design, or language of publication. Additional strategies included reviews of journals/periodicals not indexed in the above mentioned electronic databases, internet searches for "grey literature" and screening of reference lists of selected studies. If necessary, the corresponding authors of relevant studies were contacted. Brazilian experts in the field were contacted to detect other potential unpublished studies.

### 2.3. Selection criteria and data extraction

Reference Manager bibliographic software version 11.0 (Thomson Reuters, New York, NY, United States of America) was used to catalogue the initial literature search results and to manage citations. Titles and abstracts were assessed, and respective papers examined in full for prevalence survey data.

We included studies if all of the following inclusion criteria were met: survey date after 1980; conducted in Brazil; population-based study; number of *T. cruzi*-infected individuals and size of study population available; and use of conventional serological tests for confirmation of infection by *T. cruzi* (e.g., indirect immunofluorescence assay [IFA], enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] and indirect hemagglutination assay [IHA]). We included studies after 1980, as the last major national survey of seroprevalence of *T. cruzi* infection in the general population in Brazil was performed 1975–1980 (Camargo et al., 1984; Silveira et al., 2011).

The following studies were excluded: based on secondary data; duplicated data; no clear definition of methods, especially sampling; non-population based studies such as hospital-based data, clinical studies, case series and case control studies. In the case of repeated surveys in the same population, most recent and/or more complete data were included.

Prevalence data of Chagas disease were extracted from included studies. Prevalence of Chagas disease was defined as the frequency of cases by *T. cruzi* infection in a given population at a given period of time. The information on the study and population characteristics were extracted of all relevant studies, including the author's name, study period, survey geographic location, sample size, age group, number of positive cases, and type of serological test utilized.

### 2.4. Statistical analysis

Data analysis was carried out in different steps. First, mean prevalences were calculated for grouped data in sub-periods (1980–1989, 1990–1999 and after 2000) and region of residence (Brazilian states and regions), using the sum of the numbers of cases in all studies considered, divided by the sum of the number of participants. The 95% confidence interval (95% CI) was computed using exact binomial method. If the study did not report the year of data collection, the year of publication was used. Then, pooled prevalence estimates for Chagas disease in the general population and their 95% CI were calculated using the random-effects model meta-analysis (Hedges and Vevea, 1998). Heterogeneity between-study was evaluated through Cochran's Q test (reported as  $\chi^2$  and *p* values) and *I*<sup>2</sup> statistic, which describes the percentage of variation between studies (values of 25%, 50%, and 75% show low,

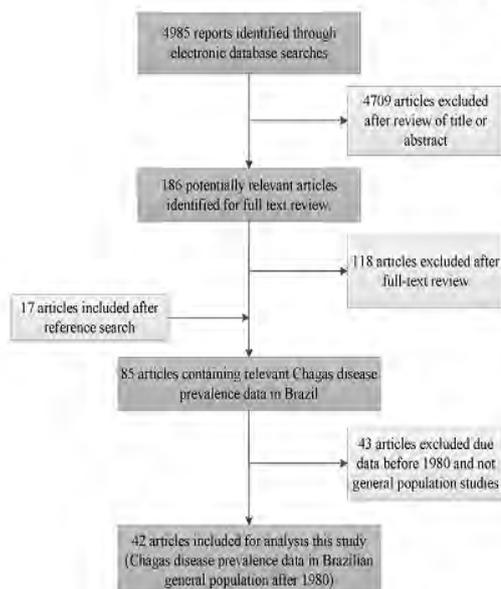


Fig. 1. Flow chart of selection of studies.

moderate, and high degrees of heterogeneity, respectively) (Higgins et al., 2003; Huedo-Medina et al., 2006). Subgroup analyses included were performed to investigate potential sources of heterogeneity among studies and included the following variables: geographical region, sex, age group (0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, >60 years), sample size, survey period, urban or rural area, and type of serological test. Data are presented including prevalence with corresponding 95% CI for each study and the overall random-effects pooled estimate. To estimate the current number of *T. cruzi* infected individuals at national level, we used the pooled prevalence estimate in 2000s and population data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), based on the 2010 National Population Census.

Data were analyzed using Stata software version 11.2 (Stata Corporation, College Station, United States of America) and Comprehensive Meta-Analysis software version 2.0 (Biostat, Englewood, United States of America). A map detailing prevalence at study sites was created, using ArcGIS software version 9.3 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, United States of America).

### 3. Results

#### 3.1. Literature search results

Of 4895 articles identified, 42 were considered eligible for the review (Aras et al., 2002; Arruda et al., 1984; Bento et al., 1984; Bento et al., 1989; Bento et al., 1992; Bezerra et al., 1983; Boia et al., 1999; Borges-Pereira et al., 2001; Borges-Pereira et al., 2002; Borges-Pereira et al., 2006; Borges-Pereira et al., 2008; Brito et al., 2012; Carvalho et al., 2011a; Carvalho et al., 2003; Carvalho et al., 2011b; Coimbra et al., 1992; Corrêa et al., 2011; Coura et al., 1995a; Coura et al., 1995b; Coura et al., 2002; Dantas-Maia et al., 2007; Dias et al., 2002a; Diotaiuti et al., 2000; Escolano et al., 1989; Figueredo-Silva et al., 1991; Fônsêca et al., 2012; Gazin et al., 2004; Lima et al., 2012; Luitgards-Moura et al., 2005; Machado et al., 1998; Magalhães et al., 2011; Massaro et al., 2008; Montoya et al., 2003; Passos et al., 1997; Peñaranda-Carrillo

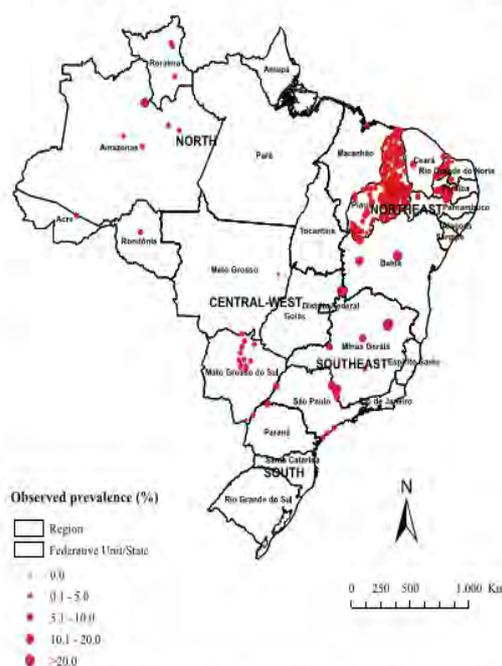


Fig. 2. Spatial distribution of observed Chagas disease prevalence in population-based surveys.

et al., 2002; Pereira and Coura, 1986; Pereira and Coura, 1987; Silva et al., 2009; Silva et al., 2010; Silva and Goldenberg, 2008; Tachibana et al., 1999; Valente et al., 1998) (Fig. 1). These included a total of 125,580 individuals, with 5229 cases (4.2%) of *T. cruzi* infection.

#### 3.2. Characteristics of studies

The studies were conducted between 1980 and 2011 in 18 Brazilian states. The majority was conducted in the Northeast region (42.9%). Most data were collected in the 1990s and after 2000 (38.1%), and were from rural areas (47.6%). The sample size ranged from 73 to 36,399 individuals (mean: 2990; standard deviation [SD±]: 6679; median: 684.5). The combination of two or more different serological tests for the diagnosis of *T. cruzi* infection was used in 64.3% of studies. Prevalence of Chagas disease varied from 0% to 25.1%. Detailed characteristics of the included studies on the prevalence of Chagas disease are presented in Appendix A.

#### 3.3. Geographical and temporal distribution of study sites

A total of 319 study sites were identified; 310 were unique survey locations, most of them in Piauí state in the northeast of the country. Spatial distribution and observed prevalence by location are depicted in Fig. 2.

An overview of the identified surveys with relevant Chagas disease prevalence data is presented in Table 1. Most studies were performed in the Northeast region. Some states contain a large number of survey locations, while from other states no Chagas disease surveys were published. Most of the surveys were done after 2000. Distribution of surveys within the different time periods ranged from state to state. While some states only have surveys for one or two periods, other states are well covered over time.

The mean prevalence was 4.2% (95% CI: 4.1–4.3) for the entire period. In the 1980s, prevalence was 4.0% (95% CI: 3.8–4.2), 7.0%

**Table 1**  
Overview of Chagas disease prevalence data included in the analysis.

Region/State	Number of locations		Survey period						Prevalence (%) Mean (CI 95%)
	Total	Unique	1980–1989		1990–1999		>2000		
			n	Prevalence % (95% CI)	n	Prevalence % (95% CI)	n	Prevalence % (95% CI)	
<i>North region</i>	15	12	–	–	5	9.9 (8.6–11.3)	10	2.1 (1.8–2.5)	4.2 (3.7–4.7)
Acre	2	2	–	–	–	–	2	0.8 (0.4–1.6)	0.8 (0.3–1.6)
Roraima	2	1	–	–	–	–	2	1.6 (0.6–3.2)	1.6 (0.6–3.2)
Amazonas	7	5	–	–	3	11.4 (9.9–13.0)	4	3.5 (2.7–4.3)	7.0 (6.2–7.8)
Roraima	3	3	–	–	–	–	3	1.4 (0.9–2.0)	1.4 (0.9–2.0)
Pará	1	1	–	–	1	0.0 (0.0–1.4)	–	–	0.0 (0.0–1.4)
Amapá	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Tocantins	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Northeast region</i>	260	257	15	8.7 (8.1–9.3)	9	10.1 (9.2–11.0)	236	2.5 (2.4–2.7)	4.0 (3.8–4.2)
Mato Grosso do Sul	1	1	1	4.6 (2.7–7.2)	–	–	–	–	4.6 (2.7–7.2)
Piauí	222	219	4	14.0 (11.9–16.4)	1	14.3 (10.3–19.1)	217	2.3 (2.2–2.5)	2.7 (2.5–2.9)
Ceará	3	3	–	–	1	5.7 (4.8–6.7)	2	1.9 (1.3–2.6)	4.2 (3.6–4.8)
Rio Grande do Norte	16	16	–	–	–	–	16	5.9 (5.0–7.0)	5.9 (5.0–7.0)
Paraíba	9	9	9	8.1 (7.4–8.8)	–	–	1	1.4 (0.3–4.0)	7.8 (7.2–8.5)
Pernambuco	6	6	–	–	6	9.1 (7.2–11.2)	–	–	9.1 (7.2–11.2)
Alagoas	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sergipe	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Bahia	2	2	1	11.0 (7.9–14.8)	1	25.1 (21.9–28.5)	–	–	20.4 (18.0–23.0)
<i>Southeast region</i>	27	27	16	2.9 (2.8–3.1)	7	12.4 (11.5–13.3)	4	2.8 (1.9–3.9)	4.1 (3.9–4.3)
Minas Gerais	8	8	1	12.6 (1.8–19.9)	6	13.6 (12.5–14.1)	1	2.1 (1.1–3.5)	12.1 (11.3–12.9)
Espírito Santo	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Rio de Janeiro	–	–	–	–	–	–	–	–	–
São Paulo	19	19	15	2.1 (2.0–2.3)	1	10.1 (8.8–11.5)	3	3.9 (2.3–6.2)	2.6 (2.4–2.8)
<i>South region</i>	1	1	–	–	–	–	1	2.0 (0.5–7.6)	2.0 (0.5–7.6)
Paraná	1	1	–	–	–	–	1	2.0 (0.5–7.6)	2.0 (0.5–7.6)
Santa Catarina	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Rio Grande do Sul	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Central-West region</i>	16	16	–	–	15	4.7 (4.4–5.0)	1	0.0 (0.0–4.9)	4.7 (4.4–5.0)
Mato Grosso	1	1	–	–	1	0.0 (0.0–2.2)	–	–	0.0 (0.0–2.2)
Mato Grosso do Sul	16	16	–	–	12	1.8 (1.6–2.1)	1	0.0 (0.0–4.9)	1.8 (1.6–2.1)
Goiás	2	2	–	–	2	12.3 (11.5–13.2)	–	–	12.3 (11.5–13.2)
Distrito Federal	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Total Brazil</i>	319	310	31	4.0 (3.8–4.2)	36	7.0 (6.7–7.3)	252	2.5 (2.3–2.6)	4.2 (4.1–4.3)

Details given on the number of surveys per survey year, survey locations, and mean observed prevalence (expressed in %) given per region (5) and states (27). – = data not found or not applicable because there were no relevant papers for this region/state. 95% CI: 95% confidence intervals calculated using exact binomial method.

(95% CI: 6.7–7.3) in the 1990s, and 2.5% (95% CI: 2.3–2.6) after 2000. The mean prevalence ranged between states, from 2.1% (São Paulo) to 14.0% (Piauí) in the 1980s, and 0% (Pará and Mato Grosso) and 25.1% (Bahia) in the 1990s, and between 0% (Mato Grosso do Sul) and 5.9% (Rio Grande do Norte) after 2000.

### 3.4. Overall prevalence of Chagas disease

Pooled prevalence estimates for the 42 studies included in the meta-analysis are presented in Table 2. Substantial heterogeneity was observed in most pooled estimates, which remained even after subgroup analysis ( $I^2 > 75\%$  and  $p < 0.001$ ). The pooled estimate of Chagas disease prevalence across studies for the entire period was 4.2% (95% CI: 3.1–5.7), ranging from 4.4% (95% CI: 2.3–8.3) in the 1980s, 7.2% (95% CI: 4.6–11.0) in the 1990s, to 2.4% (95% CI: 1.5–3.8) after 2000. Sub-analysis by geographical region revealed wide variations in prevalence. The highest estimated regional prevalence was 5.0% (95% CI: 3.1–8.1) in the Northeast and 5.0% (95% CI: 2.4–9.9) in the Southeast region.

Information about sex distribution was available for 19 studies. Prevalence estimates were slightly higher for females (4.2%; 95% CI: 2.6–6.8) than for males (4.1%; 95% CI: 2.6–6.6). In general, prevalence was higher in advanced age groups. The highest prevalence of 17.7% (95% CI: 11.4–26.5) was found in the >60 age group, while the lowest (1.1%; 95% CI: 0.5–2.4) in the 0–9 year-olds.

Pooled Chagas disease prevalence was higher in surveys conducted in mixed urban/rural locations (6.4%; 95% CI: 4.2–9.4) and

with sample sizes of 500–1000 individuals (6.8%; 95% CI: 4.2–10.9). The pooled prevalence of studies conducted exclusively in urban areas was 6.0% (95% CI: 3.0–11.4).

Using the population data of the 2010 National Population Census (190.8 million people) and extrapolating our findings to the Brazilian general population, we estimated that in 2010 there were about 4.6 million (95% CI: 2.9–7.2 million) of people infected with *T. cruzi* in Brazil.

## 4. Discussion

We performed the first systematic nationwide assessment of Chagas disease prevalence in the last three decades. We describe prevalence estimates in Brazil derived from available population-based data. The data evidence high prevalence in endemic regions, especially in urban areas and the elderly. Chagas disease prevalence varied over time, with lowest levels since 2000.

Currently, only acute cases of Chagas disease are of compulsory notification in Brazil, and there are no nationwide data on the magnitude of the disease (Martins-Melo et al., 2012b; Ramos Jr. et al., 2010; Ramos Jr. and Carvalho, 2009). Thus, analysis of population-based studies at both national and regional level is needed to estimate the magnitude of the disease and to describe areas of active transmission (Camargo et al., 1984; Ostermayer et al., 2011; Passos and Silveira, 2011; Silveira, 2011b; Silveira et al., 2011). The only nationwide survey of prevalence of Chagas disease in the Brazilian rural general population was conducted between

**Table 2**  
Pooled prevalence estimates of Chagas disease, stratified by subgroups.

Characteristics	Number of studies	Range <sup>a</sup>	Pooled Chagas' disease prevalence				Heterogeneity	
			Case	Population	Prevalence (%)	95% CI	I <sup>2</sup> (%)	P-value (Cochran's Q)
<b>Overall prevalence</b>	42	0.0–25.1	5229	125,580	4.2	3.1–5.7	99.1	<0.001
<b>Survey period</b>								
1980–1989	10	0.6–21.7	1746	43,993	4.4	2.3–8.3	99.3	<0.001
1990–1999	16	0.0–25.1	2261	32,185	7.2	4.6–11.0	98.9	<0.001
>2000	16	0.0–9.9	1222	49,402	2.4	1.5–3.8	97.5	<0.001
<b>Sex<sup>b</sup></b>								
Male	19	0.0–27.0	1421	41,132	4.1	2.6–6.6	98.5	<0.001
Female	19	0.0–25.9	2139	48,214	4.2	2.6–6.8	99.0	<0.001
<b>Age group (years)<sup>b</sup></b>								
0–9	19	0.0–17.1	176	22,180	1.1	0.5–2.4	95.6	<0.001
10–19	20	0.0–15.4	293	22,735	1.6	0.8–3.1	95.9	<0.001
20–29	20	0.0–24.6	321	14,339	3.5	1.9–6.4	95.8	<0.001
30–39	19	0.0–33.3	635	11,308	7.2	4.6–12.6	97.8	<0.001
40–49	19	0.0–45.8	798	8604	11.9	7.3–18.7	97.2	<0.001
50–59	18	1.2–58.8	781	6528	17.5	11.1–26.3	97.0	<0.001
≥60	19	0.0–66.7	924	8052	17.7	11.4–26.5	97.5	<0.001
<b>Region of Brazil</b>								
North	10	0.0–13.7	311	7435	2.9	1.5–5.8	96.6	<0.001
Northeast	18	0.6–25.1	2183	54,701	5.0	3.1–8.1	99.1	<0.001
Southeast	9	1.3–18.5	1768	42,752	5.0	2.4–9.9	99.5	<0.001
Central-West	4	0.0–12.7	965	20,592	2.2	0.4–14.5	99.6	<0.001
South	1	–	2	100	2.0	0.5–7.6	0.0	1
<b>Survey area</b>								
Rural	20	0.0–21.7	2000	80,208	3.2	2.1–4.8	98.4	<0.001
Urban	7	1.8–13.7	1282	24,760	6.0	3.0–11.4	99.2	<0.001
Urban/Rural	10	0.8–25.1	1671	15,480	6.4	4.2–9.4	98.0	<0.001
Peri-urban	1	–	13	1076	1.2	0.7–2.1	0.0	1
NS	4	0.6–11.0	258	3668	4.7	2.2–10.0	95.0	<0.001
<b>Sample size</b>								
<100	2	0.0–3.0	3	172	2.4	0.9–6.7	0.0	0.321
100–499	13	0.0–14.3	147	3444	3.1	1.8–5.2	87.8	<0.001
500–1000	11	0.6–25.1	702	7567	6.8	4.2–10.9	97.3	<0.001
>1000	16	0.8–18.5	4377	125,192	4.0	2.5–9.4	99.6	<0.001
<b>Serological test</b>								
IFA	15	0.0–21.7	2707	83,631	3.8	2.2–6.4	99.4	<0.001
IFA/IHA	2	5.7–11.0	178	2794	7.9	4.1–14.7	92.8	<0.001
IHA/ELISA	1	–	14	675	2.1	1.2–3.5	0.0	1
ELISA/IFA	15	0.0–18.5	723	8978	3.8	2.3–6.4	96.6	<0.001
ELISA/IFA/IHA	9	0.8–25.1	1607	29,502	5.1	2.6–9.7	99.3	<0.001

We calculated pooled proportions with a random-effects model. We used the  $I^2$  statistic to estimate heterogeneity between pooled studies. 95% CI: 95% confidence interval. IFA: indirect immunofluorescence assay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IHA: indirect hemagglutination; NS: not specified.

<sup>a</sup> Observed prevalence in studies.

<sup>b</sup> Standardization of age groups and sex utilized in some studies.

1975 and 1980, which estimated an overall prevalence of 4.2%, corresponding to 6.5 million infected people (Camargo et al., 1984; Silveira et al., 2011).

To evaluate the impact of control measures and to estimate the importance of congenital transmission of *T. cruzi* infection, recently (2001–2008) a new national survey with children from 0 to 5 years of age was conducted, with a prevalence of 0.03%. This low prevalence in preschool children indicates control of transmission by the main vector (*Triatoma infestans*) in Brazil (Ostermayer et al., 2011). In fact, the proportion of new cases of Chagas disease has been dramatically reduced in the last 30 years, due to systematic surveillance and control in endemic areas in Brazil (Ramos Jr. et al., 2010; Silveira, 2011a; Silveira and Dias, 2011). Occasionally, there was a trend of ageing of patients with Chagas disease, with the highest prevalence and mortality verified in more advanced age groups (Martins-Melo et al., 2012c,e). This transition can be explained mainly due to a cohort effect, a consequence of exposure to *T. cruzi* infection in the past (Lima-Costa et al., 2004). The increased survival of individuals with Chagas disease will pose health professionals to other challenges, due to the association and interaction with other chronic diseases, such as hypertension and diabetes mellitus

(Martins-Melo et al., 2012a,c). Additionally, it broadens the possibility of association with HIV infection or other immunosuppressive conditions (e.g., transplantation), with the potential reactivation of Chagas disease (Almeida et al., 2011; Martins-Melo et al., 2012c).

Our study indicates that the persisting Chagas disease prevalence in some endemic areas reflects the need of sustainability of control programmes, avoiding a recrudescence of the vector transmission of disease (Abad-Franch et al., 2013; Ramos Jr. and Carvalho, 2001). There was a high prevalence in some studies performed in the Amazon region, an area previously considered non-endemic (Barata et al., 1988). Currently, this region is responsible for the largest amount of cases of acute Chagas' disease, mainly by oral transmission through the consumption of natural products such as the palm products of açai juice, juçara juice and bacaba (Dias and Amato Neto, 2011; PAHO, 2009). This mode of transmission and emerging public health concerns for safe foods, encourage surveillance activities aimed at pasteurizing the products and controlling the export of untreated juice and other products to other regions and out of the country (Dias and Amato Neto, 2011; PAHO, 2009). In fact, the main forms of

transmission of *T. cruzi* infection, vectorial and transfusional, are controlled (Moraes-Souza and Ferreira-Silva, 2011; Silveira and Dias, 2011). With the strengthening of the control programmes in Brazil, transmission via the main domiciliary vector (*T. infestans*) was controlled and almost 100% of blood donors are screened serologically (Massad, 2008). The transmission control reduced substantially the number of new cases and deaths from Chagas disease in endemic areas (Martins-Melo et al., 2012a; Ramos Jr. et al., 2010; Silveira, 2011a). Currently, the majority of reported cases of acute Chagas disease in Brazil are caused by oral transmission (Silveira, 2011a).

The decrease of Chagas disease prevalence over the past years is also related to campaigns against Chagas disease on the American Continent by the World Health Organization (WHO) and the Pan American Health Organization (PAHO). These initiatives were performed in cooperation with regional national authorities since the 1990s, such as the creation of the Initiative of Southern Cone countries (Moncayo and Silveira, 2009; WHO, 2010).

Changes in the incidence, prevalence and mortality are also consequences of improvements of socio-economic conditions and migration (Moncayo and Silveira, 2009; Dias, 2013). Over many years, Chagas disease was considered a health problem in endemic rural areas of Latin America (Coura and Borges-Pereira, 2010; Moncayo and Silveira, 2009). The rural-urban migration in recent decades displaced millions of infected people to urban areas, where vector transmission does not occur, causing a change in the epidemiological pattern of Chagas disease. The disease has been transformed into an urban infection that can also be transmitted through blood transfusion and congenital route (Moncayo and Silveira, 2009; Silveira, 2011a). In Brazil, it is estimated that about 70–90% of people affected by Chagas disease are now living in urban areas (Dias, 2007), which is reflected in our study by the fact that high prevalences were observed in surveys conducted in urban areas.

Blood transfusion was the main mechanism of dissemination of the disease in endemic areas along the 1980s and 1990s (Moraes-Souza and Ferreira-Silva, 2011). High prevalence of Chagas disease in urban centres and the inexistence of control programmes resulted in the 1970s in about 20,000 new cases annually in Brazil by transfusion transmission of *T. cruzi* (Moraes-Souza and Ferreira-Silva, 2011). Improved coverage of screening of blood donors substantially reduced the rate of blood-borne transmission (Dias and Amato Neto, 2011; Moraes-Souza and Ferreira-Silva, 2011). Congenital transmission still occurs at considerable levels in Brazil, except in the state of Rio Grande do Sul, which has the largest rate of vertical transmission, as indicated by data collected in a recent survey on seroprevalence in children under five years of age (Ostermayer et al., 2011).

Chagas disease is mainly enzootic hindering elimination and is a major threat to re-introduction in regions where control has been achieved (Coura and Borges-Pereira, 2010). Furthermore, there is no vaccine available to prevent the disease and, although acute infections can be treated, the lack of symptoms during the acute phase leads to delayed diagnosis and makes the epidemiological surveillance a difficult routine (Bwititi and Browne, 2012). Thus, control of Chagas disease remains a challenge for public health, and probably will remain so for many years (Abad-Franch et al., 2013; Massad, 2008; Ramos Jr. and Carvalho, 2001). New control strategies for oral transmission (in the Amazon region) and secondary vectors such as *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* (in the Northeast region) must be implemented and assessed systematically (Martins-Melo et al., 2012a; Massad, 2008). In addition, adequate access to health services and social assistance should be guaranteed for the large number of individuals afflicted with chronic Chagas disease during the last decades (Ramos Jr. and Carvalho, 2009).

Our study has some limitations. First, data showed a large degree of heterogeneity among studies, and the findings do not necessarily reflect the real situation of the entire country. There is clearly not yet sufficient evidence to estimate Chagas disease prevalence in the general population at national level, and additional population-based studies are needed. The studies were conducted mainly in endemic areas for Chagas disease and were under-represented in others. The regional differences of data availability may have led to an overestimation of the estimates and precluded a more thorough analysis. An alternative would be the use of more robust statistical methods, such as Bayesian geostatistical models (Diggle et al., 1998), that combine disease data with sociodemographic and environmental data to predict risk, and extrapolate the burden of infection, even in regions where there are few data (Chammartin et al., 2013). This was verified in studies with schistosomiasis data in Africa (Schur et al., 2011; Schur et al., 2013) and soil-transmitted helminthiases in South America (Chammartin et al., 2013). However, due to the heterogeneous distribution of Chagas' disease in Brazil, the model must take into consideration socio-demographic and environmental factors, distribution of vectors and reservoirs, human migration and level of the human action on nature (Dias, 2007; Dias et al., 2002c).

Other limitations are a consequence of incomplete or inaccurate information provided in the publications. For example, many studies did not stratify data by sex and age groups were not stratified in a standardized manner. Despite a comprehensive search, it is likely that some studies conducted have not been found because they are not published in indexed journals, and consequently end up not being cited by other authors. Non-publication bias may have caused an overestimation of prevalences. In addition, studies were conducted between 1980 and 2012. This long time period was necessary because of the limited availability of data on in some areas in Brazil, but limits interpretation to some degree. There were also variations of diagnostic tests used in different studies. Despite the predominance of the use of the combination of two or more test to confirm the diagnosis of chronic Chagas disease according to standard of the WHO/PAHO, some studies used only one diagnostic test.

Despite the discussed limitations, the results of this study clearly call to action on research and surveillance of Chagas disease in Brazil. There is an urgent need to conduct national and regional surveys of seroprevalence in order to obtain more reliable information, and to identify high risk areas. However, interruption of transmission by its main domestic vectors reduced political interest and operational budgets (Massad, 2008), and the need for continued surveillance and intervention becomes less appreciated at the political level. There is also a general tendency to underestimate potential re-emergence of vector-borne and emerging infections (Dias et al., 2002b).

Acute Chagas disease is often asymptomatic and not diagnosed and notified. This naturally weakens the surveillance system, reinforcing further the impression that the transmission does not occur (Abad-Franch et al., 2013). The Ministry of Health of Brazil has been discussing the possibility of compulsory notification of chronic forms (Martins-Melo et al., 2012a), considering the burden of chronic diseases in the country and the fact that reactivation of Chagas disease in the presence of HIV infection is considered an AIDS-defining condition in Brazil (Ramos Jr., 2004). This study provides further evidence for the need for introduction of chronic forms as notifiable disease.

## 5. Conclusions

Despite interruption of main vector and blood-borne transmission, considerable Chagas disease prevalence is observed in

Brazil's endemic areas, with declines in the last decades. The infected population is ageing and increasingly urbanized. Systematic population-based studies at regional and national level are needed to provide more accurate estimates, identify high risk areas and to plan and assess systematic control measures in Brazil.

#### Acknowledgements

This study received financial support from the Brazilian Swiss Joint Research Programme (BSJRP 011008). JH is a research fellow at the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)*. We thank *CNPq* (Process: 238926/2012-5) for providing PhD sandwich scholarship and the *Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)* for granting a PhD scholarship to FRM. The authors are grateful to Penelope Vounatsou, Frédérique Chammartin and Erika Langer for the technical collaboration and assistance during this study.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.10.002>.

#### References

- Abad-Franch, F., Diotaiuti, L., Gurgel-Gonçalves, R., Gürtler, R.E., 2013. Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 108, 251–254.
- Akhavan, D., 2000. Cost-effectiveness Analysis of the Project for Controlling Chagas Disease in Brazil—Final Report. Pan American Health Organization, Brasília.
- Almeida, E.A., Ramos Jr., A.N., Correia, D., Shikanai-Yasuda, M.A., 2011. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980–2010). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44, 762–770.
- Aras, R., Veiga, M., Gomes, I., Moça, G., Rodrigues, B., Rabelo, R., et al., 2002. Prevalence of Chagas' disease in Mulungu do Morro northeastern Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* 78, 441–443.
- Arruda Jr., E.R., Silva, S.M., Mendonça, M.Z.G., Barros, M.A., 1984. Chagas' disease. Epidemiological study in the municipality of Santana dos Carretes, Piancó Valley. Human and triatomine serological survey. *CCS* 6, 43–46.
- Barata, J.M.S., Rocha, R.M., Rodrigues, V.L.C., Ferraz Filho, A.N., 1988. The first autochthonous case of American trypanosomiasis in the State of Acre, Brazil, and its correlation with the strains identified in the human case and the sylvatic triatomines in the area. *Rev. Saude Publica* 22, 401–410.
- Bento, D.N., Branco, A., Freitas, M., Pinto, A., 1984. Epidemiologic studies of Chagas' disease in the urban zone of Teresina, State of Piauí, Northeastern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 17, 199–203.
- Bento, D.N., Freitas, M., Pinto, A.S., 1989. Epidemiology of Chagas disease in the municipalities of Castelo do Piauí and Pedro II, state of Piauí, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 22, 73–79.
- Bento, D.N., Farias, L.M., Godoy, M.F., Araújo, J.F., 1992. The epidemiology of Chagas' disease in a rural area of the city of Teresina, Piauí, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 25, 51–58.
- Bezerra, J.M., Nascimento, M.D.S., Ribeiro, M.L.J.F., Oliveira, O.S., Mendonça, J.R., 1983. Serologic evaluation of Chagas' disease and Leishmaniasis in adult population of São Luís—MA—Brazil. *Rev. Patol. Trop.* 12, 145–150.
- Boia, M.N., da Motta, L.P., Salazar, M.D., Mutis, M.P., Coutinho, R.B., Coura, J.R., 1999. Cross-sectional study of intestinal parasites and Chagas' disease in the Municipality of Novo Airão, State of Amazonas, Brazil. *Cad. Saude Publica* 15, 497–504.
- Borges-Pereira, J., Zauza, P.L., Galhardo, M.C., Nogueira, J., Pereira, G.R., Cunha, R.V., 2001. Chagas' disease in a urban population of the health district of Rio Verde, Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 34, 459–466.
- Borges-Pereira, J., Castro, J.A., Campos, J.H., Nogueira Jde, S., Zauza, P.L., Marques, P., et al., 2002. Study of the infection and morbidity of Chagas' disease in municipality of Joao Costa: National Park Serra da Capivara, Piauí, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 35, 315–322.
- Borges-Pereira, J., Castro, J.A., da Silva, A.G., Zauza, P.L., Bulhões, T.P., Gonçalves, M.E., et al., 2006. Seroprevalence of Chagas disease infection in the State of Piauí, 2002. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 39, 530–539.
- Borges-Pereira, J., Sarquis, O., Zauza, P.L., Britto, C., Lima, M.M., 2008. Epidemiology of Chagas disease in four rural localities in Jaguaruana, State of Ceará: seroprevalence of infection, parasitemia and clinical characteristics. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 41, 345–351.
- Brito, C.R.N., Sampaio, G.H.F., Câmara, A.C.J., Nunes, D.F., Azevedo, P.R.M., Chiari, E., et al., 2012. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in the semiarid rural zone of the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45, 346–352.
- Bwititi, P., Brownie, J., 2012. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in blood donors at the National Blood Transfusion Services: Guyana. *West Indian Med. J.* 61, 559–563.
- Cainargo, M.E., Silva, G.R., Castilho, E.A., Silveira, A.C., 1984. Serological survey of the prevalence of Chagas' infection in Brazil, 1975/1980. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 26, 192–204.
- Carvalho, E.O., Rosa, J.A., Carvalho, A.A., Chaves, H.C., Souza, E.A., Ostermayer, A.L., et al., 2011a. Study on Chagas disease occurrence in the municipality of Monte Negro, State of Rondonia, Brazilian Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44, 703–707.
- Carvalho, M.E., da Silva, R.A., Barata, J.M., Domingos Mde, F., Ciaravolo, R.M., Zacharias, F., 2003. Chagas' disease in the southern coastal region of Brazil. *Rev. Saude Publica* 37, 49–58.
- Carvalho, M.E., Silva, R.A., Wanderley, D.M., Barata, J.M., 2011b. Chagas disease Control Program in the State of Sao Paulo, Brazil: seroepidemiological aspects of homogeneous geographic microregions. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 85–94.
- Chammartin, F., Schölte, R.G., Guimarães, L.H., Tanner, M., Utzinger, J., Vounatsou, P., 2013. Soil-transmitted helminth infection in South America: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 13, 507–518.
- Coimbra Jr., C.E., Borges, M.M., Flowers, N.M., Santos, R.V., Piazza, R.F., 1992. Seroepidemiological survey for Chagas' disease among the Xavante Indians of central Brazil. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 86, 567–568.
- Correia, N., Velásquez, L., Marques, J., Silva, A., 2011. Seroepidemiological study of leishmaniasis and Chagas disease in a rural community in the south of Mato Grosso do Sul—Brazil. *Arq. Ciências Saude UNIPAR* 15, 23–28.
- Coura, J.R., Naranjo, M.A., Willcox, H.P., 1995a. Chagas' disease in the Brazilian Amazon. II. A serological survey. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 37, 103–107.
- Coura, J.R., Willcox, H.P., Arboleda Naranjo, M., Fernandes, O., Paiva, D.D., 1995b. Chagas' disease in the Brazilian Amazon. III. A cross-sectional study (I). *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 37, 415–420.
- Coura, J.R., Junqueira, A.C., Boia, M.N., Fernandes, O., Bonfante, C., Campos, J.E., et al., 2002. Chagas disease in the Brazilian Amazon: IV. A new cross-sectional study. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 44, 159–165.
- Coura, J.R., Borges-Pereira, J., 2010. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop.* 115, 5–13.
- Dantas-Maia, T.O., Castro, C., Ostermayer, A.L., Macedo, V., 2007. Seroprevalence of American trypanosomiasis in adults in an area of the western Brazilian Amazon region. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 40, 436–442.
- Dias, J.C., Machado, E.M., Borges, E.C., Moreira, E.F., Gontijo, C., Azeredo, B.V., 2002a. Chagas' disease in Lassance, Minas Gerais State: clinical-epidemiological re-evaluation ninety years after the discovery by Carlos Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 35, 167–176.
- Dias, J.C., Silveira, A.C., Schofield, C.J., 2002b. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 97, 603–612.
- Dias, J.C., 2007. Globalization, inequity and Chagas disease. *Cad. Saude Publica* 23 (Suppl. 1), S13–S22.
- Dias, J.C., Amato Neto, V., 2011. Prevention concerning the different alternative routes for transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 68–72.
- Dias, J.C., Prata, A., Schofield, C.J., 2002c. Chagas' disease in the Amazon: an overview of the current situation and perspectives for prevention. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 35, 669–678.
- Dias, J.C., 2013. Human Chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *J. Trop. Med.*, 789758.
- Diggle, P.J., Tawn, J., Moyeed, R., 1998. Model-based geostatistics. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 47, 299–350.
- Diotaiuti, L., Faria Filho, O.F., Carneiro, F.C., Dias, J.C., Pires, H.H., Schofield, C.J., 2000. Operational aspects of *Triatoma brasiliensis* control. *Cad. Saude Publica* 16 (Suppl. 2), 61–67.
- Estolano, P., Liporaci, N., Marzan, C., Barbosa, A., Alves, V., Teixeira, R., et al., 1989. Prevalence of Chagas infection in Catolandia-Baía. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 22, 159–160.
- Figueredo-Silva, J., Kameda, Y., Tachibana, H., Furushima, R., Tateno, S., Correia-Lima, F.G., et al., 1991. Epidemiological survey of *Trypanosoma cruzi* infection in northeastern Brazil using different diagnostic methods. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 33, 193–198.
- Fonseca, D.V., Quelroz Vilar, A.C., Luna, C.M.B., 2012. Estudo soroprevalência da doença de Chagas no município de Salgadinho/PB. *Biofarm. Rev. Biol. Farm.* 7, 82–87.
- Gascon, J., Bern, C., Pinazo, M.-J., 2010. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* 115, 22–27.
- Gazin, P., Melo, G., Albuquerque, A., Oliveira Jr, W., Soula, G., Audry, P., 2004. Chagas disease in a rural area of Northeast Brazil. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 97, 189–192.
- Hedges, L.V., Vevea, J.L., 1998. Fixed- and random-effects models in meta-analysis. *Psychol. Methods* 3, 486–504.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557–560.
- Huedo-Medina, T.B., Sanchez-Meca, J., Marin-Martinez, F., Botella, J., 2006. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I-2 index? *Psychol. Methods* 11, 193–206.
- Lima-Costa, M.F., Peixoto, S.V., Giatti, L., 2004. Trends in mortality among older adults in Brazil (1980–2000). *Epidemiol. Serv. Saude* 13, 217–228.

- Lima, M.M., Sarquis, O., de Oliveira, T.G., Gomes, T.F., Coutinho, C., Daflon-Teixeira, N.F., et al., 2012. Investigation of Chagas disease in four periurban areas in northeastern Brazil: epidemiologic survey in man, vectors, non-human hosts and reservoirs. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 106, 143–149.
- Luitgards-Moura, J.F., Borges-Pereira, J., Costa, J., Zauza, P.L., Rosa-Freitas, M.G., 2005. On the possibility of autochthonous Chagas disease in Roraima, Amazon region, Brazil, 2000–2001. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 47, 45–54.
- Machado, E.R., Costa-Cruz, J.M., Gomes, S.B., 1998. Anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies in the inhabitants of urban and rural areas of Abadia dos Dourados, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 40, 325–326.
- Magalhães, B.M., Coelho, L.L., Maciel, M.G., Ferreira, J.M., Umezawa, E.S., Coura, J.R., et al., 2011. Serological survey for Chagas disease in the rural areas of Manaus, Coari, and Tefe in the Western Brazilian Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44, 697–702.
- Martins-Melo, F.R., Alencar, C.H., Ramos Jr., A.N., Heukelbach, J., 2012a. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999–2007. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1508.
- Martins-Melo, F.R., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2012b. Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences. *J. Infect. Dev. Ctries.* 6, 817–824.
- Martins-Melo, F.R., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2012c. Mortality related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil. *J. Trop. Med.* 2012, 534649.
- Martins-Melo, F.R., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Lange, W., Heukelbach, J., 2012d. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Trop. Med. Int. Health* 17, 1066–1075.
- Martins-Melo, F.R., Ramos Jr., A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2012e. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45, 591–596.
- Martins-Melo, F.R., Heukelbach, J., 2013. Epidemiology and spatial distribution of mortality related to Chagas disease in Brazil, 1999 to 2007. *Cad. Saude Col.* 21, 105–106.
- Massad, E., 2008. The elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiol. Infect.* 136, 1153–1164.
- Massaro, D.C., Rezende, D.S., Camargo, L.M.A., 2008. Study of the triatomine fauna and occurrence of Chagas disease in Monte Negro, Rondonia, Brazil. *Rev. Bras. Epidemiol.* 11, 228–240.
- Moncayo, A., Silveira, A.C., 2009. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 104 (Suppl. 1), 17–30.
- Montoya, R., Dias, J.C., Coura, J.R., 2003. Chagas disease in a community in southeast Brazil. I. A serologic follow-up study on a vector controlled area. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 45, 269–274.
- Moraes-Souza, H., Ferreira-Silva, M.M., 2011. Control of transfusional transmission. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 64–67.
- Ostermayer, A.L., Passos, A.D., Silveira, A.C., Ferreira, A.W., Macedo, V., Prata, A.R., 2011. The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001–2008). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 108–121.
- Pan American Health Organization (PAHO), 2009. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da Doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. PANAFOTSA-VP/OPAS/OMS, Rio de Janeiro.
- Passos, A.D., Silveira, A.C., 2011. Summary of results from the national surveys. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 47–50.
- Passos, A.D., Nogueira, J.L., Figueiredo, J.F.C., Gomes, U.A., Dal-Fabbro, A.L., 1997. Course of serologic positivity to Chagas disease in a rural community in Brazil. *Rev. Panam. Salud Publica* 2, 247–252.
- Peñaranda-Carrillo, R., Moreira, E.F., Silveira, A.C., Leite, J., Vinhaes, M.C., Castro, C., et al., 2002. Evaluation of the impact of vector control programs through serological testing in Mambai/Buritinópolis, Goiás State. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 35, 331–338.
- Pereira, J.B., Coura, J.R., 1986. Morbidity of Chagas disease. Cross sectional study in an endemic area, Virgem da Lapa, Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 19, 139–148.
- Pereira, J.B., Coura, J.R., 1987. Morbidity of Chagas disease in urban populations of the Paraíba sector. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 20, 101–107.
- Ramos Jr., A.N., Martins-Melo, F.R., Barbosa, J.C., Heukelbach, J., 2010. The role of operational research and the challenges for integration of care and control of Chagas disease in the Brazilian Unified Health System. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43 (Suppl. 2), 12–17.
- Ramos Jr., A.N., Carvalho, D.M., 2001. The various meanings of Brazil's certification as free of Chagas disease. *Cad. Saude Publica* 17, 1403–1412.
- Ramos Jr., A.N., 2004. Inclusion of Chagas' disease reactivation as a condition for AIDS case definition to epidemiological surveillance in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 37, 192–193.
- Ramos Jr., A.N., Carvalho, D.M., 2009. Chagas' disease: past, present and future. *Cad. Saude Colet.* 17, 787–794.
- Schmunis, G.A., Yadon, Z.E., 2010. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 115, 14–21.
- Schur, N., Hürlimann, E., Garba, A., Traoré, M.S., Ndir, O., Ratard, R.C., et al., 2011. Geostatistical model-based estimates of schistosomiasis prevalence among individuals aged  $\leq 20$  years in West Africa. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1194.
- Schur, N., Hürlimann, E., Stensgaard, A.-S., Chimfwembe, K., Mushingi, G., Simoonga, C., et al., 2013. Spatially explicit Schistosoma infection risk in eastern Africa using Bayesian geostatistical modelling. *Acta Trop.* 128, 365–377.
- Silva, A.V., Silva, A.W.T., Araújo, D.A., Velasquez, L.G., Correa, N.A.B., 2009. Seroepidemiology of Chagas disease in Porto Figueira District of Alto Paraíso-Paraná. *Arq. Cienc. Saude UNIPAR* 13, 211–215.
- Silva, E.M., Rocha, M.O., Silva, R.C., Paixão, G.C., Buzzati, H., Santos, A.N., et al., 2010. Clinic and epidemiological study on Chagas disease in the Serra Azul district of Mateus Leme, central-western region of the State of Minas Gerais, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43, 178–181.
- Silva, R.A., Goldenberg, P., 2008. Chagas' disease in Porto Leticia, Sao Paulo: a comparative study in the Pontal the Paranapanema. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 41, 621–627.
- Silveira, A.C., 2011a. New challenges and the future of control. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 122–124.
- Silveira, A.C., 2011b. Entomological survey (1975–1983). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 26–32.
- Silveira, A.C., Dias, J.C., 2011. The control of vectorial transmission. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 52–63.
- Silveira, A.C., Silva, G.R., Prata, A., 2011. Seroprevalence survey of human Chagas' infection (1975–1980). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (Suppl. 2), 33–39.
- Tachibana, H., Paz, K.C., Landivar, W.H., Kobayashi, S., Montenegro, L.T., Figueiredo-Silva, J., et al., 1999. Survey for *Trypanosoma cruzi* infection in a municipality in northeast Brazil. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 24, 131–136.
- Valente, V.C., Valente, S.A., Noireau, F., Carrasco, H.J., Miles, M.A., 1998. Chagas disease in the Amazon Basin: association of *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera: Reduviidae) with domestic pigs. *J. Med. Entomol.* 35, 99–103.
- World Health Organization, 2010. Chagas' disease (American trypanosomiasis) fact sheet (revised in June 2010). *Wkly. Epidemiol. Rec.* 34, 334–336.

## Systematic Review

## Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>1</sup>, Mauricélia da Silveira Lima<sup>1</sup>, Alberto Novaes Ramos Jr<sup>1</sup>, Carlos Henrique Alencar<sup>1</sup> and Jörg Heukelbach<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>2</sup> Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Qld, Australia

### Abstract

**OBJECTIVE** To estimate the prevalence of Chagas disease in pregnant women and the risk of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Brazil, through a systematic review and meta-analysis.

**METHODS** We searched electronic databases, grey literature and reference lists of included publications to identify epidemiological studies on the prevalence of Chagas disease in pregnant women and on the congenital transmission rate of *T. cruzi* infection in Brazil published between January 1980 and June 2013. Pooled estimates and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated using fixed- and random-effects models.

**RESULTS** Sixteen articles were included – 12 studies on the prevalence of Chagas disease in pregnant women (549 359 pregnant women) and nine on congenital transmission rates (1687 children born to infected mothers). Prevalence of Chagas disease in pregnant women ranged from 0.1% to 8.5%, and congenital transmission rates from 0% to 5.2%. The pooled prevalence of Chagas disease among pregnant women across studies was 1.1% (95% CI: 0.6–2.0); the pooled congenital transmission rate was 1.7% (95% CI: 0.9–3.1). In 2010, 34 629 pregnant women were estimated to be infected with *T. cruzi*, and 312–1073 children born (mean: 589 cases) with congenital infection.

**CONCLUSION** Congenital Chagas disease is a neglected public health problem in Brazil. Systematic congenital Chagas disease control programs through routine prenatal screening for *T. cruzi* should be widely implemented in Brazil's endemic areas, to identify infected pregnant women and newborns at risk of congenital infection.

**keywords** Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, congenital infection, pregnant women, systematic review, Brazil

### Introduction

Chagas disease (American trypanosomiasis), caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, is endemic in 21 Latin American countries, where an estimated 8–10 million people are infected (PAHO 2006; WHO 2012). In Brazil, there are about 2.9–7.2 million people living with Chagas disease (Martins-Melo *et al.* 2014), causing about 6000 deaths annually (Martins-Melo *et al.* 2012a,b,c). Chagas disease has become a global emerging problem due to large-scale international migration of Latin Americans to non-endemic countries, particularly

to the USA, Canada, Europe, Australia and Japan (Schmunis & Yadon 2010).

*Trypanosoma cruzi* is transmitted by infected faeces of blood-sucking triatomine bugs, blood transfusion, organ transplantation, consumption of contaminated food or drink and from mother to child (Rassi *et al.* 2010; WHO 2012). With the control of vector and blood-borne transmission in most endemic areas, congenital transmission has increased in importance (Gurtler *et al.* 2003; Howard *et al.* 2014).

Prevalence of *T. cruzi* infection in pregnant women ranges from 1% to 40%, (Torrico *et al.* 2004, 2005;

Salas *et al.* 2007; Carlier & Truyens 2010), and about 1.8 million women of childbearing age are infected in Latin America (PAHO 2006). Congenital transmission rates of *T. cruzi* infection range from 0% to 28.6% (Howard *et al.* 2014). Recent estimates indicate that about 14 400 newborns are congenitally infected annually in Latin America (PAHO 2006), and 2000 in North America (Buekens *et al.* 2008). The transmission can be repeated at each pregnancy and during the entire fertile period of a woman's life (Carlier & Torrico 2003). While most cases are asymptomatic, congenital *T. cruzi* infection may result in preterm birth, low birth weight, stillbirths and clinical manifestations of the disease at birth (Bittencourt 1976, 1992; Carlier & Torrico 2003; Torrico *et al.* 2006). As congenital transmission cannot be prevented, early diagnosis and treatment of congenital cases are high priorities in congenital Chagas disease control programs (Bern *et al.* 2009; Carlier *et al.* 2011).

There are no systematic estimates of burden of Chagas disease in pregnant women and transmission of congenital infection for most endemic areas (Gurtler *et al.* 2003). In Brazil, prevalence data on Chagas disease in pregnant women are limited, and risk of congenital transmission in most endemic and non-endemic areas is unknown. This study aimed to estimate the prevalence of Chagas disease in pregnant women and the risk of congenital transmission of *T. cruzi* infection in Brazil, through a systematic review and meta-analysis.

## Methods

### Search strategy

We conducted a systematic literature review to identify relevant publications about prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *T. cruzi* infection in Brazil. We searched the electronic databases PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct, LILACS and SciELO for reports published between 1 January 1980 and 30 June 2013. The search terms used were as follows: 'Chagas disease', *Trypanosoma cruzi*, 'pregnant women', 'congenital transmission', 'vertical transmission', 'prevalence' and 'Brazil'. There were no restrictions on language of publication. Reference lists of review articles and other documents were hand-searched for additional relevant studies. Furthermore, we screened journals not indexed in electronic databases, abstracts from congresses of tropical and infectious disease societies, reports of control programs and grey literature. Our analyses were performed in accordance with the Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Liberati *et al.* 2009).

### Selection criteria

We included all types of observational studies from Brazil that reported prevalence of Chagas disease in pregnant women and/or congenital transmission rate of *T. cruzi* infection. We further included only studies in which the diagnosis of infection by *T. cruzi* in pregnant women was carried out by combination of two or more conventional serological tests. For children born from infected mothers, we included studies if diagnosis of congenital infection was made using one or combination of the following diagnostic methods: direct parasitological examination; serological tests performed on children after 6–9 months of age; polymerase chain reaction (PCR), xenodiagnosis and hemoculture (Howard *et al.* 2014). Studies with no detailed description of sampling, case reports, anecdotal evidence and reviews were excluded. Duplicated studies using the same data were identified, and the most recent and/or more complete data were included.

### Data extraction

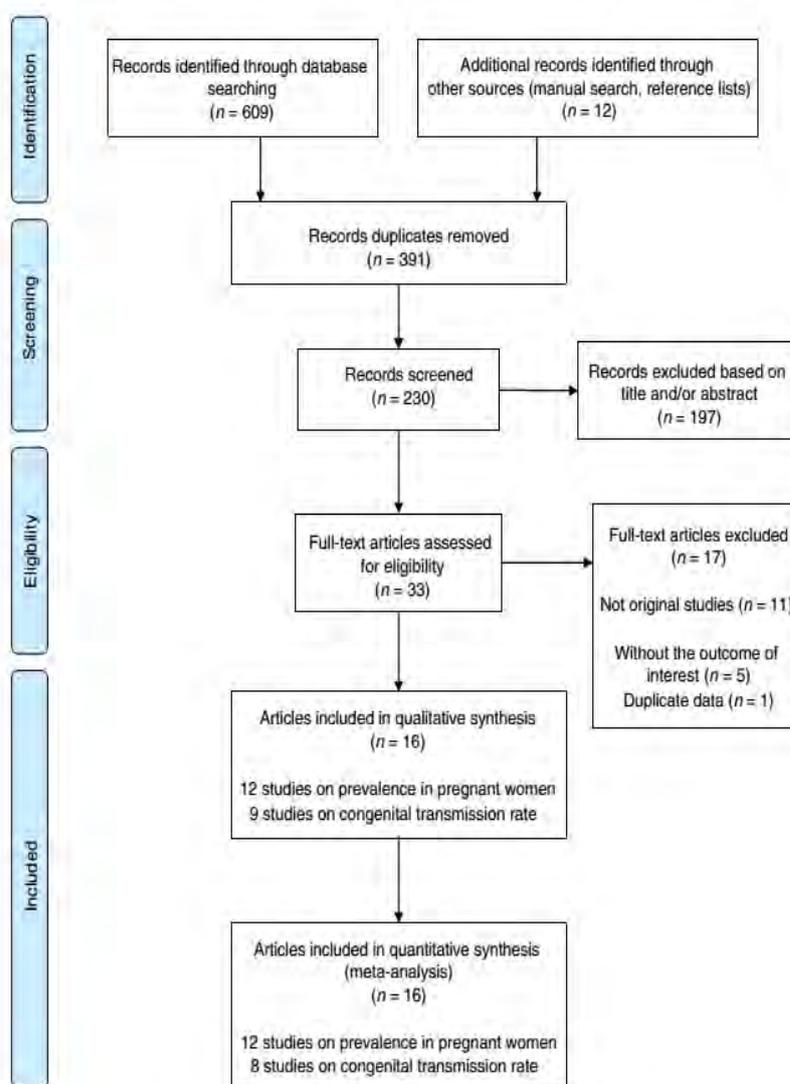
From each article included, the following data were extracted: author names, publication year, study period, study sites, sampling method and sample size, study setting (population/community based or hospital based), age group, number of *T. cruzi* cases in pregnant women or children, diagnostic methods used, follow-up/time of diagnosis of congenital infection, origin of the blood sample for diagnostic screening (venous blood, umbilical cord and peripheral/capillary blood dried on filter paper), and prevalence of disease in pregnant women and/or congenital transmission rate (or data needed to calculate them) with their respective 95% confidence intervals (95% CI). The 95% CI were directly extracted from articles, when available, or calculated using an exact binomial method. Searches and data extraction were performed by a single investigator (FRM). Disagreements were resolved by consensus between the authors or through consultation with the corresponding author of relevant studies.

### Statistical analysis

Pooled estimates with their 95% CI were calculated using the fixed- and random-effects models (Hedges & Vevea 1998). Prevalence of Chagas disease in pregnant women was defined as the number of cases of pregnant women with *T. cruzi* infection divided by the total of pregnant women evaluated. Congenital transmission rate was

defined as the number of congenitally infected children divided by number of children born to infected mothers. In order to minimise bias caused by small sample size, in the quantitative analysis we excluded studies with a sample size <10 children born to infected mothers. Heterogeneity between studies was assessed using the Cochran's Q test (reported as  $\chi^2$  and  $P$  values) and  $I^2$  statistic. Heterogeneity was considered statistically significant at a  $P$  value <0.10.  $I^2$  values of >25%, 50% and 75% show

low, moderate and high heterogeneity, respectively (Higgins & Thompson 2002; Higgins *et al.* 2003). When significant heterogeneity was absent, the pooled estimates were calculated using a fixed-effects model; otherwise, a random-effects model was used. Publication bias was assessed using Begg's funnel plots and Egger's regression test (Egger *et al.* 1997). If significant publication bias was found, the Duvall and Tweedie's trim and fill method was performed by adding studies that appeared to be



**Figure 1** Flow chart showing selection of studies for inclusion in this systematic review.

Table 1 Studies on prevalence of Chagas disease in pregnant women in Brazil

Author(s)/ publication year	Study period	Study site (locality, city or municipality)	State	Region	Study setting/ sample type	Area	Serological test	Blood sample origin (screening)	Age group (years)	Sample size	Cases	Prevalence (%)*	95% CI
Bitencourt <i>et al.</i> (1984)	January 1981 to August 1982	Salvador (02 maternity hospitals)	Bahia	Northeast	Hospital/ based	Urban/ rural	ELISA; IFA†	Venous blood	NA	2 651	226	8.5	7.5-9.6
Vaz <i>et al.</i> (1990)	April to October 1988	São Paulo (08 health centres)	São Paulo	Southeast	Healthcare service	Urban	IFA†; IHA†	Venous blood	14-46	481	14	2.9	1.6-4.8
Santos <i>et al.</i> (1995)	November 1990 to June 1991	Salvador	Bahia	Northeast	Population/ Community based	Urban	IFA; IHA†	Venous blood	<2.0-≥30	1 024	24	2.3	1.5-3.5
Gonijo <i>et al.</i> (1998a)‡	March to May 1997	Statewide (407 municipalities)	Minas Gerais	Southeast	Population/ Community based	Urban/ rural	ELISA†; IFA; IHA	Capillary blood dried on filter	NA	18 414	175	0.9 (0.1-33.0 among municipalities)	0.8-1.1
Gonijo <i>et al.</i> (1998b) (1)	July 1995 to June 1997	Belo Horizonte (maternity hospital)	Minas Gerais	Southeast	Hospital based	Urban/ rural	IFA†; IHA†	Umbilical cord blood	NA	1 631	23	1.4	0.9-2.1
Gonijo <i>et al.</i> (1998b) (2)	July 1995 to June 1997	Uberaba (maternity hospital)	Minas Gerais	Southeast	Hospital based	Urban/ rural	IFA†; IHA†	Umbilical cord blood	NA	1 266	54	4.3	3.2-5.5
Reiche <i>et al.</i> (2000)	June 1996 to June 1998	Londrina (ambulatory obstetric)	Paraná	South	Hospital based/ Healthcare service	Urban/ rural	ELISA†; IFA†	Venous blood	12-58	1 164	31	0.9	0.5-1.7
Figueiró- Filho <i>et al.</i> (2007)	November 2002 to October 2003	Statewide (78 municipalities)	Mato Grosso do Sul	Central- West	Population/ Community based	Urban/ rural	ELISA†; IFA; IFA	Peripheral blood on filter paper	11-49	32 512	43	0.1	0.0-0.2
Bonello <i>et al.</i> (2008)	January 2004 to December 2007	Statewide (78 municipalities)	Mato Grosso do Sul	Central- West	Population/ Community based	Urban/ rural	ELISA†; IFA; IFA	Peripheral blood on filter paper	9-54	153 857	512	0.3	0.30-0.36
Araújo <i>et al.</i> (2009)	2004	Pelotas (03 hospitals)	Rio Grande do Sul	South	Hospital based	Urban/ rural	ELISA†; IFA; IFA	Umbilical cord blood	NA	351	1	0.3	0.0-1.6
Gomes Filho <i>et al.</i> (2009)	September 2003 to May 2008	Statewide (245 municipalities)	Goiás	Central- West	Population/ Community based	Urban/ rural	TESA-Bior ELISA†; IFA; IFA	Peripheral blood on filter paper	NA	272 335	1418	0.5	0.49-0.55

Table 1 (Continued)

Authors/ publication year	Study period	Study site (locality, city or municipality)	State	Region	Study setting/ sample type	Area	Serological test	Blood sample origin (screening)	Age group (years)	Sample size	Cases	Prevalence (%)*	95% CI
Gonjjo <i>et al.</i> (2010)†	August 2005 to October 2006	Statewide (853 municipalities)	Minas Gerais	Southeast	Population/ Community based	Urban/ rural	ELISA†, IFA; IHA	Capillary blood dried on filter paper	NA	63 673	532	0.8 (0.1–23.0 among municipalities)	0.77–0.91

Studies are presented in order of publication year and author. 95% CI, 95% confidence intervals calculated using exact binomial method; IFA, indirect immunofluorescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IHA, indirect haemagglutination assay. NA, information not available.

\*Number of cases of pregnant women with *T. cruzi* infection, divided by total of pregnant women evaluated (multiplied by 100).

†Serological test used for diagnostic screening.

‡Indirect estimate by neonatal screening (prevalence of Chagas disease in post-partum women).

hypothetically missing (Duval & Tweedie 2000). Adjusted pooled estimates were computed after the addition of potential missing studies.

Subgroup analyses were performed to investigate potential sources of heterogeneity among studies and included the following variables: Brazil's five geographical regions, maternal age group (<20, 20–29 and >30 years), study period (1980–1989, 1990–1999 and after 2000), sample size, study type, urban/rural area, diagnostic method and origin of the blood sample for diagnostic screening. If a study did not report the year of data collection, the publication year was used.

We also estimated the expected number of women of childbearing age, pregnant women and children born with *T. cruzi* infection using data on the general population and women of childbearing age (10–49 years) from the 2010 National Demographic Census of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE*; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>); live births in Brazil in 2010 obtained from the Information System on Live Births (*Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos – SINASC*; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>); and the estimated birth rate in 2010. The number of pregnant women was estimated using the total population multiplied by the birth rate, adding a correction of 10% due to losses resulting from abortion, stillbirths and underreporting ([http://nutricao.saude.gov.br/calculo\\_bvg.php](http://nutricao.saude.gov.br/calculo_bvg.php)). To estimate the potential number of pregnant women and women of childbearing age with *T. cruzi* infection in Brazil and regions in 2010, we applied the result of the estimated pooled prevalence of Chagas disease in pregnant women at national level, extrapolating to the women of childbearing age population and estimated pregnant women. To estimate the expected number of children born with congenital infection in 2010, we used the estimated pooled congenital transmission rate at national level. Potential geographic and temporal variations and effects of the parasite were not considered for calculation. In addition, we assumed that congenital transmission rate was not modified by mother's age, as most of women of childbearing age are in the indeterminate or chronic phases, and levels of parasitemia are low.

Data were analysed using Stata software, version 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) and Comprehensive Meta-Analysis software, version 2.0 (Biostat, Englewood, NJ, USA). Thematic maps presenting the study sites and prevalence/transmission rate estimates for Brazilian states were created using ArcGIS software, version 9.3 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA).

## Results

### Literature search

We identified a total of 621 records. After removal of duplicates and initial screening, 33 articles were reviewed in full (Figure 1). After exclusion of not eligible articles and inclusion of additional articles identified by manual search of reference lists, 16 publications were eligible for analysis (Bittencourt 1984; Arteaga-Fernandez *et al.* 1987; Vaz *et al.* 1990; Medina-Lopes 1992; Mota 1993; Santos *et al.* 1995; Gontijo *et al.* 1998a,b, 2009; Nisida *et al.* 1999; Reiche *et al.* 2000; Rassi *et al.* 2004; Figueiró-Filho *et al.* 2007; Botelho *et al.* 2008; Araújo *et al.* 2009; Gomes Filho *et al.* 2009). These included 21 studies: 12 on prevalence of Chagas disease in pregnant women (Bittencourt 1984; Vaz *et al.* 1990; Santos *et al.* 1995; Gontijo *et al.* 1998a,b, 2009; Reiche *et al.* 2000; Figueiró-Filho *et al.* 2007; Botelho *et al.* 2008; Araújo *et al.* 2009; Gomes Filho *et al.* 2009) and nine on congenital transmission of *T. cruzi* infection (Bittencourt 1984; Arteaga-Fernandez *et al.* 1987; Medina-Lopes 1992; Mota 1993; Gontijo *et al.* 1998a, 2009; Nisida

*et al.* 1999; Rassi *et al.* 2004; Araújo *et al.* 2009) (Figure 1).

### Study characteristics

Characteristics of studies for both target groups are summarised in Tables 1 and 2. The 12 studies on prevalence of Chagas disease in pregnant women included a total of 549 359 pregnant women, with 3033 cases of *T. cruzi* infection. Sample size ranged from 351 to 272 335 (mean: 45 780; median: 2141) and observed prevalence of Chagas disease in pregnant women from 0.1% to 8.5% among studies. The studies were conducted between 1981 and 2007 in seven Brazilian states. Most data were collected in the south-east region (41.7%), in the 1980s and after 2000 (41.7%) (Table 1).

Figure 2(a) shows the geographical distribution of study sites for studies on prevalence in pregnant women. These were concentrated in the Southeast and Central-West regions. Some states (such as Minas Gerais, Goiás and Mato Grosso do Sul) contain a large number of study sites, while there are no data available from many other states (Figure 2a). Not a single study was identified

**Table 2** Studies on congenital transmission rate of *T. cruzi* infection in Brazil.

Authors/publication year	Study period	Study site (locality, city or municipality)	State	Region	Study setting/sample type	Area
Bittencourt 1984	January 1981 to August 1982	Salvador (02 maternity hospitals)	Bahia	Northeast	Hospital-based	Urban/rural
Arteaga-Fernandes <i>et al.</i> 1987	NA	São Paulo (01 hospital)	São Paulo	Southeast	Hospital-based	Urban
Medina-Lopes 1992	NA	Brasília	Distrito Federal	Central-West	Hospital-based	NA
Mota 1993	1983–1990	Belo Horizonte (01 hospital)	Minas Gerais	Southeast	Hospital-based	NA
Gontijo <i>et al.</i> 1998a	March to May 1997	Statewide (407 municipalities)	Minas Gerais	Southeast	Population/ Community-based	Urban/rural
Nisida <i>et al.</i> 1999	NA	São Paulo (03 obstetric clinics)	São Paulo	Southeast	Hospital-based	Urban/rural
Rassi <i>et al.</i> 2004	1975–2004	Goiânia	Goiás	Central-West	Hospital-based	NA
Araújo <i>et al.</i> 2009	2004	Pelotas (03 hospitals)	Rio Grande do Sul	South	Hospital-based	Urban/Rural
Gontijo <i>et al.</i> 2009	August 2005 to October 2006	Statewide (853 municipalities)	Minas Gerais	Southeast	Population/ Community-based	Urban/Rural

Studies are presented in order of publication year and author. 95% CI: 95% confidence intervals calculated using exact binomial method. IFA, indirect immunofluorescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IHA, indirect hemagglutination; CFR, complement fixation reaction; QBC, quantitative buffy coat; PCR, polymerase chain reaction; NA, information not available.

\*Number of congenitally infected children divided by number of children born to infected mothers (multiplied by 100).

†Vectorial and transfusional transmission excluded, but not discarded transmission by breastfeeding.

from the North region. Available data for municipalities in the states of Goiás (all 245 municipalities) (Gomes Filho *et al.* 2009) and Mato Grosso do Sul (all 78 municipalities) (Figueiró-Filho *et al.* 2007; Botelho *et al.* 2008) are derived from prenatal screening programs, while most of the data of Minas Gerais were derived from surveys based on neonatal screening conducted on state level in 1997 (407 municipalities) (Gontijo *et al.* 1998a) and 2005 (all 853 municipalities) (Gontijo *et al.* 2009) (Figure 2a, Table 1).

The nine selected studies on congenital transmission of *T. cruzi* infection included a total of 1610 children born to infected mothers and 20 cases of congenital transmission. Congenital transmission rates ranged from 0% to 5.2% among studies (Table 2). Sample size ranged from 1 to 541 children born to infected mothers (mean: 179; median: 175), while the number of diagnosed congenital cases ranged from 0 to 4 children. Studies were conducted between 1975 and 2006 in six Brazilian states. Most data were collected in the south east region (55.6%), in the period 1980–1989 (44.4%) (Table 2). Most samples were hospital based (77.8%), using peripheral blood for diagnostic screening (33.3%) (Table 2).

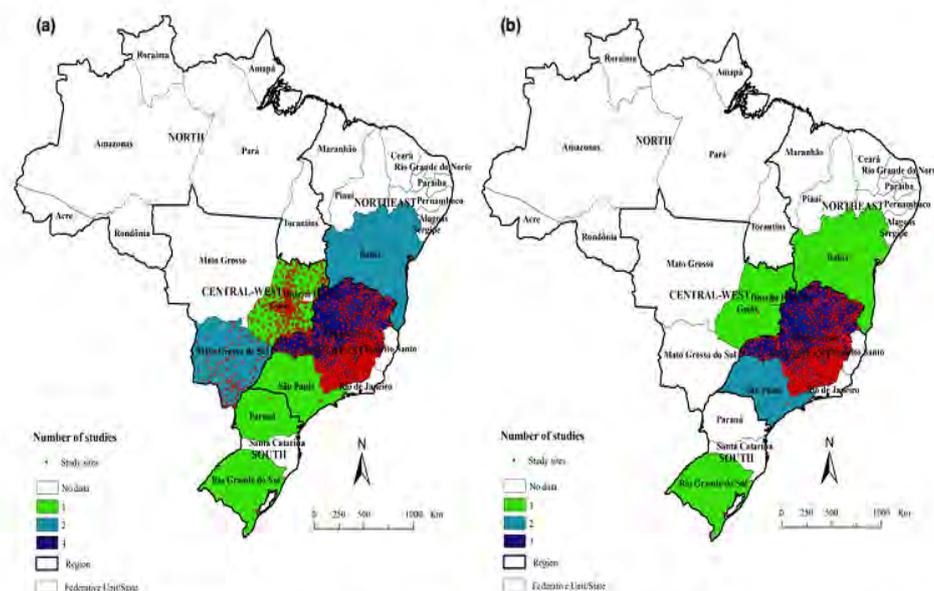
Most study sites were in the south east region, especially in the state of Minas Gerais (Figure 2b, Table 2).

#### Prevalence of Chagas disease in pregnant women

Pooled prevalence of Chagas disease in pregnant women from the 12 studies was 1.1% (95% CI: 0.6–2.0) (Table 3), with high level of heterogeneity ( $I^2$ : 95%,  $P < 0.001$ ), which remained even after analysis of estimates by subgroups (Table 3). There was no evidence of significant publication bias (Egger's test,  $P = 0.15$ ). Prevalence estimates for the study period ranged from 5.2% (95% CI: 1.8–14.2) in 1980–1989, 1.7% (95% CI: 0.8–3.3) in 1990–1999, to 0.4% (95% CI: 0.2–0.6) after 2000. The highest estimated regional prevalence was observed in the north east region (4.6%, 95% CI: 1.3–15.3) (Table 3). Among the states with available data, the highest estimated prevalence was observed in Bahia (4.6%, 95% CI: 1.3–15.3) and São Paulo states (2.9%, 95% CI: 1.7–4.9) (Figure 3a).

Information on the age distribution was available in four studies. The highest prevalence was found in pregnant women >30 years (1.4%, 95% CI: 0.4–4.7) (Table 3).

Diagnostic method	Blood sample origin (screening)	Follow-up time/ diagnosis	Sample size	Cases	Transmission rate (%) <sup>a</sup>	95% CI
Parasitological (microhematocrit); xenodiagnosis	Peripheral blood (heel puncture)	Birth	186	3	1.6	0.3–4.6
Serological (CFR, IHA, IFA); xenodiagnosis	NA	Birth, >6 months	129	4	3.1	0.8–7.7
Parasitological (Strout method); xenodiagnosis	Umbilical cord blood/ peripheral blood	0–5 days, until 4 years	178	2	1.1	0.1–4.0
Parasitological; serological (CFR, IFA); xenodiagnosis	NA	Birth to 5 years	64	2	3.1	0.4–10.8
Serological (ELISA/IFA/IHA)	Capillary blood dried on filter paper	5–7 days, 6–12 months	175	3	1.7	0.3–4.9
Parasitological (microhematocrit, QBC); serological (ELISA, TESA-blot); xenodiagnosis; immunohistochemistry	Venous blood/umbilical cord blood	Birth, 1 month, >6 months	58	3	5.2	1.1–14.4
Serological (CFR, IHA, IFA, ELISA); xenodiagnosis	Venous blood	Retrospective (3 months – 40 years old) <sup>a</sup>	278	2	0.7	0.1–2.6
Serological (ELISA, IFA, IHA, TESA-blot)	Umbilical cord blood	Birth, >6 months	1	0	0.0	0.0–97.5
Serological (ELISA, IHA, IFA, ELISA), PCR, haemoculture	Capillary blood dried on filter paper	5–7 days, 3 months, 6–9 months	541	1	0.2	0.0–1.0



**Figure 2** Distribution of study sites in Brazil: (a) prevalence of Chagas disease in pregnant women; (b) congenital transmission rate of *T. cruzi*.

### Congenital transmission rate

In quantitative analysis, eight studies were included in the meta-analysis. One study was excluded due to sample size <10 children (Araújo *et al.* 2009). Pooled congenital *T. cruzi* transmission rate among studies was 1.7% (95% CI: 0.9–3.1), with low degree and significant heterogeneity ( $I^2$ : 44.5%,  $P = 0.08$ ) (Table 4). Evidence of significant publication bias was found (Egger's test,  $P = 0.02$ ). Duval and Tweedie's trim and fill method (random effect) imputed one hypothetically missing study, with an adjusted congenital transmission rate of 2.0% (95% CI: 1.0–3.9). Congenital transmission estimates for the study period varied between 2.0% (95% CI: 1.0–3.6) in 1980–1989, 2.3% (95% CI: 1.2–4.6) in 1990–1999 and 0.2% (95% CI: 0.0–1.3) after 2000 (Table 4). The highest estimation of regional congenital transmission rate was observed in the Southeast region (2.1%, 95% CI: 0.9–5.0) (Table 4). The states of São Paulo (3.9%; 95% CI: 1.8–7.9) and Minas Gerais (1.2%; 95% CI: 0.3–4.7) had the highest estimates (Figure 3b). Estimates were higher in studies performed in urban areas (3.1%, 95% CI: 1.2–8.0), hospital-based samples (2.2%, 95% CI: 1.4–3.6) and sample sizes of <100 children born to infected mothers (3.5%, 95% CI: 1.8–9.8) (Table 4).

### Number of pregnant women and children born with *T. cruzi* infection

In 2010, the estimated number of women of childbearing age infected with *T. cruzi* in Brazil was 683 217 (95% CI: 372 664–1 242 213), with an expected number of 34 629 infected pregnant women (Table 5). Considering the estimated pooled congenital transmission rate, there was an expected number of 589 (95% CI: 312–1073) newborns with congenitally acquired *T. cruzi* infection in Brazil in 2010 (Table 5). The incidence was estimated at 18.7 congenital cases per 100 000 live births (95% CI: 9.9–34.1).

### Discussion

This systematic review provides a comprehensive overview of the prevalence of Chagas disease in pregnant women and of the congenital transmission rate of *T. cruzi* infection in Brazil, over a period of more than three decades. The data indicate an increasing urbanisation of the disease, higher prevalence in women with more advanced age, and considerable regional and temporal variations of congenital transmission risk.

With the development of national programs in recent decades, focusing on systematic entomological surveillance and screening of blood donors, control of vector

**Table 3** Pooled estimates of the prevalence of Chagas disease in pregnant women, stratified by subgroups

Characteristics	Number of studies	Range*	Pooled Chagas disease prevalence				Heterogeneity		
			Case	Pregnant women	Prevalence (%)	95% IC	I <sup>2</sup> (%)	P-value (Cochran's Q)	Model
Overall prevalence	12	0.1–8.5	3033	549 359	1.1	0.6–2.0	99.5	<0.001	Random
Study period									
1980–1989	02	2.9–8.5	240	3132	5.2	1.8–14.2	93.9	<0.001	Random
1990–1999	05	0.9–4.3	287	23 499	1.7	0.8–3.3	96.1	<0.001	Random
>2000	05	0.1–0.8	2506	522 728	0.4	0.2–0.6	98.7	<0.001	Random
Age group (years)†									
<20	04	0.0–1.8	80	50 801	0.2	0.0–1.1	91.5	<0.001	Random
21–30	04	0.1–0.9	239	102 582	0.3	0.2–0.5	81.5	0.001	Random
>30	04	0.3–8.0	225	34 664	1.4	0.4–4.7	97.1	<0.001	Random
Region of Brazil									
North-east	02	2.3–8.5	250	3675	4.6	1.3–15.3	97.4	<0.001	Random
South-east	05	0.8–4.3	798	85 465	1.7	1.0–2.9	97.5	<0.001	Random
Central-west	03	0.1–0.5	1973	458 704	0.3	0.2–0.5	98.6	<0.001	Random
South	02	0.3–0.9	12	1515	0.8	0.3–1.9	24.7	0.249	Fixed
Survey area									
Urban	02	2.3–2.9	38	1505	2.5	1.9–3.5	0.0	0.514	Fixed
Urban/Rural	10	0.1–8.5	2995	547 854	0.9	0.5–1.8	99.6	<0.001	Random
Sample size									
<1000	02	0.3–2.9	15	832	1.1	0.1–9.8	80.5	0.023	Random
1000–10 000	05	0.9–8.5	338	7736	2.7	1.2–5.9	97.3	<0.001	Random
>10 000	05	0.1–0.9	2680	540 791	0.5	0.3–0.7	98.9	<0.001	Random
Serological test									
IFA/IHA	04	1.4–4.3	115	4402	2.6	1.5–4.3	86.2	<0.001	Random
ELISA/IFA	02	0.9–8.5	237	3815	2.9	0.3–22.1	98.1	<0.001	Random
ELISA/IFA/IHA	06	0.1–0.9	2681	541 142	0.5	0.3–0.7	98.6	<0.001	Random
Study setting/sample type									
Population/Community based	06	0.1–2.3	2704	541 815	0.6	0.4–0.9	98.8	<0.001	Random
Hospital based	04	0.3–8.5	304	5899	2.7	1.1–6.7	96.8	<0.001	Random
Healthcare services	02	0.9–2.9	25	1645	1.7	0.6–5.0	87.4	0.005	Random
Blood sample (screening)									
Venous blood	04	0.9–8.5	275	5320	2.8	1.0–7.7	96.9	<0.001	Random
Peripheral blood/capillary blood dried on filter paper	05	0.1–0.9	2680	540 791	0.5	0.3–0.7	98.9	<0.001	Random
Umbilical cord blood	03	0.3–4.3	78	3248	1.7	0.6–4.9	92.3	<0.001	Random

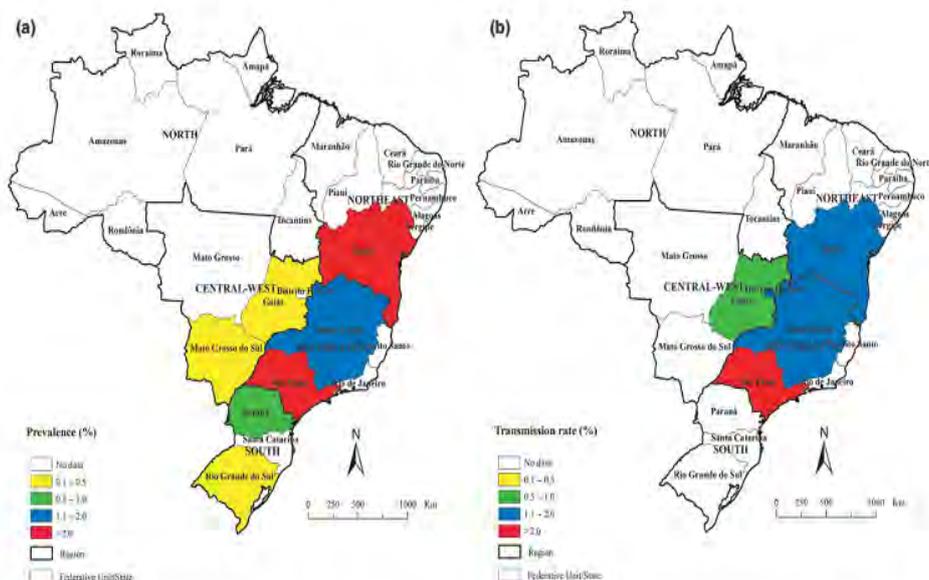
We calculated pooled proportions with a fixed- or random-effects model. We used the I<sup>2</sup> statistic and Cochran's Q to estimate heterogeneity between studies. 95% CI: 95% confidence intervals.

\*Observed prevalence in studies.

†Standardisation of age groups utilised in some studies.

and blood-borne transmission was achieved in most endemic areas (Gurtler *et al.* 2003; Ramos Jr *et al.* 2010; Martins-Melo *et al.* 2012a). Consequently, congenital transmission has an increasing epidemiological importance (Reiche *et al.* 1996; Brazilian Ministry of Health 2005; Ostermayer *et al.* 2005; Andrade & Gontijo 2008; Bern *et al.* 2009). In Argentina, it has been estimated that congenital cases are at least 10 times more frequent than acute cases by vector transmission (Gurtler *et al.* 2003).

In this context, the higher prevalence in pregnant women at more advanced age (>30 years) reflects the trend of ageing of patients with chronic Chagas disease, after successful control of vector and blood-borne transmission in the last decades (Martins-Melo *et al.* 2012a,c, 2014). A national seroprevalence survey conducted in Brazil's rural areas (2001–2008), including about 105 000 children aged 0–5 years (Ostermayer *et al.* 2011), has found a prevalence of 0.03% (32 confirmed cases) – 0.02% (20) with probable congenital transmis-



**Figure 3** Estimates of (a) prevalence of Chagas disease in pregnant women, and (b) congenital transmission rate of *T. cruzi* infection by states.

sion, mostly from Rio Grande do Sul state, and only 0.01% (11) with probable vector transmission (Ostermayer *et al.* 2011). Currently, about 60–90% of Brazil's population infected with *T. cruzi* is living in urban areas (Dias 2007; Martins-Melo *et al.* 2014). As a result, congenital transmission, as confirmed by our study, has been an increasing problem of urban centres.

Latin American urbanisation and migratory movements from endemic to non-endemic countries, including women of reproductive age, also have changed transmission dynamics (Schmunis & Yadon 2010; Dias 2013). Migration of women of childbearing age to non-endemic countries is partially responsible for spread of Chagas disease worldwide through congenital transmission (Schmunis & Yadon 2010). For example, congenital cases in non-endemic countries have been reported from Spain, USA Sweden, Switzerland and Japan (Pehrson *et al.* 1981; Jackson *et al.* 2009; CDC 2012; Merino *et al.* 2013; Imai *et al.* 2014).

It can be assumed that congenital transmission will continue being a public health problem in Latin American countries for years (and in countries receiving migrants from endemic areas), despite the decline of prevalence of Chagas disease over the past decades. As long as a significant proportion of women of childbearing age are still seropositive for *T. cruzi*, congenital transmission will occur (Gontijo *et al.* 2009; Raimundo *et al.* 2010).

The prevalence of Chagas disease in pregnant women among studies ranged from 0.1% (Mato Grosso do Sul state, 2002–2003) (Figueiró-Filho *et al.* 2007) to 8.5% (Salvador city, 1981–1982) (Bittencourt 1984), and congenital transmission rate from 0% (Pelotas city, 2004) (Araújo *et al.* 2009) to 5.2% (São Paulo city, 1999) (Nisida *et al.* 1999). The observed and pooled congenital transmission rates are lower than in other Latin American endemic countries: 0.75–17% in Argentina; 3.4–11% in Bolivia; 0.49–19% in Chile; 1.44–10% in Paraguay; and 0.13–1.57% in Uruguay (Yadon & Schmunis 2009; Howard *et al.* 2014), and non-endemic countries (children born to immigrant Latin American pregnant women): 0–28.6% in Spain, and 25% in Switzerland (Howard *et al.* 2014). These variations may be caused by the degree of parasitemia of the infected mother, differing parasite strains, exposure to vector-borne re-infections during pregnancy, occurrence of acute form of the disease during pregnancy, different origins of the population studied (Latin American immigrants in non-endemic countries), maternal age, as well as different diagnostic techniques and study designs (Bittencourt 1992; Andrade *et al.* 1994; Gurtler *et al.* 2003; Hermann *et al.* 2004; Moretti *et al.* 2005; Torrico *et al.* 2006; Salas *et al.* 2007; Yadon & Schmunis 2009; Carlier & Truyens 2010; Howard *et al.* 2014).

**Table 4** Pooled estimates of the congenital transmission rate of *T. cruzi* infection, stratified by subgroups.

Characteristics	Number of studies	Range*	Pooled congenital <i>T. cruzi</i> transmission rate				Heterogeneity		Model
			Case	Sample size	Infection rate (%)	95% IC	I <sup>2</sup> (%)	P-value (Cochran's Q)	
Overall transmission rate	08	0.2–5.2	20	1609	1.7	0.9–3.1	44.5	0.082	Random
Study period									
1980–1989	04	0.7–3.1	11	657	2.0	1.1–3.6	13.3	0.326	Fixed
1990–1999	03	1.1–5.2	8	411	2.3	1.2–4.6	39.8	0.190	Fixed
>2000	01	–	1	541	0.2	0.0–1.3	0.0	1	–
Region of Brazil									
North-east	01	–	3	186	1.6	0.5–4.9	0.0	1	–
South-east	05	0.2–5.2	13	967	2.1	0.9–5.0	56.7	0.055	Random
Central-west	02	0.7–1.1	4	456	0.9	0.3–2.4	0.0	0.654	Fixed
Study area									
Urban	01	–	4	129	3.1	1.2–8.0	0.0	0.514	–
Urban/Rural	04	0.2–5.2	10	960	1.6	0.5–4.5	65.4	0.034	Random
NA	03	0.7–3.1	6	520	1.4	0.6–3.2	12.9	0.317	Fixed
Sample size									
<100	02	3.1–5.2	5	122	3.5	1.8–9.8	0.0	0.573	Fixed
100–200	04	1.1–3.1	12	668	1.9	1.1–3.3	0.0	0.647	Fixed
>200	02	0.2–0.7	3	819	0.5	0.1–1.4	19.1	0.266	Fixed
Diagnostic method									
Serological	01	–	3	175	1.7	0.6–5.2	0.0	1.0	–
Parasitological/xenodiagnosis	02	1.1–1.6	5	364	1.4	0.6–3.3	0.0	0.690	Fixed
Parasitological/serological/xenodiagnosis	02	3.1–5.2	5	122	4.2	1.8–9.8	0.0	0.573	Fixed
Serological/xenodiagnosis	02	0.7–3.1	6	407	1.6	0.4–6.6	65.5	0.089	Random
Hemoculture/serological/PCR	01	–	1	541	0.2	0.0–1.3	0.0	1.0	–
Study setting/sample type									
Population/Community based	02	0.2–1.7	4	716	0.7	0.1–5.5	73.3	0.053	Random
Hospital based	06	0.7–5.2	16	893	2.2	1.4–3.6	25.7	0.241	Fixed
Blood sample (screening)									
Venous blood	01	–	02	278	0.7	0.2–2.8	0.0	1.0	Fixed
Peripheral blood/capillary blood dried on filter paper	03	0.2–1.7	07	902	1.2	0.6–2.5	52.2	0.124	Fixed
Umbilical cord blood/peripheral blood	01	–	02	178	1.1	0.3–4.1	0.0	1.0	–
Umbilical cord blood/venous blood	01	–	03	58	5.2	1.1–14.4	0.0	1.0	–
NA	02	3.1–3.1	06	193	3.1	1.4–6.7	0.0	0.993	Fixed

We calculated pooled transmission rates with a fixed- or random-effects model. We used the P statistic and Cochran's Q to estimate heterogeneity between studies. 95% CI: 95% confidence intervals. NA, information not available.

\*Observed congenital transmission rate in studies.

The Brazilian Consensus on Chagas disease and the World Health Organization (WHO) reinforce the need for implementation of routine screening programs for Chagas disease in pregnant women and newborns at risk (Brazilian Ministry of Health 2005; Gontijo *et al.* 2009; Carlier *et al.* 2011). In fact, screening pregnant women at risk is a cost-effective intervention, not only for early diagnosis of congenital Chagas disease, but also for improvement in quality of life and prognosis for patients (Billot *et al.* 2005; Sicuri *et al.* 2011; Alonso-Vega *et al.* 2013). High

cure rates of specific treatment of congenital cases justify the efforts needed to detect infection by *T. cruzi* in mothers and their newborns (Gontijo *et al.* 2009). However, these recommendations are neglected in most endemic and non-endemic countries receiving Latin American immigrants (Buekens *et al.* 2008; Pinto *et al.* 2011; Imai *et al.* 2014). In Brazil, only the states of Goiás and Mato Grosso do Sul have established systematic prenatal screening programs in all municipalities (Figueiró-Filho *et al.* 2007; Botelho *et al.* 2008; Gomes Filho *et al.* 2009). Spe-

**Table 5** Estimated number of women of childbearing age, pregnant women and newborns infected by *T. cruzi* in Brazil and regions, 2010.

Region	Number of women of childbearing age (10–49 year-olds)*	Estimated number of women of childbearing age infected with <i>T. cruzi</i> (95% IC)†	Number of live births recorded‡	Estimated numbers of newborns from infected mothers‡	Expected number of newborns infected with <i>T. cruzi</i> §		
					Lower limit	Middle limit	Upper limit
North	5 206 854	57 275 (31 241–104 137)	306 422	3708	33	63	115
North-east	17 476 138	192 238 (104 857–349 523)	841 160	10 178	92	173	316
South-east	2 597 7400	285 751 (155 864–519 548)	1 123 593	13 595	122	231	421
South	8 735 418	96 090 (52 413–174 708)	369 905	4476	40	76	139
Central-west	4 714 827	51 863 (28 289–94 297)	220 788	2672	24	45	83
Brazil	62 110 637	683 217 (372 664–1 242 213)	2 861 868	34 629	312	589	1073

95% CI, 95% confidence intervals. Estimated number of pregnant women in 2010: total population × birthrate + 10% (losses resulting of underreporting and abortions) or total of live births +10%.

\*Data obtained from 2010 National Demographic Census (IBGE).

†Estimated using the result of pooled estimated prevalence of Chagas disease in pregnant women at national level (1.1%; 95% CI: 0.6–2.0).

‡Data obtained from SINASC.

§Estimated using the estimated pooled congenital transmission rate of *T. cruzi* infection at national level (1.7%; 95% CI: 0.9–3.1).

cific antiparasitic treatment is mandatory in all congenital cases, but is not recommended during pregnancy, due to toxicity and teratogenic risks of available drugs (benznidazole and nifurtimox) (Brazilian Ministry of Health 2005; Gontijo *et al.* 2009; Carlier *et al.* 2011).

There are several factors limiting the estimation of prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission rate in Brazil (Martins-Melo *et al.* 2012a, 2014). First, only acute forms of the disease are subject to compulsory notification, and contemporary data on the prevalence of Chagas disease on national or regional level are scarce (Camargo *et al.* 1984; Martins-Melo *et al.* 2014). Second, systematic control programs on congenital Chagas transmission through prenatal and neonatal screening are not routinely established at national level, nor in most endemic areas (Gurtler *et al.* 2003). Lastly, as most children with congenital infection are asymptomatic (Oliveira *et al.* 2010), the number of congenital cases is still underestimated.

There were only a small number of relevant studies included, with a clear geographic focus. Consequently, the included studies may reflect the situation in some areas or regions in Brazil, but due to the lack of data from other regions not the reality of the entire country. Furthermore, the studies were conducted during a period of about 30 years (1980–2013). This long time period was necessary because of limited data availability in some areas of Brazil. Thus, prevalence figures should be interpreted and compared with care, especially in those areas where due to the lack of more recent studies, current data were not available. Other limitations of our

analysis refer to differences in diagnostic techniques used, different settings and populations, case definitions and methods used to detect infection in children born to infected mothers.

We assumed that the estimated prevalence can be generalised to the general population of women of childbearing age and that the prevalence and transmission rates did not vary between regions, period and mother's age. While there is evidence that the prevalence of Chagas disease was different over decades and among regions, this assumption was applied for the sake of simplicity (Yadon & Schmunis 2009; Martins-Melo *et al.* 2014). Thus, the numbers presented provide a general overview of the burden of congenital Chagas disease, indicating the importance of this mode of transmission (Yadon & Schmunis 2009).

There is a need to implement public health programs directed to congenital transmission at national and regional levels. Chagas disease in Brazil and some other endemic countries is suffering from the so-called curse of success, where reduction in public health importance also reduces public and political interest and budgets (Massad 2008). Clearly, the potential re-emergence of vector transmission and the importance of congenital transmission in the maintenance of Chagas disease in Brazil are underestimated by policy makers.

Adequate access to health services and social assistance should be guaranteed for the large number of individuals affected by chronic Chagas disease (Ramos *et al.* 2010; Martins-Melo *et al.* 2012a). Most infected pregnant women present in the chronic phase of the disease, espe-

cially in the indeterminate form. This reinforces the need for the introduction of compulsory notification also of chronic forms of Chagas disease (Martins-Melo *et al.* 2012a).

In conclusion, our findings show that congenital Chagas disease is an important but neglected health problem in Brazil, with significant regional differences. Systematic implementation of surveillance and control of congenital Chagas disease is needed, including routine screening of infection by *T. cruzi* in pregnant women and newborns, early case detection, prompt treatment and follow-up of children with congenital infection. Epidemiological data on the extension of maternal and congenital *T. cruzi* infection are lacking from many endemic areas.

#### Acknowledgements

We thank the *Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil)* for granting a PhD Scholarship to FRM and Master Scholarship to MSL. JH is research fellow at the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil)*.

#### References

- Alonso-Vega C, Billot C & Torrico F (2013) Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004–2009. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7, e2304.
- Andrade AQ & Gontijo ED (2008) Neonatal screening for congenital Chagas infection: application of latent class analysis for diagnostic test evaluation. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41, 615–620.
- Andrade ALSS, Zicker F & Martelli CMT (1994) An epidemiological approach to study congenital Chagas' disease. *Cadernos de Saúde Pública* 10(Suppl. 2), 345–351.
- Araújo AB, Castagno VD, Gallina T & Berne ME (2009) Prevalence of Chagas disease among pregnant women in the southern region of Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42, 732–733.
- Arteaga-Fernández E, Pereira Barretto AC, Ianni BM *et al.* (1987) Incidence of congenital transmission of Chagas' disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 49, 47–49.
- Bern C, Verastegui M, Gilman RH *et al.* (2009) Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clinical Infectious Diseases* 49, 1667–1674.
- Billot C, Torrico F & Carlier Y (2005) Cost effectiveness study of a control program of congenital Chagas disease in Bolivia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38(Suppl. 2), 108–113.
- Bittencourt AL (1976) Congenital Chagas disease. *American Journal of Diseases of Children* 130, 97–103.
- Bittencourt AL (1984) Congenital Chagas' disease in Bahia. *Revista Baiana de Saúde Pública* 11, 165–208.
- Bittencourt AL (1992) Possible risk factors for vertical transmission of Chagas disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 34, 403–408.
- Botelho CAO, Tomaz CAB, Cunha RV *et al.* (2008) [Prevalence of diseases screened by a pregnancy protection program of the State of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2004–2007]. *Revista de Patologia Tropical* 37, 341–353.
- Brazilian Ministry of Health (2005) Brazilian Consensus on Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38(Suppl. 3), 1–29.
- Buekens P, Almendares Y, Carlier Y, *et al.* (2008) Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: why don't we do more? *Maternal and Child Health Journal* 12, 283–286.
- Camargo ME, Silva GR, Castilho EA & Silveira AC (1984) Serological survey of the prevalence of Chagas' infection in Brazil, 1975/1980. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 26, 192–204.
- Carlier Y & Torrico F (2003) Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36, 767–771.
- Carlier Y & Truyens C (2010) Maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*. In: *American trypanosomiasis – Chagas disease. One hundred years of research* (eds J Telleria & M Tibayrenc) Elsevier, London, UK, pp. 539–581.
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S *et al.* (2011) Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of new-borns, siblings and pregnant women. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5, e1250.
- CDC (2012) Congenital transmission of Chagas disease – Virginia, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 61, 477–479.
- Dias JCP (2007) Globalization, inequity and Chagas disease. *Cadernos de Saúde Pública* 23(Suppl. 1), S13–S22.
- Dias JCP (2013) Human chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *Journal of Tropical Medicine* 2013, 789758.
- Duval S & Tweedie R (2000) Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 56, 455–463.
- Egger M, Smith GD, Schneider M & Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal* 315, 629–634.
- Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA *et al.* (2007) Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV III infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40, 181–187.
- Gomes Filho C, Macedo Filho JV, Gomes MM & Luquetti AO (2009) Expanded prenatal screening: the mommy test. *Vita et Sanitas* 03, 101–109.

- Gontijo ED, Andrade GQM, Jannuzzi JH *et al.* (1998a) Doença de Chagas congênita-inquérito sorológico em Minas Gerais-modelo e proposta. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31 (Suppl. 3), 53-54.
- Gontijo ED, Sousa HM, Dias JCP *et al.* (1998b) Doença de Chagas congênita: estudo transversal em hospitais universitários de Belo Horizonte e Uberaba. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31(Suppl. 3), 25-26.
- Gontijo ED, Andrade GMQ, Santos SE *et al.* (2009) Neonatal screening program for the infection by *Trypanosoma cruzi* in Minas Gerais, Brazil: congenital transmission and tracking of the endemic areas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 18, 243-254.
- Gurtler RE, Segura EL & Cohen JE (2003) Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerging Infectious Diseases* 9, 29-32.
- Hedges LV & Vevea JL (1998) Fixed-and random-effects models in meta-analysis. *Psychological Methods* 3, 486-504.
- Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C *et al.* (2004) Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in response to parasite antigens. *The Journal of Infectious Diseases* 189, 1274-1281.
- Higgins JP & Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 21, 1539-1558.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ & Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 327, 557-560.
- Howard E, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S & Buekens P (2014) Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 121, 22-23.
- Imai K, Maeda T, Sayama Y *et al.* (2014) Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease, Japan. *Emerging Infectious Diseases* 20, 146-148.
- Jackson Y, Myers C, Diana A *et al.* (2009) Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerging Infectious Diseases* 15, 601-603.
- Liberati A, Altman DG & Tetzlaff J (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine* 151, 65-94.
- Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr & Heukelbach J (2012a) Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6, e1508.
- Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Lange W & Heukelbach J (2012b) Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. *Tropical Medicine & International Health* 17, 1066-1075.
- Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH & Heukelbach J (2012c) Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 45, 591-596.
- Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH & Heukelbach J (2014) Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica* 130, 167-174.
- Massad E (2008) The elimination of Chagas' disease from Brazil. *Epidemiology & Infection* 136, 1153-1164.
- Medina-Lopes MD (1992) Transmissão materno-infantil da doença de Chagas: incidência da forma congênita e da adquirida durante aleitamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 25(Suppl. 3), 99.
- Merino FJ, Martínez-Ruiz R, Olabarrieta I *et al.* (2013) Control of Chagas disease in pregnant Latin-American women and her children. *Revista Española de Quimioterapia* 26, 253-260.
- Moretti E, Basso B, Castro I *et al.* (2005) Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38, 53-55.
- Mota CCC (1993) Significado diagnóstico e conduta na doença de Chagas congênita. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 26(Suppl. 2), 76-77.
- Nisida IV, Amato Neto V, Braz LM, Duarte MI & Umezawa ES (1999) A survey of congenital Chagas' disease, carried out at three health institutions in Sao Paulo City, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 41, 305-311.
- Oliveira I, Torrico F, Muñoz J & Gascon J (2010) Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 8, 945-956.
- Ostermayer AL, Ferreira AW, Oliveira RA *et al.* (2005) Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: estimation of prevalence based on preliminary data of national serological surveys in children under 5 years old and other sources. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38(Suppl. 2), 24-26.
- Ostermayer AL, Passos AD, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V & Prata AR (2011) The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(Suppl. 2), 108-121.
- Pan American Health Organization (2006) *Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas*. Pan American Health Organization, Washington, DC, USA. Available: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas19.pdf>. Accessed: June 15, 2013.
- Pehrson PO, Wahlgren M & Begtsson E (1981) Asymptomatic congenital Chagas' disease in a 5-year-old-child. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 13, 307-308.
- Pinto AYN, Valente VC, Valente SAS & Figueiras ACM (2011) Congenital Chagas disease due to acute maternal *Trypanosoma cruzi* infection transmitted by the oral route. *Revista Pan-Amazônica de Saúde* 2, 89-94.
- Raimundo SM, Massad E & Yang HM (2010) Modelling congenital transmission of Chagas' disease. *Biosystems* 99, 215-222.
- Ramos AN Jr, Martins-Melo FR, Barbosa JC & Heukelbach J (2010) The role of operational research and the challenges for integration of care and control of Chagas disease in the Brazilian Unified Health System. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43(Suppl. 2), 12-17.

F. R. Martins-Melo *et al.* **Congenital Chagas disease in Brazil**

- Rassi A, Amato Neto V, Rassi GG *et al.* (2004) A retrospective search for maternal transmission of Chagas infection from patients in the chronic phase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37, 485–489.
- Rassi A Jr, Rassi A & Marin-Neto JA (2010) Chagas disease. *The Lancet* 375, 1388–1402.
- Reiche EMV, Inouye MMZ, Bonametti AM & Jankevicius JV (1996) Congenital Chagas' disease: epidemiology, laboratorial diagnosis, prognosis and treatment. *Journal de Pediatria* 72, 125–132.
- Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN *et al.* (2000) Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, of the Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Londrina State University, Paraná, Brazil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33, 519–527.
- Salas NA, Cot M, Schneider D *et al.* (2007) Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuibá, south Bolivia. *Tropical Medicine & International Health* 12, 1498–1505.
- Santos JL, Lopes MAA, Deliége-Vasconcelos E *et al.* (1995) Seroprevalence of HIV, HTLV-III and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 37, 343–348.
- Schmunis GA & Yadon ZE (2010) Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica* 115, 14–21.
- Sicuri E, Munoz J, Pinazo MJ *et al.* (2011) Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non-endemic area. *Acta Tropica* 118, 110–117.
- Torrice F, Alonso-Vega C, Suarez E *et al.* (2004) Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected new-borns in Bolivia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 70, 201–209.
- Torrice F, Alonso-Vega C, Suarez E *et al.* (2005) Endemic level of congenital *Trypanosoma cruzi* infection in the areas of maternal residence and the development of congenital Chagas disease in Bolivia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38(Suppl. 2), 17–20.
- Torrice F, Vega CA, Suarez E *et al.* (2006) Are maternal re-infections with *Trypanosoma cruzi* associated with higher morbidity and mortality of congenital Chagas disease? *Tropical Medicine & International Health* 2, 628–635.
- Vaz AJ, Guerra EM, Ferratto LCC, Toledo LAS & Azevedo Neto RS (1990) Positive serology of syphilis, toxoplasmosis and Chagas' disease in pregnant women on their first visit to State Health Centres in a metropolitan area, Brazil. *Revista de Saúde Pública* 24, 373–379.
- World Health Organization (2012) Chagas' disease (American trypanosomiasis) fact sheet (revised in August 2012). *Weekly Epidemiological Record* 87, 519–522.
- Yadon ZE & Schmunis GA (2009) Congenital Chagas disease: estimating the potential risk in the United States. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 81, 927–933.

**Corresponding Author** Jörg Heukelbach, Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, 60430-140 Fortaleza, Brazil. Tel.: +55 85 3366 8045; E-mail: heukelbach@web.de

Lorena Dias Monteiro<sup>I,II</sup>

Francisco Rogerlândio  
Martins-Melo<sup>III</sup>

Aline Lima Brito<sup>I</sup>

Carlos Henrique Alencar<sup>I</sup>

Jörg Heukelbach<sup>IV</sup>

## Padrões espaciais da hanseníase em um estado hiperendêmico no Norte do Brasil, 2001-2012

### RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever os padrões espaciais da hanseníase no estado do Tocantins.

**MÉTODOS:** Estudo baseado em dados de morbidade obtidos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan), do Ministério da Saúde. Foram incluídos todos os casos novos de hanseníase residentes no estado do Tocantins, entre 2001 a 2012. Além da descrição dos indicadores gerais da doença, foi realizada análise espacial descritiva, análise bayesiana empírica local e análise de dependência espacial por meio dos índices de Moran global e local.

**RESULTADOS:** Foram registrados 14.532 casos novos no período estudado. Pelo coeficiente de detecção geral, 77,0% dos municípios foram classificados como hiperendêmicos (> 40 casos/100.000 habitantes). Para a detecção em menores de 15 anos, 65,4% foram hiperendêmicos (10,0 a 19,9 casos/100 mil habitantes), e 26,6% apresentaram detecção com grau 2 de incapacidade entre 5,0 e 9,9 casos/100 mil habitantes. Houve sobreposição geográfica de aglomerados de municípios com elevados coeficientes de detecção em áreas hiperendêmicas. Foram identificados aglomerados de alto risco para ocorrência (índice global de Moran: 0,51;  $p < 0,001$ ), transmissão ativa (0,47;  $p < 0,001$ ) e diagnóstico tardio da doença (0,44;  $p < 0,001$ ), localizados principalmente nas regiões centro-norte e sudoeste do estado.

**CONCLUSÕES:** Existem aglomerados de elevado risco para transmissão e diagnóstico tardio da hanseníase no estado do Tocantins. As medidas de vigilância e controle devem ser priorizadas nos municípios de alto risco identificados.

**DESCRITORES:** Hanseníase, epidemiologia. Análise Espacial. Doenças Endêmicas. Doenças Negligenciadas. Vigilância Epidemiológica.

<sup>I</sup> Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>II</sup> Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins, Palmas, TO, Brasil

<sup>III</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Caucaia, CE, Brasil

<sup>IV</sup> Division of Tropical Health and Medicine, Anton Breinl Centre for Public Health and College of Public Health, Medical and Veterinary, James Cook University, Townsville, QLD, Australia

#### Correspondência:

Lorena Dias Monteiro  
Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins  
108 Sul, Alameda 13, Lote 09  
77020-116 Palmas, TO, Brasil  
E-mail: lorenamonteiro3@hotmail.com

Recebido: 19/9/2014

Aprovado: 17/1/2015



## INTRODUÇÃO

O controle na transmissão da hanseníase é difícil de ser alcançado em muitos países, incluindo no Brasil. Aproximadamente 233 mil casos novos foram registrados no mundo em 2012 e esse elevado número mobiliza governos e instituições para o seu controle.<sup>12,29</sup> Do total de casos de hanseníase no mundo, o continente americano agrega quase 17,0%, dos quais o Brasil é responsável por 93,0%.<sup>29</sup> A distribuição espacial da hanseníase é heterogênea no Brasil. As regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste apresentam alta carga da doença.<sup>2,22</sup> A maioria dos municípios com alto risco concentra-se em estados que compõem a Amazônia brasileira, território altamente endêmico.<sup>21,22</sup>

Tocantins ocupou o segundo lugar entre os estados brasileiros em casos novos por 100 mil habitantes em 2012. A hanseníase permanece hiperendêmica apesar dos esforços dos programas de controle nos últimos anos.<sup>17,24</sup> Os coeficientes de detecção anuais são maiores que a média nacional, com valores que chegaram a 73,1/100 mil habitantes na população geral e a 20,8/100 mil habitantes em menores de 15 anos. Este indicador está relacionado à força de transmissão da doença.<sup>a</sup>

Dada a complexidade epidemiológica da hanseníase no estado do Tocantins e a manutenção de elevados coeficientes de detecção e transmissão da doença,<sup>2,8,15,17</sup> o objetivo deste estudo foi descrever os padrões espaciais da distribuição da hanseníase em estado hiperendêmico.

## MÉTODOS

Tocantins é localizado na região Norte do Brasil e faz parte da Amazônia brasileira com vegetação predominantemente de cerrado. Possui extensão territorial de 277.622 km<sup>2</sup>, com população estimada de 1.4 milhões de habitantes, em 2013. Composto por 139 municípios, o estado é localizado a sudeste da região Norte e tem como limites os estados de Goiás ao Sul, Mato Grosso a oeste e sudoeste, Pará a oeste e noroeste, Maranhão ao norte, nordeste e leste, Piauí ao leste e Bahia ao leste e sudeste.<sup>b</sup>

Entre 2000 e 2010, a taxa de urbanização do Tocantins subiu de 74,3% para 79,0%, e o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH), de 0,52 para 0,69. A extrema pobreza decresceu de 22,3% para

10,2% e a desigualdade de renda, apontada pelo índice de Gini, reduziu de 0,65 para 0,60.<sup>c</sup>

Foi realizado estudo ecológico com análise espacial utilizando os casos novos de hanseníase residentes no Tocantins de 2001 a 2012. Foram analisados os padrões espaciais e identificadas as áreas de alto risco para transmissão e diagnóstico tardio da doença utilizando os municípios de residência como unidade geográfica de análise.

Os dados foram obtidos do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde, provenientes das fichas de notificações compulsórias. Essas fichas são formulários padronizados com informações sociodemográficas e clínicas preenchidas por profissionais de saúde. O banco de dados com todas as notificações nacionais foi obtido junto à Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação do Ministério da Saúde (CGHDE-MS).

Caso de hanseníase foi definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a pessoa que apresenta sinais clínicos da doença e requeira tratamento específico de hanseníase.<sup>d</sup> Foram excluídos os registros com erro de diagnóstico, duplicidades, município ignorado e casos residentes em outros estados.

Dados populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) com base em dados dos censos da população do estado (2010) e estimativas populacionais para os anos intercensitários (2001 a 2009 e 2011 a 2012).<sup>e</sup>

Para a análise espacial, foram selecionados três indicadores preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e adotados pelo programa nacional para avaliação e monitoramento da hanseníase: coeficiente de detecção de casos novos na população geral (por 100 mil habitantes), que indica a magnitude da hanseníase em uma área; coeficiente de detecção em menores de 15 anos (por 100 mil habitantes), que indica a transmissão ativa da doença; e número de casos novos com grau 2 de incapacidade detectados em uma população (por 100 mil habitantes), indicando subdetecção e diagnóstico tardio.<sup>e</sup>

Os parâmetros para os indicadores selecionados foram aplicados conforme estabelecido pela OMS.<sup>f</sup> No entanto,

<sup>a</sup> Dados disponibilizados após solicitação via portal da transparência. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. Brasília (DF); 2013 [citado 2013 set 5]. Banco de dados concedido por solicitação no portal da transparência. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/saude-com-mais-transparencia>

<sup>b</sup> Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Unidades da Federação: Tocantins. Rio de Janeiro (RJ); 2014 [citado 2014 mar 12]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to> Lista?

<sup>c</sup> Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; Fundação João Pinheiro. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil 2013. Brasília (DF); 2013 [citado 2014 mar 12]. Disponível em: <http://atlasbrasil.org.br/2013/>

<sup>d</sup> Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. *Diário Oficial União*. 27 mar 2010; Seção 1:55-60.

<sup>e</sup> Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. Banco de dados concedido por solicitação no portal da transparência. Brasília (DF); 2013 [citado 2014 mar 12]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhtn.exe?ibge/cnv/popto.def>

<sup>f</sup> World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period: 2011-2015). New Delhi; 2009 [citado 2015 mai 9]. Disponível em: [http://www.searo.who.int/entity/global\\_leprosy\\_programme/documents/enhanced\\_global\\_strategy\\_2011\\_2015.pdf](http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/documents/enhanced_global_strategy_2011_2015.pdf)

devido aos elevados valores dos indicadores da hanseníase no estado, foi adicionada nova classificação, denominada “muito hiperendêmico”, englobando o valor de detecção geral superior a 100 casos/100 mil habitantes, acima da categoria “hiperendêmica” (valores acima de 40 casos/100 mil habitantes). O mesmo critério foi estabelecido para o indicador de detecção em menores de 15 anos. A nova classificação “muito hiperendêmico” foi aplicada para valores superiores a 20 casos/100 mil habitantes, enquanto a nova classificação foi obtida para valores superiores a 10 casos/100 mil para o grau 2 de incapacidade física. Essa nova classificação foi estabelecida porque quase todos os municípios apresentaram coeficientes de detecção extremamente elevados em todos os anos do período.

Para cada um desses indicadores, foi realizado o cálculo do indicador médio para o período. Foi estabelecida a população estável e somados os números de casos novos, divididos pelos 12 anos do estudo. Esse valor foi dividido pela população do ano central (média dos anos de 2006 e 2007) e multiplicada por 100 mil.

Os indicadores foram calculados obtendo-se a média do período total (2001 a 2012) para corrigir flutuações aleatórias e proporcionar maior estabilidade nos indicadores, principalmente em municípios com pequenas populações, i.e., com menos de 20 mil habitantes. Além disso, foram calculados indicadores suavizados pelo método bayesiano empírico local, que, ao estimar o risco de área, usa informações de áreas vizinhas que formam a região em estudo.<sup>4</sup>

Após a análise espacial descritiva, foi avaliada a presença de dependência espacial global, utilizando-se o índice Global de Moran I sobre os indicadores suavizados. O índice de Moran I foi aplicado nos indicadores suavizados para garantir a correção de valores extremos e de áreas silenciosas da doença. O método mede a correlação de uma variável com ela mesma no espaço. O índice de Moran I varia de -1 a +1. Valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial; valores positivos indicam autocorrelação espacial positiva; e valores negativos indicam autocorrelação espacial negativa.<sup>7</sup>

Avaliou-se a existência de autocorrelação local (*Local Index of Spatial Association* – LISA) por meio do índice de Moran local.<sup>3</sup> O Diagrama de Espalhamento de Moran foi utilizado para identificar as áreas críticas ou de transição, com base no Índice de Moran local, a fim de comparar o valor de cada município com os municípios vizinhos e verificar dependência espacial, além de identificar os padrões espaciais.<sup>3</sup> Os quadrantes gerados nessa técnica são interpretados da seguinte forma: Q1 - Alto/Alto (valores positivos, médias positivas) e Q2 - Baixo/Baixo (valores negativos, médias negativas), indicando pontos de associação espacial positiva ou similares aos vizinhos; Q3 - Alto/Baixo (valores positivos, médias negativas) e Q4 - Baixo/Alto

(valores negativos, médias negativas), indicando pontos de associação espacial negativa, i.e., municípios que possuem valores distintos dos seus vizinhos. As duas primeiras categorias representam áreas de concordância e as duas últimas áreas de transição.<sup>3</sup> *Moran Maps* foram usados para a representação espacial do Diagrama de Espalhamento de Moran, considerando os municípios com diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ). Áreas de alto risco (*hot-spots*) para a detecção da doença, transmissão ativa e diagnóstico tardio foram consideradas quando formadas pelos municípios com elevados valores dos indicadores, tendo como vizinhos outros municípios com a mesma característica.

Os softwares ArcGIS versão 9.3 (*Environmental Systems Research Institute* – ESRI, Redlands, CA, USA) e TerraView versão 4.1 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE, São José dos Campos, SP, Brasil) foram utilizados para o processamento, análise, apresentação de dados cartográficos e cálculo dos indicadores de autocorrelação espacial, bem como para a construção de mapas temáticos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (Parecer 544.962 de 28/2/2014).

## RESULTADOS

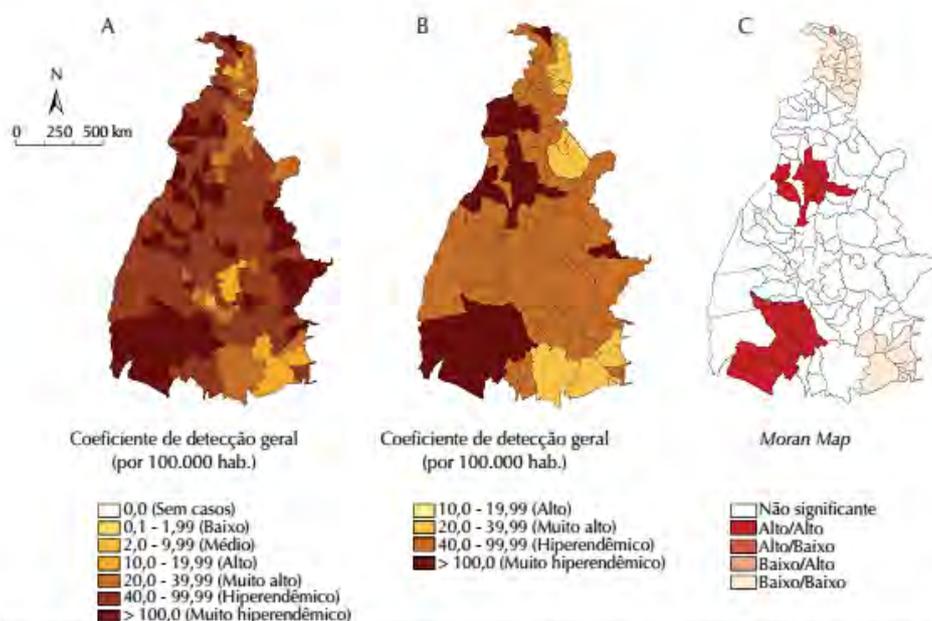
Foram registrados 14.532 casos novos de hanseníase no período. O coeficiente médio anual de detecção de casos novos na população geral foi de 93,3 casos/100 mil habitantes. Na população menor de 15 anos, foi de 24,1 casos/100 mil habitantes e foram diagnosticados 4,2 casos com grau 2 de incapacidade física/100 mil habitantes.

Todos os municípios registraram casos de hanseníase e 77,0% (107/139) registraram coeficiente de detecção geral hiperendêmico. O método bayesiano empírico local gerou indicadores corrigidos mais estáveis (Figura 1, A e B). O coeficiente de detecção bruto médio anual atingiu valor máximo de 272 casos/100 mil habitantes, enquanto o indicador suavizado foi de 250,5 casos/100 mil habitantes. Os mapas suavizados mostraram a maioria dos municípios (86,3%) com coeficiente de detecção hiperendêmico distribuídos por quase todo o estado, e um aglomerado de municípios na região centro-norte e sudoeste do estado com valores acima de 100 casos/100 mil habitantes.

O índice Global de Moran I apresentou valor positivo e significativo (0,51;  $p < 0,001$ ), apontando a existência de dependência espacial entre os indicadores nos municípios. Foram identificados dois aglomerados (*clusters*) de municípios com elevados coeficientes de detecção, abrangendo as regiões centro-norte e sudoeste do estado. *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de detecção foram identificados no extremo norte e sudeste do estado (Figura 1, C).

4

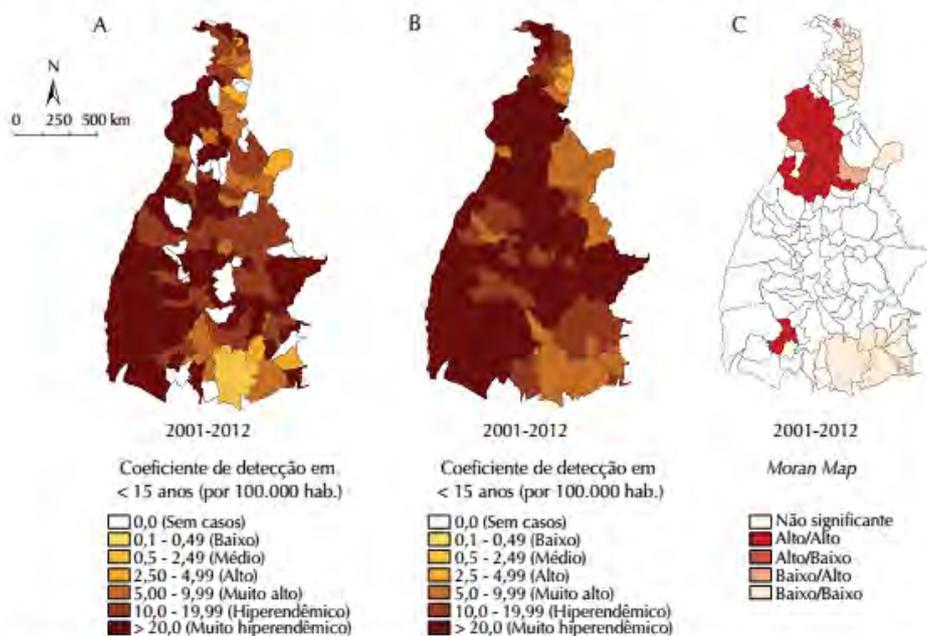
Distribuição espacial da hanseníase Monteiro LD et al



**Figura 1.** Análise espacial do coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase (por 100.000 habitantes): coeficiente bruto (A), coeficiente suavizado pelo método bayesiano empírico local (B) e Moran Maps (C). Tocantins, 2001-2012.

Durante o período, 65,4% dos municípios apresentaram coeficiente hiperendêmico (10,0 a 19,9 casos/100 mil habitantes) para menores de 15 anos e 12,9% dos municípios não apresentaram registro de casos. A análise

bayesiana identificou 85,6% de municípios hiperendêmicos. O aglomerado de municípios na classificação muito hiperendêmica para a detecção em crianças cobriu quase todo o território (Figura 2, A e B).



**Figura 2.** Análise espacial do coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos de idade (por 100.000 habitantes): coeficiente bruto (A), coeficiente suavizado pelo método bayesiano empírico local (B) e Moran Maps (C). Tocantins, 2001-2012.

O índice Global de Moran I apresentou valores positivos e significativos (0,47;  $p < 0,001$ ) para o coeficiente de detecção em criança. Foram identificados dois *clusters* de municípios com coeficientes de detecção elevados: o mais representativo envolveu 23 municípios na região centro-norte, e outro menor com apenas dois municípios na região sudoeste do estado, o que corrobora com as áreas mais críticas quanto ao indicador avaliado anteriormente. *Clusters* de municípios com baixos coeficientes de detecção foram identificados no extremo norte e sudeste do estado (Figura 2, C).

Dos municípios, 26,6% apresentaram alta detecção de casos com incapacidades físicas visíveis (5,0 a 9,9 casos/100 mil habitantes). Em 26,6%, não houve registro de casos com grau 2 de incapacidade física (Figura 3, A). O método bayesiano empírico local identificou 76,2% dos municípios com detecção média (2,0 a 4,9 casos/100 mil habitantes) (Figura 3, B). Um grupo de municípios na região centro-norte, sudoeste e alguns dispersos no extremo norte e leste do estado atingiram patamares altos ( $> 10$  casos/100 mil habitantes).

O índice Global de Moran I apresentou valor positivo e significativo (0,44;  $p < 0,001$ ). Foram identificados três *clusters* de municípios com altos coeficientes de detecção: um mais representativo, envolvendo nove municípios na região sudoeste; outro menor, envolvendo cinco municípios na região centro-norte; e um terceiro, com dois municípios no extremo norte. As áreas mais críticas para esse indicador coincidiram quanto às áreas para o coeficiente de detecção geral e

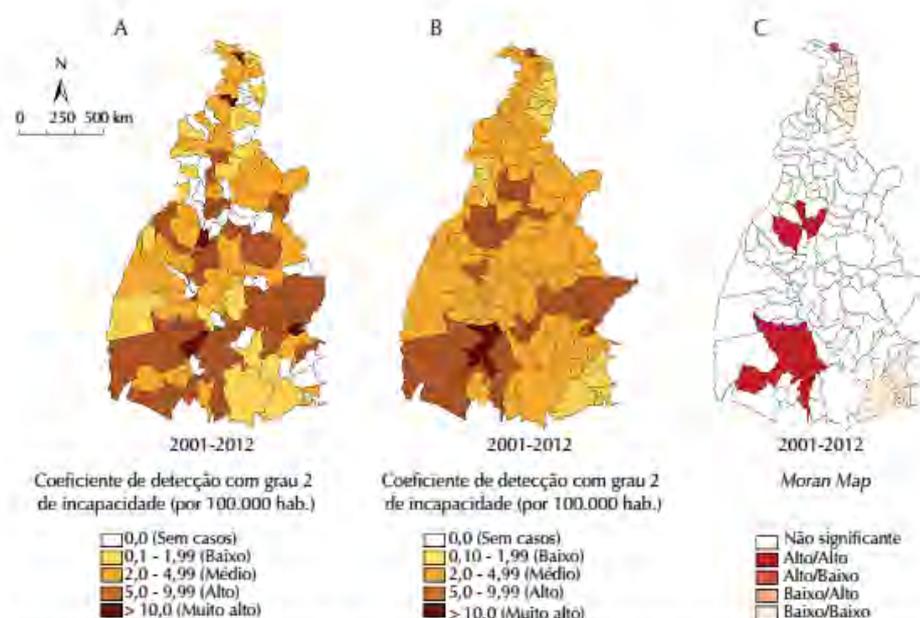
de detecção em menores de 15 anos, bem como para as áreas com *clusters* de municípios com baixos coeficientes de detecção localizados no extremo norte e sudeste do estado (Figura 3, C).

## DISCUSSÃO

O padrão de casos de hanseníase notificados entre 2001 e 2012 no estado do Tocantins mostrou heterogeneidade espacial significativa. Foram identificados aglomerados de alto risco para ocorrência, transmissão ativa e diagnóstico tardio da doença, localizados principalmente nas regiões centro-norte e sudoeste do estado. As análises aplicadas identificaram as áreas críticas para os três indicadores analisados. Entretanto, este estudo detectou mais detalhadamente os aspectos específicos para Tocantins durante um período prolongado.

A abordagem aplicada é importante para a compreensão da distribuição da doença no estado. Oferece subsídios consistentes para o aperfeiçoamento das atividades de controle da transmissão da hanseníase, para o apontamento de problemas operacionais e ainda para a redução de custos por meio de ações direcionadas conforme a realidade epidemiológica dos municípios.

Embora as distribuições dos indicadores brutos traduzam a expressão espacial da hanseníase no estado, os mapas temáticos com os indicadores suavizados foram mais apropriados para a compreensão dos efeitos espaciais



**Figura 3.** Análise espacial do coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física (por 100.000 habitantes): coeficiente bruto (A), coeficiente suavizado pelo método bayesiano empírico local (B) e *Moran Maps* (C). Tocantins, 2001-2012.

ocasionados pelos municípios vizinhos mais próximos. Permitiram visualizar melhor o padrão espacial da doença, os espaços de risco e a influência de pequenas populações.<sup>4</sup> A análise de dependência espacial foi precisa por confirmar a identificação de áreas significativamente de maior risco da doença.

Em estudos recentes, a identificação de áreas de alto risco, por meio de combinação de diferentes técnicas de análise espacial, possibilitou melhor precisão na análise. Além disso, contribuiu para o delineamento de áreas prioritárias para intervenções específicas a serem adotadas pelos programas de controle, bem como avaliação dos impactos das ações estratégicas.<sup>2,14</sup> Estudo com diferentes abordagens espaciais foi realizado em área considerada de alto risco no Brasil, envolvendo quatro estados brasileiros, e foi suficientemente válido e de suma importância no delineamento de vários *clusters* de municípios com elevada magnitude, transmissão ativa e diagnóstico tardio de hanseníase.<sup>1</sup> A abordagem espacial já foi aplicada para direcionar a busca ativa de casos com estratégias eficazes e de baixo custo para controlar a hanseníase.<sup>26</sup>

Neste estudo, a sobreposição geográfica de aglomerados de municípios de alto risco foi observada em áreas hiperendêmicas. Os altos valores dos indicadores refletem a vulnerabilidade social da doença, bem como a expansão geográfica e o processo de urbanização, que podem favorecer a circulação e manutenção da doença na região.<sup>9-11</sup> Estudos sobre a hanseníase debatem a história da ocupação dos territórios como teoria da persistência dos focos de infecção em algumas regiões.<sup>18,20,22</sup> Além desses pressupostos, a doença pode estar associada às questões de imunidade.<sup>28</sup>

Os elevados valores dos indicadores da hanseníase no estado do Tocantins podem ser resultantes de um processo crescente de urbanização e migração, potencializado após a construção da BR 153 (rodovia transbrasiliana/Belém-Brasília) na década 1970 e a sua criação no final da década de 1980.<sup>8</sup> Essas circunstâncias resultaram em crescimento populacional de mais de 46,0% e na elevação do grau de urbanização de 25,0% para quase 75,0% entre 1970 e 2000. Praticamente, em 2010, 80,0% da população residia na zona urbana, com imigrantes de todas as regiões do País.<sup>4</sup> Antes da construção da rodovia, Tocantins (antiga região norte de Goiás) era considerado um “vazio” demográfico. A floresta amazônica impedia a ligação entre o Sul e o Norte do País e, conseqüentemente, a urbanização. Havia um isolamento nessa região.<sup>5b</sup> A falta de exposição da população local à infecção explicaria a ocorrência de numerosos casos novos.<sup>27</sup> Possivelmente, a

doença se disseminou lentamente devido aos problemas de acesso que antes impediam maior contato entre as pessoas. Outro aspecto é a possível subnotificação da hanseníase nessa área isolada.

A rodovia reestruturou a ocupação do espaço em Tocantins: aglomerados urbanos surgiram às suas margens, e gerou movimentos migratórios.<sup>19</sup> O êxodo rural foi marcante por parte da população pobre, inclusive por migrantes do interior do Nordeste, compondo uma região marcada por desfavoráveis questões sociais.<sup>5,6</sup> Na década de 1990, todos os municípios apresentavam índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) muito baixo ( $\leq 0,499$ ), além de acentuada desigualdade social (Índice de Gini: 0,63). Em 2010, 42,4% dos municípios já estavam com IDH médio (0,600;0,699) e 7,9%, alto (0,700;0,799); entretanto, a desigualdade permaneceu estagnada (Índice de Gini: 0,60).<sup>4</sup> Essas particularidades sugerem que os processos migratórios e de urbanização repercutiram na dinâmica dos problemas de saúde e foram determinantes na situação epidemiológica da doença nesse espaço.

Nessa época, a hanseníase apresentava alta endemicidade nas regiões Sul e Sudeste do Brasil,<sup>13</sup> de onde partia a maioria dos migrantes para exploração do interior do Brasil. Estudos apontam a relação de casos oriundos do estado de São Paulo com a ocorrência de casos da doença na região Centro-Oeste do País.<sup>20</sup> Por um lado, a migração poderia explicar a dinâmica de transmissão; por outro, a manutenção da endemia poderia estar associada a fatores socioeconômicos e ambientais. Os fatores de risco que contribuem para a persistência da infecção na região podem ser mais bem avaliados por meio de evidências encontradas em uma análise de regressão espacial.<sup>9,25</sup>

Contudo, a melhor cobertura dos serviços de saúde nos municípios e as ações desenvolvidas pelo programa de controle estadual nos últimos anos podem ter influenciado significativamente o incremento desses elevados indicadores. A descentralização das ações de controle para os municípios, treinamento de profissionais, campanhas e parcerias intergovernamentais também podem impulsionar a detecção de casos.<sup>17,24</sup> Espera-se a estagnação e até diminuição dos indicadores em curto prazo. Entretanto, os aglomerados de municípios com grau 2 reforçam a evidência de prevalência oculta nessas áreas, diagnóstico tardio e a necessidade de atenção nos aspectos de reabilitação física e social.<sup>15,16</sup>

Apesar da importante redução da prevalência da hanseníase no Brasil, algumas regiões demandam intensificação das ações de vigilância, justificadas por um padrão de alta endemicidade e transmissão ativa da doença.<sup>2,22,23,25</sup> As prioridades às medidas de vigilância e controle deixaram

<sup>8</sup> Ribeiro FA. A invenção do Tocantins: memória, história e representação [dissertação]. Goiânia: Faculdade de Ciências Humanas e Filosofia da Universidade Federal de Goiás; 2001.

<sup>5b</sup> Andrade RP. Conceitos de progresso e natureza na construção da Belém-Brasília. In: Anais do 13 Seminário Nacional de História da Ciência e Tecnologia; 2012; São Paulo, Brasil. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira da História da Ciência; 2012 [citado 2015 mai 9]. p. 1-9. Disponível em: [http://www.sbhcc.org.br/resources/anais/10/1344996001\\_ARQUIVO\\_SBHCC2012.pdf](http://www.sbhcc.org.br/resources/anais/10/1344996001_ARQUIVO_SBHCC2012.pdf)

de ser ofertadas com base na força de transmissão da doença (coeficiente de detecção), bem como nas áreas significativamente de maior risco.<sup>1</sup> Nesta avaliação, 24 municípios representaram risco estatisticamente alto para hanseníase na detecção geral, 23 para detecção em menor de 15 anos e 16 para a detecção com grau 2 de incapacidade. No entanto, quatro municípios (Araguaína, Colinas do Tocantins, Gurupi e Palmas) foram considerados prioritários pelo programa nacional.<sup>24</sup> Observam-se padrões diferenciados no coeficiente de detecção da hanseníase, e muitas regiões e municípios continuam com aumento e estabilidade da doença, situação em que a aplicação da medida de prevalência não condiz com a realidade epidemiológica.<sup>17,23</sup>

As áreas mais críticas identificadas pela análise bayesiana foram mais extensas e cobriram mais da metade dos municípios para o indicador de detecção de casos em crianças. O cenário reflete a gravidade do nível endêmico da hanseníase e exposição precoce a *Mycobacterium leprae*.<sup>1</sup>

A presença de grupos de municípios com coeficientes de detecção médios acima do esperado no Tocantins sinaliza a persistência e maior força da doença nos grupos de municípios das regiões centro-norte e sudoeste, ou ainda, que os serviços de saúde dessas regiões foram mais eficientes na detecção de casos. Por outro lado, aglomerado de municípios com coeficientes médios de detecção abaixo do esperado nas regiões do extremo norte e sudeste do estado pode ser indicativo de possíveis falhas nos serviços de saúde, como o diagnóstico tardio e a subnotificação de casos. Municípios com baixa detecção de casos e localizados próximos às áreas de alto risco precisam fortalecer o sistema de vigilância e intensificar o diagnóstico e tratamento. Apesar dos avanços nas ações de controle realizadas nos últimos anos pelo programa estadual de controle da hanseníase no Tocantins,<sup>24</sup> deve-se empreender esforços para alcançar indicadores mais baixos e próximos aos padrões esperados para o seu controle.

Este estudo apresenta limitações decorrentes da utilização de dados secundários, que podem apresentar inconsistência em relação à quantidade, qualidade e processamento das

informações. Para minimizar possíveis erros sistemáticos, o banco de dados do Sinan nacional foi confrontado com os dados do banco do Sinan estadual, disponibilizado pela Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins, fortalecendo a base de evidências desse estudo. Apesar dessas limitações, os resultados mostram consistência interna, coerência com conhecimentos existentes sobre a hanseníase e são altamente representativos, já que incluíram todas as notificações de casos residentes no estado do Tocantins, mesmo quando notificados em outras unidades federativas de 2001 a 2012.

Os resultados desse estudo evidenciam a persistência da hanseníase como problema de saúde pública no Tocantins, com maior risco em aglomerados delimitados identificados. A transmissão da doença é ativa, com elevados indicadores, ampla distribuição geográfica e diferenças regionais importantes, apesar das ações desenvolvidas pelo programa de controle. A sustentação do quadro epidemiológico pode ser influenciada pelo processo de ocupação e origem migratória do território, ou pela existência de áreas de diferentes vulnerabilidades à produção social da doença. Foram identificados *clusters* de municípios de alto risco em um território reconhecidamente hiperendêmico, com adoção de indicadores que avaliaram os serviços de saúde e a dinâmica de transmissão da doença. Esses achados apontam a necessidade de novas abordagens de pesquisa para melhor compreensão dos fatores condicionantes e determinantes da doença. Possivelmente, as disparidades regionais dos coeficientes de detecção permanecerão mesmo com a meta de eliminação alcançada.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Monteiro LD e Heukelbach J conceberam o projeto e são responsáveis pela garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Monteiro LD, Martins-Melo FR, Brito AL e Heukelbach J participaram da análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

## REFERÊNCIAS

1. Alencar CH, Barbosa JC, Ramos Jr NA, Alencar MJF, Pontes RJS, Castro CGJ, et al. Hanseníase no município de Fortaleza, CE, Brasil: aspectos epidemiológicos e operacionais em menores de 15 anos (1995-2006). *Rev Bras Enferm*. 2008;61 N° Espec:694-700. DOI:10.1590/S0034-71672008000700007
2. Alencar CH, Ramos Jr AN, Santos ES, Richter J, Heukelbach J. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Trop Med Int Health*. 2012;17(4):518-25. DOI:10.1111/j.1365-3156.2011.02945

<sup>1</sup> Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 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 geohelminthíases: Plano de Ação 2011-2015. Brasília (DF); 2012 [citado 2015 mai 9]. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios). Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_integrado\\_acoes\\_estrategicas\\_2011\\_2015.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_2011_2015.pdf)

3. Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal.* 1995;27(2):93-115. DOI:10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x
4. Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E. Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cad Saude Publica.* 1998;14(4):713-23. DOI:10.1590/S0102-311X1998000400013
5. Becker BK. A implantação da rodovia Belém-Brasília e o desenvolvimento regional. *Anu Inst Geocienc.* 1977;1:32-46.
6. Borges BG. A Rodovia Belém-Brasília. *Rev Educ Mudança.* 2002;(9/10):98-105.
7. Cliff AD, Ord JK. Spatial processes: models & applications. London: Pion; 1981.
8. Heukelbach J, Chichava OA, Oliveira AR, Häfner K, Walther F, Alencar CHM, et al. Interruption and defaulting of multidrug therapy against leprosy: population-based study in Brazil's Savannah Region. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1031. DOI:10.1371/journal.pntd.0001031
9. Imbiriba ENB, Silva Neto AL, Souza WV, Pedrosa V, Cunha MC, Garnelo L. Social inequality, urban growth and leprosy in Manaus: a spatial approach. *Rev Saude Publica.* 2009;43(4):656-65. DOI:10.1590/S0034-89102009005000046
10. Kerr-Pontes LRS, Barreto ML, Evangelista CM, Rodrigues LC, Heukelbach J, Feldmeier H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(4):994-1000. DOI:10.1093/ije/dyl072
11. Lapa T, Ximenes R, Silva NN, Souza W, Albuquerque MFM, Campozana G. Vigilância da hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial. *Cad Saude Publica.* 2001;17(5):1153-62. DOI:10.1590/S0102-311X2001000500016
12. Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ.* 2005;83(3):230-5. DOI:10.1590/S0042-96862005000300018
13. Lombardi C. Aspectos epidemiológicos da mortalidade entre doentes de hanseníase no Estado de São Paulo, Brasil (1931-1980). *Rev Saude Publica.* 1984;18(2):71-107. DOI:10.1590/S0034-89101984000200003
14. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Jr AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One.* 2014;9(4):e93770. DOI:10.1371/journal.pone.0093770. eCollection 2014
15. Monteiro LD, Alencar CHM, Barbosa JC, Braga KP, Castro MD, Heukelbach J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cad Saude Publica.* 2013;29(5):909-20. DOI:10.1590/S0102-311X2013000500009
16. Monteiro LD, Alencar CH, Barbosa JC, Novaes CCBS, Silva RCP, Heukelbach J. Limited activity and social participation after hospital discharge from leprosy treatment in a hyperendemic area in north Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(1):91-104. DOI:10.1590/1415-790X201400010008ENG
17. Monteiro LD, Martins-Melo FR, Brito AL, Silveira ML, Alencar CH, Heukelbach J. Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012. *Cad Saude Publica.* 2015;31(5):971-80.
18. Montenegro ACD, Werneck GL, Kerr-Pontes LRS, Barreto ML, Feldmeier H. Spatial analysis of the distribution of leprosy in the State of Ceará, Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99(7):683-6. DOI:10.1590/S0074-02762004000700003
19. Murto C, Ariza L, Alencar CH, Chichava AO, Oliveira AR, Kaplan C, et al. Migration among individuals with leprosy: a population-based study in Central Brazil. *Cad Saude Publica.* 2014;30(3):487-501. DOI:10.1590/0102-311X00005913
20. Opromolla PA, Dalben I, Cardim M. Análise geoestatística de casos de hanseníase no Estado de São Paulo, 1991-2002. *Rev Saude Publica.* 2006;40(5):907-13. DOI:10.1590/S0034-89102006000600022
21. Penna MLF, Oliveira MLWR, Penna G. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(4):650-2. DOI:10.3201/eid1504.081378
22. Penna MLF, Oliveira MLWR, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev.* 2009;80(3):332-44.
23. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(6):464-70. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70006-8
24. Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins, Coordenação de Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis. *Bol Epidemiol Hansen.* 2013;1:1-44. Disponível em: <http://www.saude.to.gov.br/index.php/vigilancia-em-saude/coord-doencas-nao-transmissiveis/category/109-hansenia>
25. Silva DRX, Ignotti E, Souza-Santos R, Hacon SS. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;27(4):268-75. DOI:10.1590/S1020-49892010000400005
26. De Souza Dias MC, Dias GH, Nobre ML. The use of Geographical Information System (GIS) to improve active leprosy case finding campaigns in the municipality of Mossoró, Rio Grande do Norte State, Brazil. *Lepr Rev.* 2007;78(3):261-9.
27. Talhari S, Aguiar AP, Matos TT, Spener S, Borborema CAT. Hanseníase no Estado do Amazonas: histórico e desativação do leprosário. *An Bras Dermatol.* 1981;56(3):179-84.
28. van Beers SM, de Wit MYL, Klatser PR. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: recent insight. *FEMS Microbiol Lett.* 1996;136(3):221-30. DOI:10.1111/j.1574-6968.1996.tb08053.x
29. World Health Organization. Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec [Internet].* 2014 [citado 2014 mai 11];89(36):389-400. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2014/wer8936.pdf>

Pesquisa subvencionada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (Processo 404505/2012). Baseado na tese de doutorado de Lorena Dias Monteiro, intitulada: "Epidemiologia, distribuição espacial e fatores associados à ocorrência da hanseníase e do desenvolvimento de incapacidades físicas no estado do Tocantins, 2001 a 2012", apresentada à Universidade Federal do Ceará em 2015. Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012

Leprosy trends in Tocantins, a hyperendemic State in the North of Brazil, 2001-2012

Tendencias de la lepra en Tocantins, un estado hiperendêmico del norte de Brasil, 2001-2012

Lorena Dias Monteiro<sup>1,2</sup>  
Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>2,3</sup>  
Aline Lima Brito<sup>2</sup>  
Mauricélia da Silveira Lima<sup>2</sup>  
Carlos Henrique Alencar<sup>2</sup>  
Jorg Heukelbach<sup>2,4</sup>

### Abstract

Leprosy is hyperendemic in the State of Tocantins, Brazil. The aim of the study was to analyze trends in leprosy indicators in Tocantins from 2001 to 2012, based on analysis of data from the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), including incident cases living in Tocantins. The study calculated leprosy indicators and analyzed time trends using polynomial regression. There was a significant downward trend in overall case detection ( $R^2 = 0.40$ ;  $p < 0.05$ ) and proportion of paucibacillary cases ( $R^2 = 0.81$ ). Detection rates remained stable in individuals  $< 15$  years ( $R^2 = 0.48$ ;  $p > 0.05$ ) and cases with grade 2 physical disability ( $R^2 = 0.37$ ;  $p > 0.05$ ), as did the proportion of grade 2 cases ( $R^2 = 0.49$ ;  $p > 0.05$ ). There were significant increases in the proportions of cases with grade 1 disability ( $R^2 = 0.82$ ;  $p < 0.05$ ) and multibacillary cases ( $R^2 = 0.81$ ;  $p < 0.05$ ). Tocantins has regions with high transmission and late diagnosis of leprosy, indicating heterogeneous dissemination of the disease in the time trend analysis.

Leprosy; Neglected Diseases; Endemic Diseases

### Resumo

A hanseníase é hiperendêmica no Estado do Tocantins, Brasil. O objetivo do estudo foi analisar as tendências dos indicadores da hanseníase no Tocantins em 2001-2012. Análise de dados advindos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Incluíram-se casos novos de residentes no Tocantins. Calcularam-se os indicadores da hanseníase e analisaram-se as tendências temporais por meio de regressão polinomial. Houve tendência significativa e decrescente para a detecção geral ( $R^2 = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) e proporção de casos paucibacilares ( $R^2 = 0,81$ ). Foi estável a detecção em  $< 15$  anos ( $R^2 = 0,48$ ;  $p > 0,05$ ), detecção de casos com grau 2 de incapacidade física ( $R^2 = 0,37$ ;  $p > 0,05$ ) e proporção de casos com grau 2 ( $R^2 = 0,49$ ;  $p > 0,05$ ). Houve aumento significativo para a proporção de casos com grau 1 de incapacidade ( $R^2 = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ) e proporção de casos multibacilares ( $R^2 = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ). O Tocantins apresenta regiões com alta transmissão e diagnóstico tardio da hanseníase, apontando a expansão da doença de forma heterogênea na análise temporal.

Hanseníase; Doenças Negligenciadas; Doenças Endêmicas

<sup>1</sup> Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins, Palmas, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Caucaia, Brasil.

<sup>4</sup> School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia.

#### Correspondência

L. D. Monteiro  
Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins,  
Praça dos Girassóis s/n, Plano Diretor Sul, Palmas, TO  
77015-007, Brasil.  
lorenamonteiro3@hotmail.com

## Introdução

A hanseníase, doença causada por *Mycobacterium leprae*, mantém-se como um processo infeccioso crônico de elevada magnitude em vários países do mundo <sup>1</sup>. Em 2012, foram registrados aproximadamente 233 mil casos novos da doença mundialmente, sendo que 16 países registraram acima de 1.000 casos <sup>1</sup>. O continente americano registra aproximadamente 17% de todos esses casos, com o Brasil responsável por 93% dos casos <sup>1</sup>. Embora o Brasil registre decréscimos nos coeficientes de detecção de casos novos de hanseníase, em 2012 foram registrados 33.303 casos, sendo as regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste as mais endêmicas, com áreas de importante manutenção da transmissão <sup>2,3</sup>.

A meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, com menos de um caso por 10 mil habitantes, foi definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e seguida pelo Ministério da Saúde. Porém, esse alvo tem sido um desafio a ser alcançado em algumas regiões em consequência da sua complexidade <sup>1,4,5,6</sup>.

No Estado do Tocantins, a hanseníase é considerada hiperendêmica, de acordo com os parâmetros do Ministério da Saúde. Em 2012, o estado ocupou o segundo lugar no *ranking* brasileiro, com um coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase de 73,4 por 100 mil habitantes. O coeficiente de detecção em menores de 15 anos de idade foi de 22,4 por 100 mil habitantes, sendo o primeiro no país (Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Banco de dados concedido por solicitação no Portal da Transparência. <http://www.portal.saude.gov.br>).

Dada a complexidade epidemiológica da hanseníase no Estado do Tocantins <sup>7,8,9</sup>, a escassez de estudos sistemáticos sobre o seu comportamento e distribuição, bem como a necessidade de melhores subsídios para intensificar medidas de controle em áreas hiperendêmicas, este estudo objetivou caracterizar os padrões epidemiológicos e tendências temporais dos indicadores da hanseníase no Estado do Tocantins, no período de 2001 a 2012.

## Material e métodos

### Área de estudo

O Estado do Tocantins, localizado na Região Norte do Brasil, tem extensão territorial de 277.622km<sup>2</sup>, e é dividido em 139 municípios. A população estimada foi de 1,4 milhão de habitantes em 2013, com crescimento de 18,4% des-

de o ano 2000 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>, acessado em 12/Mar/2014). O estado está dividido em oito regiões de saúde formadas de acordo com os municípios, população e densidade demográfica para oferta de ações e serviços mínimos em cada território. A região de saúde de Augustinópolis é formada por 24 municípios e está localizada no extremo Norte; a região de Araguaína agrega 17 municípios e está ao Norte; a região de Guaraí, com 23 municípios, está no Centro-norte; a região de Paraíso, 16 municípios, situada no Centro-oeste; a região de Palmas é formada por 14 municípios e está no Centro-leste; a região de Porto Nacional, 12 municípios, está ao Leste; região de Gurupi, 18 municípios, é localizada no Sudoeste; e a região de Dianópolis com 15 municípios, no Sudeste do estado.

### Desenho e população de estudo

Trata-se de um estudo baseado em dados secundários, oriundos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram incluídos todos os casos novos de hanseníase de residentes no Estado do Tocantins no período de 2001 a 2012.

### Fonte de dados

Os dados foram obtidos no SINAN, provenientes das fichas de notificações compulsórias, que consistem em um formulário padronizado com informações sociodemográficas e clínicas preenchidas por profissionais de saúde. O banco de dados com todas as notificações nacionais foi obtido junto à Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação do Ministério da Saúde (CGHDE-MS). Foram excluídos os registros com erro de diagnóstico, duplicidades e com códigos incompatíveis dos municípios do estado. Foram também excluídos casos de residentes em outros estados.

Os dados populacionais foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados dos censos da população do estado (2010) e estimativas populacionais para os anos intercensitários (2001 a 2012) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>, acessado em 12/Mar/2014).

### Análise dos dados

Para análise descritiva, foram selecionadas as variáveis segundo registros de casos por ano e região de saúde. Calcularam-se os indicadores

preconizados pelo Programa Nacional para Avaliação e Monitoramento da Hanseníase: coeficiente de detecção de casos novos, por 100 mil habitantes, na população geral (indica a magnitude da hanseníase em uma área); coeficiente de detecção em menores de 15 anos de idade, por 100 mil habitantes (indica a transmissão ativa da doença); proporção de casos com formas clínicas avançadas (indica diagnóstico tardio); proporção de casos paucibacilares (indica diagnóstico precoce) e número de casos novos com grau 2 de incapacidade detectada em uma população (indica subdetecção); e proporção de casos novos com grau 2 de incapacidade entre todos os casos novos detectados durante o ano, que é um indicador usado para avaliar a qualidade das atividades do programa de controle<sup>10</sup>. Os indicadores foram calculados utilizando-se como unidade geográfica de análise o Estado do Tocantins e as oito regiões de saúde.

Para a análise da tendência da hanseníase foram utilizados modelos de regressão polinomial para as séries temporais. A equação de regressão aplicada foi a que melhor descreveu a relação existente entre a variável dependente Y (indicadores de monitoramento e avaliação para hanseníase) e a variável independente X (ano de estudo). Para evitar autocorrelação entre os termos da equação da regressão, foi utilizado o artifício de centralizar a variável ano, transformando-a em ano calendário, com ponto médio da série os anos de 2006 e 2007<sup>11</sup>. O primeiro modelo testado foi o de regressão linear simples ( $\log Y = \beta_0 + \beta_1 X$ ) e, posteriormente, os modelos de ordem maior: segundo grau ou parabólico ( $\log Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$ ) e terceiro grau ( $\log Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$ )<sup>11</sup>. As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando os modelos apresentaram valor de  $p < 0,05$ . Foi considerado como melhor modelo aquele que apresentou maior coeficiente de determinação ( $R^2$ ). Quando dois modelos foram semelhantes estatisticamente para a mesma localidade, optou-se pelo modelo mais simples, ou seja, de menor ordem.

Os dados foram analisados utilizando-se o software Stata, versão 11.2 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos).

#### Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (parecer nº 544.962 de 28 de fevereiro de 2014).

## Resultados

No período de 2001 a 2012, foi registrado um total de 14.532 casos novos de hanseníase em residentes no Estado do Tocantins. Houve maior registro de casos em 2006 ( $n = 1.450$ ; 10%). A região de saúde de Gurupi apresentou a maior ocorrência de casos (2.952; 20,3%). A frequência de casos nas demais regiões foi: Palmas (2.886; 19,9%), Araguaína (2.441; 16,8%), Guaraí (2.179; 15%), Augustinópolis (1.310; 9%), Paraíso (1.116; 7,7%), Porto Nacional (796; 5,5%), Dianópolis (536; 3,7%). Um total de 316 (2,1%) casos não especificava a região de residência.

Na Tabela 1, os resultados apontam tendência de declínio significativo para o coeficiente de detecção geral (por 100 mil habitantes) ( $R^2$ : 40%;  $p = 0,025$ ) e proporção de casos paucibacilares ( $R^2$ : 81%;  $p < 0,001$ ).

Uma estabilidade foi observada para o coeficiente de detecção em menores de 15 anos de idade (por 100 mil habitantes) ( $R^2$ : 48%;  $p = 0,050$ ) (Figura 1), coeficiente de detecção de casos com grau 2 de incapacidade física (por 100 mil habitantes) ( $R^2$ : 37%;  $p = 0,377$ ) e proporção de casos com grau 2 de incapacidade física entre os avaliados ( $R^2$ : 49%;  $p = 0,499$ ) (Tabela 1; Figura 2).

Um crescimento foi encontrado para a proporção de casos com grau 1 de incapacidade física no diagnóstico ( $R^2$ : 82%;  $p < 0,001$ ) (Figura 2) e proporção de casos multibacilares ( $R^2$ : 81%;  $p \leq 0,001$ ) (Tabela 1; Figuras 2 e 3).

Apesar da redução significativa do coeficiente de detecção geral da doença no estado, este padrão foi heterogêneo nas regiões de saúde. Esse indicador ficou estável nas regiões de Araguaína ( $p = 0,075$ ) no Norte do estado, Augustinópolis ( $p = 0,125$ ) ao extremo Norte, bem como a região de Dianópolis ( $p = 0,133$ ) no Sudeste do Tocantins. As demais regiões, localizadas no Centro-sul e Sudoeste do estado, apresentaram declínio significativo na detecção de novos casos ( $p < 0,005$ ) (Tabela 1).

A detecção de casos novos em menores de 15 anos de idade ao longo da série histórica apresentou declínio significativo para as regiões de Augustinópolis ( $R^2 = 64\%$ ;  $p = 0,010$ ) no extremo Norte, Guaraí ( $R^2 = 35\%$ ;  $p = 0,040$ ) localizada no centro do estado, e para as regiões de Paraíso ( $R^2 = 69\%$ ;  $p \leq 0,001$ ) no Centro-oeste. Nas outras cinco regiões de saúde houve estabilidade ( $p > 0,05$ ) (Tabela 1).

Os coeficientes de detecção de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física apresentaram estabilidade em todas as regiões de saúde ( $p > 0,05$ ) na série avaliada, explicados pelo modelo de terceiro grau da regressão polinomial (Tabela 1).

Tabela 1

Tendência dos indicadores de hanseníase no Estado do Tocantins e suas regiões de saúde (por 100 mil habitantes), Brasil, 2001-2012.

Indicadores	Modelo *	R <sup>2</sup> **	Valor de p	Tendência
Coefficiente de detecção geral	$y = 93,329 - 2,234x$	0,40	0,025	Decrescente
Coefficiente de detecção em menores de 15 anos	$y = 26,889 - 0,143x - 0,207x^2$	0,48	0,050	Estabilidade
Coefficiente de detecção com grau 2 de incapacidade física	$y = 4,741 - 1,57x - 0,43x^2 + 0,09x^3$	0,30	0,377	Estabilidade
Proporção de casos com grau 1 de incapacidade física	$y = 20,094 + 1,340x$	0,82	0,000	Crescente
Proporção de casos com grau 2 de incapacidade física	$y = 5,593 - 0,088x - 0,22x^2 + 0,11x^3$	0,24	0,499	Estabilidade
Proporção de casos multibacilares	$y = 45,576 + 1,523x$	0,81	0,000	Crescente
Proporção de casos paucibacilares	$y = 54,396 - 1,513x$	0,81	0,000	Decrescente
Regiões de saúde (detecção geral por 100 mil habitantes)				
Augustinópolis	$y = 68,355 + 2,761x - 0,739x^2 - 0,070x^3$	0,49	0,125	Estabilidade
Araguaína	$y = 94,125 - 2,078x - 0,647x^2 - 0,146x^3$	0,55	0,075	Estabilidade
Guaraí	$y = 158,151 - 9,570x - 2,128x^2 - 0,280x^3$	0,69	0,019	Decrescente
Palmas	$y = 96,997 - 4,990x$	0,60	0,003	Decrescente
Porto Nacional	$y = 78,663 + 1,969x - 0,911x^2$	0,60	0,016	Decrescente
Paraíso	$y = 87,127 - 4,681x$	0,61	0,003	Decrescente
Gurupi	$y = 147,691 - 5,438x$	0,47	0,014	Decrescente
Dianópolis	$y = 57,790 + 2,982x - 0,713x^2 - 0,73x^3$	0,48	0,133	Estabilidade
Detecção em < 15 anos de idade				
Augustinópolis	$y = 23,014 + 1,274x - 0,457x^2$	0,642	0,010	Decrescente
Araguaína	$y = 31,077 + 0,659x - 0,320x^2$	0,363	0,131	Estabilidade
Guaraí	$y = 14,124 - 0,704x$	0,356	0,040	Decrescente
Palmas	$y = 71,666 + 1,520x - 0,278x^2 - 0,129x^3$	0,329	0,388	Estabilidade
Porto Nacional	$y = 19,437 + 2,828x - 0,284x^2 - 0,104x^3$	0,533	0,092	Estabilidade
Paraíso	$y = 25,282 - 2,456x$	0,693	0,001	Decrescente
Gurupi	$y = 38,838 - 1,637x + 0,279x^2 + 0,33x^3$	0,164	0,679	Estabilidade
Dianópolis	$y = 12,168 + 1,465x + 0,086x^2 - 0,077x^3$	0,168	0,668	Estabilidade
Detecção de casos com grau 2				
Augustinópolis	$y = 3,597 - 0,0385x - 0,073x^2 + 0,017x^3$	0,245	0,497	Estabilidade
Araguaína	$y = 3,240 + 0,999x + 0,003x^2 - 0,002x^3$	0,025	0,976	Estabilidade
Guaraí	$y = 4,426 - 0,335x - 0,004x^2 + 0,031x^3$	0,382	0,254	Estabilidade
Palmas	$y = 4,101 - 0,435x - 0,016x^2 + 0,015x^3$	0,152	0,706	Estabilidade
Porto Nacional	$y = 5,492 + 0,033x - 0,103x^2 + 0,09x^3$	0,532	0,229	Estabilidade
Paraíso	$y = 4,113 - 0,256x + 0,025x^2 - 0,007x^3$	0,173	0,657	Estabilidade
Gurupi	$y = 10,379 + 0,027x - 0,145x^2 + 0,008x^3$	0,279	0,429	Estabilidade
Dianópolis	$y = 3,429 + 0,251x - 0,080x^2 - 0,002x^3$	0,387	0,247	Estabilidade

\* Modelo:  $y$  = Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase para o Estado do Tocantins e coeficientes de detecção geral de hanseníase, coeficiente de detecção em menores de 15 anos e coeficiente de detecção de casos novos com grau 2 de incapacidade (por 100 mil habitantes) segundo regiões de saúde;  $x$  = ano de ocorrência da doença - ano médio do período estudado (2006);

\*\* R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação.

## Discussão

Neste estudo de âmbito estadual, os coeficientes de detecção geral da hanseníase apresentaram tendência decrescente no Estado do Tocantins, porém com padrões diferenciados entre as diversas regiões de saúde do estado. Houve persistência da transmissão ativa e diagnóstico tardio da doença, com padrões de hiperendemicidade em todo o território.

No período estudado, o registro de casos da doença na população geral foi maior no ano de 2006, e no grupo de menores de 15 anos foi em 2008. Esses registros foram impulsionados a partir de 2003 e permaneceram em crescimento até 2008, concomitantemente ao momento de municipalização das ações de controle da hanseníase no estado <sup>12</sup>.

Figura 1

Deteção de casos novos de hanseníase (por 100 mil habitantes) na população geral e em menores de 15 anos de idade. Estado do Tocantins, Brasil, 2001-2012.

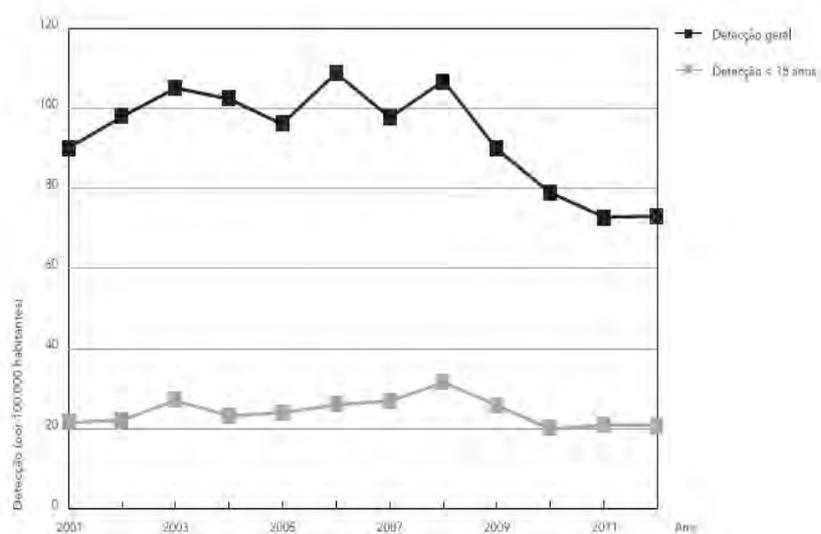


Figura 2

Proporção de casos detectados com graus 1 e 2 entre os avaliados, e detecção de casos com grau 2 (por 100 mil habitantes). Estado do Tocantins, Brasil, 2001-2012.

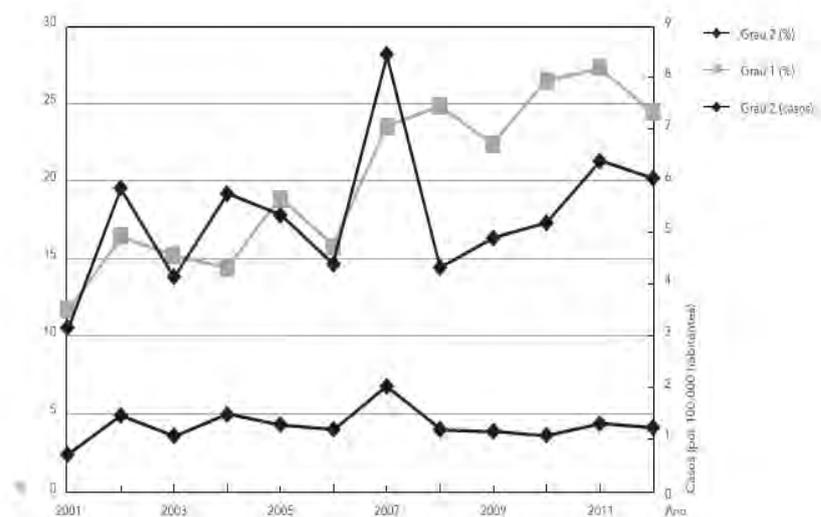
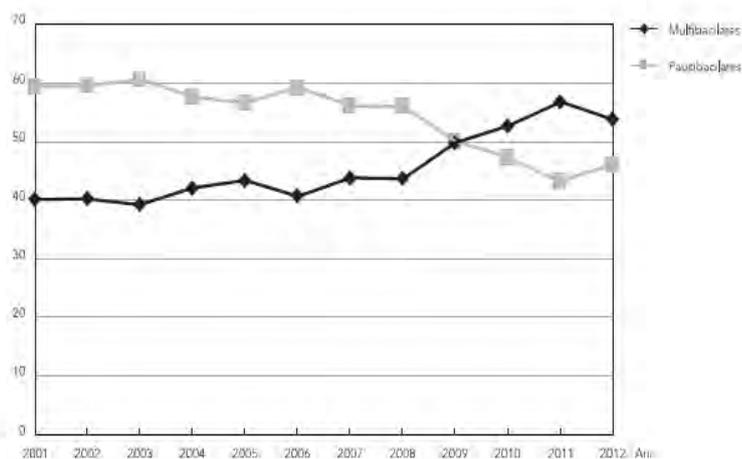


Figura 3

Proporção de casos de hanseníase detectados nas formas clínicas paucibacilares e multibacilares. Estado do Tocantins, Brasil, 2001-2012.



As regiões de saúde de Gurupi, Palmas e Araguaína apresentaram maior detecção no período, provavelmente por comporem as áreas de maior densidade populacional do estado (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>, acessado em 12/Mar/2014), bem como pela disponibilidade de uma rede de serviços de referência e contrarreferência dando melhor suporte diagnóstico por profissionais especializados.

No contexto de diferentes cenários epidemiológicos da hanseníase, após mais de 30 anos da implementação da poliquimioterapia, ainda permanecem as discussões. As inovações estratégicas continuam na tentativa de melhorar a efetividade para atingir a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública nos países endêmicos<sup>1,4,5</sup>.

A magnitude e a tendência da hanseníase descritas no período estudado apontam que, isoladamente, a municipalização das ações de controle, com total cobertura para o diagnóstico e tratamento da doença pela atenção primária, não é suficiente para o alcance da meta de eliminação.

A identificação de novos casos da doença frente às políticas públicas adotadas na Região Amazônica foi verificada por meio de modelos de regressão, e apontou que o Tocantins exerce influência positiva na produção de novos casos observados nesta região do Brasil<sup>13</sup>.

Inversamente à tendência decrescente da detecção geral, a razão entre as classificações operacionais foi significativamente crescente para os casos multibacilares e para a proporção de casos com grau 1 de incapacidade física, apontando a persistência do diagnóstico tardio e a manutenção de fontes bacilíferas. A tendência da proporção de casos com grau 2 e do coeficiente de detecção de casos com grau 2 sinalizaram a constância da prevalência oculta e o atraso no diagnóstico pela estabilidade ao longo dos anos<sup>14</sup>.

Esses indicadores não acompanharam a tendência decrescente da detecção geral de casos novos e dificilmente se alcançará a redução do grau 2 de incapacidade em 35%, conforme meta prevista pela OMS entre os anos de 2010 e 2015<sup>15,16</sup>. O coeficiente de casos com grau 2 é um indicador que mensura a carga geral da doença na população atingida pela hanseníase no período de um ano, independentemente dos coeficientes de detecção de casos ou mesmo da prevalência<sup>16</sup>.

Diante desse cenário, o declínio do coeficiente de detecção geral da doença não pode ser atribuído à mudança no seu comportamento epidemiológico, pois a hanseníase não é uma doença infecciosa sensível às estratégias de eliminação, mas sim uma doença crônica, estável e de longo período de incubação com afinidade por desfavoráveis contextos sociais. Tampouco podem ser

esperadas mudanças súbitas na sua ocorrência, como por exemplo, redução da incidência <sup>4,6,17</sup>.

Uma possível hipótese para o decréscimo na detecção de casos novos no Tocantins é ter havido uma detecção intensificada, ocasionada por uma melhor cobertura dos programas de controle em virtude da municipalização dos serviços <sup>8</sup>. Isso, por sua vez, poderia ter contribuído para a queda da prevalência oculta nos últimos anos <sup>1,6,13</sup>.

De fato, houve um incremento importante na proporção da cobertura populacional por equipes de saúde da família nos últimos 15 anos no Tocantins, que partiu de 4,3% em janeiro de 1998 para 88,3% em dezembro de 2013. A cobertura foi mantida acima de 60% e sustentável desde 2002, com equipes de saúde da família em todos os 139 municípios <sup>12,18</sup>.

Há ainda que se reconhecer o fortalecimento do Programa de Controle da Hanseníase no Tocantins, que se deu como consequência das diversas parcerias deste programa junto à sociedade civil e organizada, organizações não governamentais com aporte de pesquisas operacionais e assessoramento técnico <sup>4,8,9,12</sup>, com o apoio da Leprosy Relief Association (LRA); parcerias com universidades por meio de projetos ensino/serviço; intensificação das ações de vigilância por intermédio da mídia (rádio, televisão e telefone); seminários; capacitação de profissionais da atenção primária à saúde no âmbito dos municípios; bem como campanhas municipais <sup>12,19</sup>.

Outro aspecto relevante é a relação da hanseníase com a pobreza <sup>20,21</sup>. Nesse sentido, uma melhoria significativa dos indicadores da doença pode ser reflexo de mais aporte às condições socioeconômicas para a população do estado, acompanhando a evolução do sistema de saúde estadual. Esse progresso fica patente no aumento da esperança de vida ao nascer de 60,3 anos em 1991 para 72,5 anos em 2010, na redução da mortalidade infantil de 36,5 por mil nascidos vivos em 2000 para 19,5 por mil nascidos vivos em 2010, e no declínio da extrema pobreza (medida pela proporção de pessoas com renda domiciliar *per capita* inferior a R\$ 70,00 em agosto de 2010) de 31,8% em 1991 para 10,2% em 2010 <sup>19,22</sup>.

Essas hipóteses podem ser coerentes, pois após um aumento no número de casos diagnosticados, visualizou-se uma queda progressiva dessa ocorrência por meio dos modelos de regressão aplicados. Por outro lado, é preciso analisar esses dados de forma cautelosa, pois mudanças operacionais do programa de controle também influenciam na detecção de casos, como alterações na rotina de notificação de casos novos e saída do registro ativo por alta administrativa, após concluir o tempo previsto para tratamento no sistema de informação <sup>4,6</sup>.

Uma redução significativa na detecção de casos no Brasil e estados foi prevista a partir de 2010, com base na série histórica de 1980 a 2004 <sup>2,23</sup>. Contudo, uma queda brusca no coeficiente de detecção, se não for bem avaliada, pode vir a ser mal interpretada como uma evidência da capacidade de se controlar a hanseníase rapidamente no processo de eliminação ou após ele. Pois há que se reconhecer o risco de uma possível troca do declínio da prevalência conhecida pelo aumento da prevalência oculta <sup>6</sup>.

Quando projetada para o cenário mundial, a tendência de queda da hanseníase deve ser vista com prudência, pois as estratégias de eliminação contribuem lentamente para a redução da transmissão, sendo necessário o fortalecimento das ações de controle para além do ano de 2020, quando se espera observar uma redução importante na detecção de novos casos <sup>24</sup>.

No Brasil, foi observado o decréscimo na detecção de casos com grau 2 de incapacidade acompanhando a tendência de queda da detecção geral de casos novos. Porém, é importante destacar que a evolução dos indicadores de monitoramento da doença é heterogênea quando observada nos níveis global <sup>16</sup>, nacional, regional e local. Por isso é necessário fortalecer e intensificar a vigilância nos focos estatisticamente significantes de transmissão <sup>25</sup>.

No Estado do Tocantins, apesar da redução no registro de casos da doença, foram identificadas tendências desiguais na detecção geral por regiões de saúde. A estabilidade permanece nas regiões de Araguaína e Augustinópolis ao norte do estado e Dianópolis ao sudeste, e a detecção de casos em menores de 15 anos permanece estável para cinco das oito regiões. O comportamento epidemiológico da hanseníase observado em menores de 15 anos pode ser explicado pela persistência de focos ativos de transmissão, ou seja, aumento da cadeia de transmissão na população, como consequência de bacilos circulantes oriundos de casos multibacilares <sup>2,26</sup>.

A detecção de casos com grau 2 de incapacidade física permaneceu estável para todas as regiões do estado, mantendo o quadro epidemiológico de diagnóstico tardio. Esse cenário indica as dificuldades que o estado enfrenta para atingir a meta de redução do grau 2 de incapacidade proposta pela OMS <sup>16</sup>. No Estado do Tocantins, essa meta é impraticável até 2015, pois essa proposta contribuirá apenas para redução da quantidade de pessoas vivendo com grau 2 no nível estadual, permanecendo as demandas repressadas nas áreas de maior risco da doença <sup>25</sup>.

Esse padrão desigual da tendência dos indicadores da hanseníase pode ser reflexo de fatores como melhor cobertura das ações e serviços

de saúde em alguns municípios e regiões, enquanto outros apresentam mais dificuldades de oferecer acesso e disponibilidade de serviços de saúde<sup>12,18</sup>. Outros fatores podem ser as estreitas fronteiras geográficas, que facilitam a migração de pessoas de municípios de estados vizinhos considerados hiperendêmicos (Pará, Maranhão e Mato Grosso) para o Tocantins. Ressalte-se que importantes mudanças ocorreram no perfil epidemiológico da população no Estado do Tocantins, o mais novo do Brasil, o que propicia um crescimento demográfico marcante pelo conseqüente fluxo migratório<sup>10,12</sup>. Em suma, os processos migratórios são potencializadores para a persistência da doença em diferentes regiões<sup>27</sup>.

Um dos componentes estratégicos do plano "Brasil Sem Miséria" é eliminar a hanseníase como problema de saúde pública até 2015<sup>3</sup>. Contudo, há mais de três décadas, a poliquimioterapia foi introduzida no tratamento da hanseníase e, ainda assim, não existem evidências claras do seu impacto na transmissão da doença<sup>4,3</sup>. Apesar dos avanços nas ações de controle realizadas nos últimos 12 anos pelo Programa Estadual de Controle da Hanseníase no Estado de Tocantins, as medidas de controle precisam ser ajustadas para o alcance de indicadores mais baixos e próximos aos padrões esperados.

A interpretação dos resultados deve levar em consideração que este estudo pode apresentar limitações decorrentes da utilização de dados secundários, por possível inconsistência em relação à quantidade e à qualidade de suas informações. Além das limitações relacionadas ao preenchimento das notificações pelos profissionais de saúde, destacam-se fatores relacionados ao processamento dos dados que podem interferir na qualidade de dados no SINAN, como a inadequada digitação dos dados e as lacunas de preenchimento de variáveis provenientes dos serviços de saúde.

Para minimizar erros, lacunas e inconsistências, o banco de dados do SINAN nacional foi confrontado com os dados do banco do SINAN estadual, que foi disponibilizado pela Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins por meio da área técnica responsável, fortalecendo a base de evidências deste estudo. O banco do SINAN estadual possui uma ampla cobertura e melhor qualidade das informações. Ressalte-se que a avaliação da completude do preenchimento das informações foi boa para as variáveis preenchidas no momento do diagnóstico e razoável para as variáveis de seguimento dos casos. Apesar das limitações mencionadas, os resultados mostram consistência interna e coerência com conhecimentos existentes sobre a hanseníase. São altamente representativos, já que incluíram todas as notificações de casos de residentes no estado, mesmo quando notificados em outras unidades federativas durante um período de mais de uma década.

Em conclusão, este estudo indica que a transmissão da hanseníase ainda é persistente no Estado do Tocantins, apesar da boa cobertura dos serviços de saúde nos últimos 12 anos. Os resultados apontam que, além das ações desenvolvidas pelo programa estadual de controle da doença, são necessárias novas abordagens de pesquisa para um melhor conhecimento sobre os mecanismos de transmissão de *M. leprae*<sup>20,28</sup>, bem como reconhecer áreas de maior risco e suas potenciais fontes de infecção, e assim fornecer subsídios às ações de controle no estado. Esses achados reforçam ainda a necessidade de priorizar a atenção à hanseníase como condição crônica inserida efetivamente na rede de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, recomendam-se a revisão e fortalecimento das ações de controle dos programas estadual e municipais para que estas sejam pautadas na realidade das diferentes regiões e contextos da doença no Estado do Tocantins.

## Resumen

La lepra es hiperendémica en el estado de Tocantins, Brasil. El objetivo del estudio fue analizar las tendencias de los indicadores de la lepra en Tocantins, 2001-2012. El análisis de los datos procedentes de las enfermedades de declaración obligatoria en el Sistema de Información sobre Dolencias Notificables (SINAN) incluía nuevos casos que viven en Tocantins. Se calcularon los indicadores de la lepra y se analizaron las tendencias temporales de regresión polinómica. Hubo una significativa tendencia a la baja, la detección general ( $R^2 = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ) y el número de casos paucibacillar ( $R^2 = 0,81$ ). Fue una detección estable en < 15 años ( $R^2 = 0,48$ ;  $p > 0,05$ ), la detección de los casos con discapacidad grado 2 ( $R^2 = 0,37$ ;  $p > 0,05$ ) y la proporción de casos con grado 2 ( $R^2 = 0,49$ ;  $p > 0,05$ ). Hubo un aumento significativo en la proporción de casos con discapacidad grado 1 ( $R^2 = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ) y la proporción de casos multibacilares ( $R^2 = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ). Tocantins cuenta con regiones de alta transmisión y un diagnóstico tardío de la lepra que apunta a la expansión heterogénea de la enfermedad en el análisis temporal.

Lepra; Enfermedades Desatendidas; Enfermedades Endémicas

## Colaboradores

L. D. Monteiro, C. H. Alencar e J. Heukelbach participaram da concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. F. R. Martins-Melo, A. L. Brito e M. S. Lima colaboraram na análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação final da versão a ser publicada.

## Agradecimentos

Agradecemos o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins (SESAU-TO). À Luciana Ferreira Marques, Coordenadora de Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis da Superintendência de Vigilância e Proteção à Saúde da SESAU-TO pelo apoio, disponibilidade e concessão dos dados.

## Referências

1. World Health Organization. Global leprosy situation, 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 34:317-28.
2. Penna MLF, Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev* 2009; 80:332-44.
3. Ministério da Saúde. Brasil quer eliminar a hanseníase até 2015. <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/06/brasil-quer-eliminar-a-hanseníase-ate-2015> (acessado em 13/Mar/2014).
4. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ* 2005; 83:230-5.
5. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:464-70.
6. Penna ML, Penna GO. Trend of case detection and leprosy elimination in Brazil. *Trop Med Int Health* 2007; 12:647-50.
7. Heukelbach J, Chichava OA, Oliveira AR, Häfner K, Walther F, Alencar CHM, et al. Interruption and defaulting of multidrug therapy against leprosy: population-based study in Brazil's savannah region. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5:1031.
8. Monteiro LD, Alencar CHM, Barbosa JC, Braga KB, Castro MD, Heukelbach J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cad Saúde Pública* 2013; 29:909-20.

9. Monteiro LD, Alencar CH, Barbosa JC, Novaes CCBS, Silva RCP, Heukelbach J. Limited activity and social participation after hospital discharge from leprosy treatment in a hyperendemic area in north Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17:91-104.
10. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010. *Diário Oficial da União* 2010; 15 out.
11. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001; 4:145-52.
12. Coordenação de Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis, Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins. *Boletim Epidemiológico de Hanseníase* 2013.
13. Silva FL, da Silva APL. Evolução de novos casos de Hanseníase frente às políticas públicas adotadas na Região Amazônica: um estudo através de modelos de regressão. *Contribuciones a las Ciencias Sociales* 2011; <http://www.eumed.net/rev/cccss/15/>.
14. Cunha MD, Cavaliere FAM, Hercules FM, Duraes SMB, Oliveira MLW, Matos HJ. Os indicadores da hanseníase e as estratégias de eliminação da doença, em município endêmico do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:1187-97.
15. World Health Organization. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period: 2011-2015). New Delhi: World Health Organization; 2009.
16. Alberts CJ, Smith WCS, Meima A, Wang L, Richards JH. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull World Health Organ* 2011; 89:487-95.
17. Scheelbeek PF, Balagon MV, Orcullo FM, Maghanooy AA, Abellana J, Saunderson PR. A retrospective study of the epidemiology of leprosy in Cebu: an eleven-year profile. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2444.
18. Ministério da Saúde. Histórico de cobertura da saúde da família. [http://dab.saude.gov.br/dab/historico\\_cobertura\\_sf/historico\\_cobertura\\_sf\\_relatorio.php](http://dab.saude.gov.br/dab/historico_cobertura_sf/historico_cobertura_sf_relatorio.php) (acessado em 04/Mar/2014).
19. Penna MLF, Oliveira MLW, Carmo EH, Penna GO, Temporão JG. Influência do aumento do acesso à atenção básica no comportamento da taxa de detecção de hanseníase de 1980 a 2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41 Suppl 2:6-10.
20. Lockwood DN. Commentary: leprosy and poverty. *Int J Epidemiol* 2004; 33:269-70.
21. Kerr-Pontes LRS, Barreto ML, Evangelista CMN, Rodrigues LC, Heukelbach J, Feldmeier H. Socio-economic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *Int J Epidemiol* 2006; 35:994-1000.
22. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013. <http://atlasbrasil.org.br/2013/> (acessado em 12/Mar/2014).
23. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Hanseníase no Brasil: dados e indicadores selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
24. Meima A, Smith WCS, Van Oortmassen GJ, Richards JH, Habbema JDF. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ* 2004; 82:373-80.
25. Oliveira ML, Grossi MA, Oliveira CF, Sena SA, Daxbacher E, Penna GO. Commitment to reducing disability: the Brazilian experience. *Lepr Rev* 2010; 81:342-5.
26. Alencar CH, Ramos Jr. AN, dos Santos ES, Richter J, Heukelbach J. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Trop Med Int Health* 2012; 17:518-25.
27. Alencar CHM, Ramos Jr. AN, Sena Neto SA, Murto C, Alencar MJF, Barbosa JC, et al. Diagnóstico da hanseníase fora do município de residência: uma abordagem espacial, 2001 a 2009. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:1685-98.
28. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004; 363:1209-19.

Recebido em 19/Mai/2014

Versão final reapresentada em 21/Out/2014

Aprovado em 01/Dez/2014

*Lepr Rev* (2015) **86**, 240–250

## Physical disabilities at diagnosis of leprosy in a hyperendemic area of Brazil: trends and associated factors

LORENA DIAS MONTEIRO<sup>\*,\*\*</sup>, FRANCISCO ROGERLÂNDIO MARTINS-MELO<sup>\*,\*\*\*</sup>, ALINE LIMA BRITO<sup>\*</sup>, CARLOS HENRIQUE ALENCAR<sup>\*</sup> & JORG HEUKELBACH<sup>\*,\*\*\*\*</sup>

*\*Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil*

*\*\*Health Secretariat of Tocantins, Palmas, Brazil*

*\*\*\*Federal Institute of Education, Science and Technology of Ceará, Caucaia, Brazil*

*\*\*\*\*School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, Australia*

Accepted for publication 14 August 2015

### Summary

**Introduction:** Tocantins State in north Brazil remains endemic for leprosy, with high detection rates and occurrence of disabilities at diagnosis. We analyzed trends and identified factors associated with the occurrence of disability at diagnosis.

**Methods:** We analyzed data from the Notifiable Diseases Information System (SINAN). We included new leprosy cases resident in Tocantins, diagnosed between 2001 and 2012.

**Results:** During the study period, there were 14,532 new leprosy cases residing in Tocantins. Of these, 12,328 (84.9%) were assessed for degree of disability at diagnosis: 9,166 (74.4%) with Grade 0; 2,498 (20.3%) with Grade 1; and 664 (5.4%) with Grade 2 disability. The proportion of disability Grade 2 remained stable over time. Factors associated with Grade 2 at diagnosis included: male gender (RR = 2.24; CI: 1.89 - 2.65), age  $\geq$ 45 years (RR = 5.31; CI: 3.21 - 8.29), illiteracy (RR = 6.70; CI: 3.75 - 11.95), diagnosis made through mass campaigns (RR = 2.40; CI: 1.50 - 3.85), and residency in rural areas (RR = 1.28; CI: 1.06 - 1.5). Grade 2 disabilities at diagnosis were also more common in the presence of  $\geq$ 5 skin lesions (RR = 4.42; CI: 3.74 - 5.21), leprosy reactions (RR = 2.78; CI: 2.31 - 3.33), multibacillary disease (RR = 7.43; CI: 6.11 - 9.04), and lepromatous clinical form (RR = 16.53; CI: 12.10 - 20.60).

Correspondence to: Jorg Heukelbach, Department of Community Health, Federal University of Ceará. Rua Professor Costa Mendes, 1608; 5. andar, Rodolfo Teófilo, Fortaleza/CE. CEP: 60430-140 (e-mail: heukelbach@web.de)

**Conclusions:** The leprosy control programme should focus on socio-economically disadvantaged and difficult-to-reach population groups. Leprosy mass campaigns and other collective examinations, to be integrated with other disease control programmes, may be an effective means to reduce disability degree at diagnosis.

**Keywords:** Leprosy, Time Series Studies, Person Health with disabilities, Neglected Tropical Diseases

## Introduction

Leprosy can lead to peripheral sensory, motor and autonomic neuropathy, physical impairments and resulting permanent disabilities. Common impairments include loss of protective sensibility on eyes, hands and feet, presence of motor function loss and neurological bone disorganisation leading to visible damage to the eyes, hands and feet. Disabilities can cause considerable social, economic and psychosocial distress to leprosy patients, leading to a reduced quality of life.<sup>1,2</sup>

In 2013, there were approximately 233,000 new leprosy cases worldwide, and more than 12,000 of these presented with visible physical disabilities at the time of diagnosis.<sup>3</sup> About 0.8 million people are living in the world with a disability as a result of leprosy.<sup>4</sup>

In order to reduce the number of new leprosy cases with Grade 2 disabilities per 100,000 in the population by up to 35% between 2010 and 2015, the World Health Organization (WHO) launched the Enhanced Global Strategy for Further Reducing the disease burden due to leprosy (Plan period: 2011-2015).<sup>5</sup> Recommendations are that disability prevention actions should be performed through the early stages of the disease, i.e. at diagnosis and during treatment. Systematic data describing occurrence of disabilities at diagnosis, and associated factors are needed. Knowledge about trends of physical disabilities is also required so that public health policies can be assessed and developed to secure the prevention and comprehensive care for people affected by leprosy.

In Brazil, leprosy remains an important public health problem,<sup>3,6,7</sup> even with the control measures realized in recent decades. The country accounts for approximately 93% of cases of the Americas.<sup>3</sup> Tocantins, in the northern region of the country, is the Brazilian state with the second highest leprosy detection rate (64.3 new cases/100,000 inhabitants) in 2013, and a child detection rate of 20.8/100,000 inhabitants.<sup>8</sup> In 2012, a total of 4.6% (664) new cases in the state of Tocantins started treatment with some visible disabilities on the eyes, hands and/or feet.<sup>8,9</sup> For this study, we analyzed trends and identified factors associated with the occurrence of disability at diagnosis of leprosy in the state of Tocantins over a 12 year period.

## Methods

### STUDY AREA

The state of Tocantins, composed of 139 municipalities, is located in northern Brazil. It is the most recently created state in the country (created in 1988), forming part of the Brazilian Amazon region, with predominantly savannah vegetation. Its size is 277,622 km<sup>2</sup> with an estimated 1.4 million population in 2013.<sup>10</sup>

The state's urbanization rate was 40% in 1980 and increased steadily to 79% in 2010. The Municipal Human Development Index (IDHM) in 2010 was 0.639. Extreme poverty affected

242 *L.D. Monteiro et al.*

31.8% population in 1991, 22.3% in 2000 and decreased further to 10.2% in 2010. Major income inequality was evidenced by the Gini index: 0.63 in 1991, 0.65 in 2000 and 0.60 in 2010.<sup>10</sup>

#### STUDY POPULATION AND DESIGN

We conducted a study based on secondary data, including all cases of leprosy among residents in Tocantins, diagnosed from 2001 - 2012. Temporal trends were analyzed and factors associated with the occurrence of disabilities were identified.

#### DATA SOURCES

Leprosy is a notifiable disease in Brazil. Data were obtained from the notifiable disease information system, the National Disease Surveillance System (SINAN) of Brazil's Ministry of Health. It consists of standardised forms with sociodemographic and clinical information filled in by health professionals.<sup>11</sup> Access to the database and permission to analyze the data for scientific purposes was obtained from the General Coordination of Leprosy and Diseases in Elimination of the Ministry of Health (CGHDE-MS).

Population data were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). They are based on census data (2010) and population estimates for inter-census years (2001-2009 and 2011-2012). These data are public and are available on the domain: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popto.de>.

Data records with diagnostic errors, duplication of information, and/or entries with unknown municipality of residence were excluded.

#### INDICATORS, VARIABLES AND DATA ANALYSIS

Physical disability in leprosy is defined by the WHO in three categories: Grade 0 - absence of disability (no anesthesia) and no visible damage or deformities on eyes, hands and feet; Grade 1 - loss of protective sensibility in the eyes, hands or feet, but no visible damage or deformities; and Grade 2 - presence of deformities or visible damage to the eyes (lagophthalmos and/or ectropion, trichiasis, corneal opacity, visual acuity less than 0.1 or difficulty counting fingers at 6 meters), visible damage on hands or feet (hand with ulcerations and/or traumatic, resorption, claw, fallen hand, ulcers; feet with trophic and/or traumatic injuries, resorption, claw, foot drop, ulcers, ankle contracture).<sup>12,13</sup> In Brazil, sensibility of eyes is assessed under field conditions, and thus Grade 1 includes reduction of sensation in the eyes, which is differing from current WHO criteria, which only consider Grade 2.<sup>14</sup>

In the present study, the outcome was physical disability, expressed by different indicators:

- Number of new cases in the population detected with Grade 0 (indicating early diagnosis).
- Proportion of cases with Grade 0 of disability among all new cases evaluated after a year (indicating performance of health services);
- Number of newly diagnosed cases with Grade 1 and 2 disabilities detected in the population (indicating late diagnosis). It is expected that late diagnosis and the number of new cases will be reduced in a population where there is lower occurrence of Grade 2 disability at diagnosis.<sup>3,5,15</sup>

- Proportion of newly diagnosed cases with Grade 1 and 2 disabilities among all new cases detected during the year (indicating delay in diagnosis as an indicator of quality of case detection activities).<sup>12</sup>

In order to analyze trends, calculations were made on the basis of population estimates of the IBGE for the years of the study. The state of Tocantins was used as the geographical unit of analysis.

Time trend analysis for a period of 12 years of observation was performed using a joinpoint regression model.<sup>16</sup> The objective of this analysis was to identify a significant change in linear trend (on a log scale) during the study period.<sup>16</sup> The year of occurrence was considered as an independent variable. The dependent variables were the proportion of indicators of physical disability (Grade 0, Grade 1 and Grade 2) and the detection rates (Grade 0, Grade 1 and Grade 2 per 100-000 inhabitants).

The analysis started with the minimum number of joinpoints (e.g., 0 joinpoints, which is a straight line) and then tested for one or more joinpoints to verify significance. The maximum number of joinpoints was two. Each significant joinpoint, which indicated a change in the slope, was retained in the final model.

To describe the linear trends over time, the Annual Percent Change (APC) was calculated for each trend with a regression line fitted to the natural logarithm of the indicators. In cases where more than one slope was identified, average Annual Average Percent of Change (AAPC) was also calculated throughout the period, based on an underlying model joinpoint. The AAPC was estimated as a weighted geometric average of APCs, with weights equal to the length of each segment in the time interval.<sup>16,17</sup>

An increase in the indicators was considered when the trend was growing and the minimum value of the confidence interval was greater than zero. Conversely, a reduction was considered when there was a decline in the trend and the maximum value of the confidence interval was below zero. Stability was defined as the confidence interval included zero.

Grade 2 disability was used as the outcome for bivariate and multivariate analyses (factors associated with physical disabilities), as compared to Grade 0 disability. Sociodemographic factors for the bivariate analysis included: gender, age, years of education, area of residence and race/colour. Clinical factors included: mode of detection, number of skin lesions, number of nerve trunks affected, operational classification, clinical presentation, treatment regimen, smear results and the presence of leprosy reactions. We performed bivariate analysis using the chi squared test and calculated rate ratios (RR) with 95% confidence intervals (95% CI).

Unconditional logistic regression analysis using backward elimination was performed to calculate adjusted odds ratios for the independent association between the Grade 2 disability and explanatory variables. Variables were checked for collinearity, and respective variables were excluded. All variables with  $P < 0.2$  in the chi squared test were entered into the initial regression models. To remain in the model, a significance of  $P < 0.05$  was required. All variables that remained in the final model are presented. Confounding and interaction between variables were also investigated by stratification.

Joinpoint regression analyses were performed using the joinpoint regression programme version 4.1.0 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA). The calculation of indicators and preparation of tables and figures were made in Microsoft Excel spreadsheets.

244 L.D. Monteiro et al.

Bivariate and multivariate statistical analyses were performed using STATA version 11 software (Stata Corporation, College Station, USA).

## Results

In the period 2001–2012, there were 14,532 new leprosy cases detected in Tocantins. Of these, 12,328 (84.9%) were assessed for disability at diagnosis: 9,166 (74.4%) presented with Grade 0; 2,498 (20.3%) with Grade 1; and 664 (5.4%) with Grade 2 disability.

The detection and proportion of Grade 2 cases were stable over time (Figure 1; Table 1), whereas the proportion of cases with Grade 1 increased significantly. The detection of new cases with Grade 1 also showed a significant increase from 2001 to 2008 (10.5%), with a non-significant downward trend from 2008 to 2012 (Figure 1; Table 1).

The factors associated with the Grade 2 at diagnosis as obtained by bivariate analysis are shown in Table 2. The highest RR was detected for lepromatous and borderline clinical forms, multibacillary disease, low education, illiteracy, and age  $\geq 45$  years. Grade 2 disabilities were also more common in the presence of  $\geq 5$  skin lesions, reactive episodes, and diagnosis made through campaigns, as well as in residents of rural areas (Table 2).

The results of the logistic regression analysis are presented in Table 3. The highest independent associations with physical deformities at diagnosis were identified for age  $\geq 45$  years, illiteracy,  $\geq 2$  affected nerve trunks, and  $\geq 5$  skin lesions (Table 3).

## Discussion

This study shows a continuously high level of Grade 2 disability at the time of leprosy diagnosis, indicating considerable late diagnosis in one of Brazil's most endemic states. We identified high risk groups for late leprosy diagnosis, including advanced age, rural residence, and low education status. Poverty-related variables were clearly associated with physical deformities at diagnosis; our findings corroborate previous studies on socio-demographic and clinical factors as determinants for Grade 2 disability.<sup>18,19</sup>

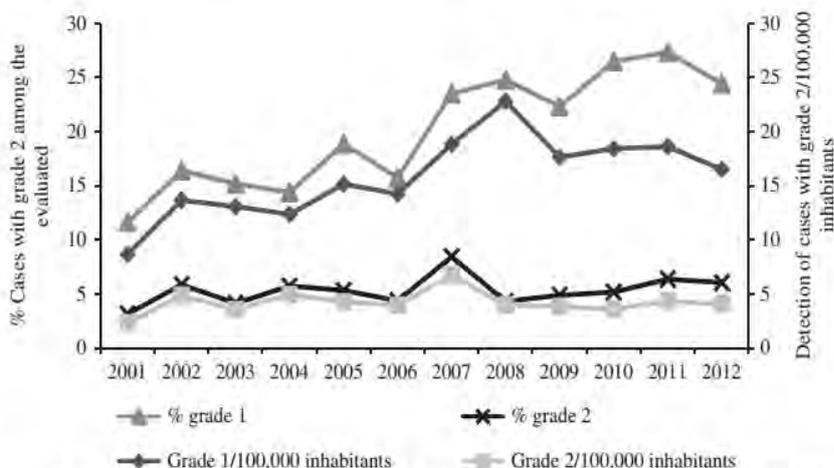


Figure 1. Trends of indicators for the degree of disability of leprosy at diagnosis, Tocantins, 2001–2012.

**Table 1.** Joinpoint regression analysis of indicators related to the degree of disability of leprosy at diagnosis. Tocantins, 2001–2012

Indicator	Annual Percentage Change (APC)			Average Annual Percentage Change (AAPC)		
	Period	APC	95% CI	Total Period	AAPC	95% CI
% Grade 0	2001–2012	-2.4*	-3.2 to -1.5	2001–2012	-2.4*	-3.2 to -1.5
% Grade 1	2001–2012	6.9*	4.3 to 9.6	2001–2012	6.9*	4.3 to 9.6
% of cases with grade 2	2001–2012	2.3	-2.6 to 7.4	2001–2012	2.3	-2.6 to 7.4
Grade 0/100,000 inhabitants	2001–2012	-3.8*	-5.8 to -1.7	2001–2012	-3.8*	-5.8 to -1.7
Grade 1/100,000 inhabitants	2001–2008	10.5*	4.8 to 16.5	2001–2012	4.7*	0.3 to -9.2
	2008–2012	-4.8	-14.4 to -5.9			
Grade 2/100,000 inhabitants	2001–2012	0.3	-4.5 to 5.4	2001–2012	0.3	-4.5 to 5.4

\* Significantly different from 0 ( $P < 0.05$ ).

CI: confidence interval.

The fact that a dearth of leprosy campaigns was associated with late diagnosis indicates the importance of performing these types of activities, especially in outreach areas. A focus should be sharpened on these high risk and socio-economically disadvantaged populations. Not surprisingly, clinical indicators, such as lepromatous disease and leprosy reactions, were associated with physical deformities.

The percentage of new cases with WHO Grade 2 disabilities at diagnosis in Tocantins continued at high levels with 6.4% in 2012, but was lower than the national average (7.6%).<sup>8</sup> Other states in Brazil presented even higher figures, most of them with considerably lower overall leprosy detection rates. These included the states of Santa Catarina (11.5%), Rio Grande do Sul (16.1%), São Paulo (10.9%), Rio de Janeiro (9.4%), Minas Gerais (10.4%) and also the Central West region with Mato Grosso do Sul (11.1%).<sup>8</sup>

This finding suggests that there are likely to be operational issues in regions where incidence figures are low and where the disease is considered eliminated as a public health problem.<sup>8</sup> The stability and smaller proportion of the Grade 2 indicator in Tocantins, a highly endemic area, is mainly the result of increased disease control activities at primary health care level, as there was improvement of leprosy control activities through early diagnosis and timely treatment.<sup>9,20</sup> Health professionals have been trained and have developed better diagnostic ability and physical examination skills.<sup>9</sup> In Tocantins health professionals are well acquainted with the signs and symptoms of leprosy, which is not the case in Brazil's regions with low endemicity.

Following decentralisation of leprosy control measures in the state, the reported cases of the disease with Grade 1 disability at diagnosis increased considerably (with peaks in the years 2008, 2010 and 2011). Some care should be given when interpreting these figures, as in 2007, the coding of disabilities on leprosy notification forms was changed, which may have caused overestimation of disabilities.

While a decrease of new cases with Grade 2 disabilities has been observed in several endemic countries, the proportion of new cases of leprosy with disabilities may vary between regions within a country.<sup>3,21,22</sup> The WHO target of reducing new cases with Grade 2 disabilities by 35% will not be achieved by 2015, due to the persistence of the disease in recent years, as evidenced in our joinpoint regression analysis.

**Table 2.** Bivariate analysis of factors associated with physical deformities (Grade 2) of leprosy at diagnosis, Tocantins, Brazil, 2001–2012

Variable	N total	Physical disability (grade 2)		Rate ratio	95% CI	P value
		N	%			
<b>Gender</b>						
Female	4,361	174	3.99	1	–	–
Male	5,469	490	8.96	2.24	1.89–2.65	<0.001
<b>Age group</b>						
< 15 years	952	20	2.10	1	–	–
15 to 45 years	5,486	265	4.83	2.29	1.46–3.60	<0.001
> 45 years	3,392	379	11.17	5.31	3.21–8.29	<0.001
<b>Years of Study*</b>						
12 or more years	556	12	2.16	1	–	–
9 to 11 years	2,012	72	3.58	1.65	0.90–3.03	0.095
5 to 8 years	2,966	161	5.43	2.51	1.40–4.48	0.001
1 to 4 years	2,671	233	8.72	4.04	2.27–7.16	<0.001
Illiterate	1,030	149	14.47	6.70	3.75–11.95	<0.001
<b>Race/colour*</b>						
White	2,051	148	7.22	1	–	–
Yellow	147	9	6.12	0.84	0.44–1.62	0.619
Indigenous	40	2	5.00	0.69	0.17–2.29	0.590
Brown	5,897	389	6.60	0.91	0.76–1.09	0.335
Black	1,516	112	7.39	1.02	0.80–1.29	0.845
<b>Area of residence*</b>						
Urban	8,086	528	6.53	1	–	–
Rural	1,343	113	8.41	1.28	1.06–1.56	0.011
<b>Detection mode*</b>						
Contact tracing	832	35	4.21	1	–	–
Collective examination (campaign)	296	30	10.14	2.40	1.50–3.85	<0.001
Spontaneous demand	6,096	404	6.63	1.12	1.12–2.20	0.007
Referral	2,561	190	7.42	1.76	1.25–2.50	0.001
<b>Number of skin lesions*</b>						
≤ 5	6,445	204	3.17	1	–	–
≥ 5	2,644	370	13.99	4.42	3.74–5.21	<0.001
<b>Number of nerve trunks affected*</b>						
≤ 1	509	75	14.73	1	–	–
≥ 2	776	259	33.38	2.26	1.79–2.85	<0.001
<b>Smear*</b>						
Negative	1,808	120	6.64	1	–	–
Positive	680	114	16.76	2.52	1.98–3.21	<0.001
<b>Operational classification</b>						
Paucibacillary	6,035	117	1.94	1	–	–
Multibacillary	3,794	547	14.42	7.43	6.11–9.04	<0.001
<b>Clinical forms*</b>						
Unspecified	3,698	46	1.24	1	–	–
Tuberculoid	2,320	84	3.62	2.91	2.03–4.15	<0.001
Borderline	2,509	309	12.32	9.82	7.23–13.33	<0.001
Lepromatous	977	201	20.57	16.53	12.10–20.60	<0.001
<b>Therapeutic regimen*</b>						
MDT/PB 6 months	5,983	115	1.92	1	–	–
MDT/MB 12 months	3,834	548	14.29	7.43	6.10–9.05	<0.001
<b>Leprosy reactions*</b>						
No	5,304	333	6.28	1	–	–
Yes	802	140	17.46	2.78	2.31–3.33	<0.001

\* Data not available for all cases.

**Table 3.** Logistic regression analysis of factors associated with physical deformities (Grade 2) of leprosy at diagnosis, Tocantins, Brazil, 2001–2012

Variable	Adjusted OR	95% CI	P value
Age > 45 years	1.64	1.20–2.25	$P = 0.002$
Illiteracy	1.98	1.31–2.98	$P = 0.001$
$\geq 5$ skin lesions	2.58	1.89–3.53	$P < 0.001$
$\geq 2$ affected nerve trunks	2.42	1.73–3.40	$P < 0.001$

OR: Odds Ratio; CI: confidence interval.

Examination of intra-domiciliary contacts of leprosy patients showed the lowest risk of late diagnosis, emphasising the importance of this measure, which is performed routinely by the leprosy control programmes in Brazil. In highly endemic areas the risk of disease is high in social contacts, and active case finding is established as an important tool for the control of leprosy endemic areas. Home visits should be routinely conducted to examine contacts in these communities so that early diagnosis, treatment, prevention of disabilities can be secured and so that the chain of transmission can be broken and stigma can be reduced.<sup>23</sup>

The diagnosis of leprosy through collective examination (such as community mass campaigns, day care services, schools, towns, prisons etc.), however, has shown increased occurrence of disabilities. This suggests a need to focus on people with limited access to health services and emphasises the importance of campaigns to find hidden and difficult-to-reach cases. The fact that people living in rural areas also showed higher occurrence of Grade 2 at diagnosis - which further indicates difficult access to health services - also emphasises the importance of leprosy campaigns in underserved areas. Similar findings have been described in another study from Brazil.<sup>18</sup> In the last 12 years there has been population coverage by Family Health Teams (ESF) in the state of Tocantins. That has achieved an average of 80% coverage,<sup>24</sup> but this service is more evident in urban areas, because of geographical barriers and difficult access in rural areas.

The outcome of mass campaigns is also affected by the diagnostic ability of health professionals to detect leprosy under field conditions. Care should be given to ensure that health personnel are adequately trained.<sup>25</sup> Responding to need, the national leprosy control programme did announce that there is a focus on populations and neglected diseases, and one of several actions is that campaigns to reach schoolchildren and their families is promoted.<sup>26</sup>

In our study, disabilities due to leprosy at diagnosis were significantly more prevalent in men than in women, similar to other recent studies.<sup>18,19,27</sup> Specific behaviour patterns, such as social, cultural and economic factors, appear to lead to a higher prevalence in men. Differing patterns of health-care seeking behaviour among men has also been found.<sup>28</sup> For example, in the Northwest of Iran, 45.7% of males lost their jobs due to adverse effects of leprosy.<sup>29</sup> Degenerative effects occur with more intensity in men because men tend to delay visiting health services. Working hours for men is one of the main factors that impede them from seeking consultation.<sup>30</sup> Several Primary Health Care Programmes in Brazil have responded to this, and have now adapted opening hours of the health centres (weekends and late evening).

248 L.D. Monteiro et al.

Similar to previous studies, our data show an association of disability with advanced age.<sup>18,31</sup> Age is directly related to the duration of the disease.<sup>18,19,32</sup> Thus, increasing age is associated with advanced disabilities given the chronic nature of the effects of leprosy.

Our data show that illiteracy was a determinant for late diagnosis in both bivariate and multivariate analyses. In addition to individual factors, unfavourable social conditions are associated with the occurrence of disabilities.<sup>29</sup> Population-based studies conducted in the state of Tocantins found that low treatment adherence, as well as late diagnosis of leprosy, was associated with poverty-related variables. There is clearly a need for an integrated approach to improve disease control for vulnerable and socio-economically disadvantaged groups, within the local health system.<sup>27,33</sup>

Nerve damage is associated with secondary disability.<sup>18,32,34</sup> In our analysis, where people presented with two or more damaged nerve trunks, secondary disability was more prevalent. During clinical assessment at leprosy diagnosis, the nerves should be palpated, because the number of affected nerve trunks can be used as a proxy indicator of present and future disabilities. This clinical assessment, however, requires skilled health professionals who are familiar with the clinical signs of leprosy. A previous cohort study has shown that the presence of affected nerves statistically increased the degree of disability.<sup>34</sup> Our results also offer evidence of the clinical importance of leprosy reactions in the development of secondary disability.<sup>19,32,34</sup>

Leprosy neuropathy increases significantly with advanced age, the presence of  $\geq 5$  skin lesions and with the number of peripheral nerves affected.<sup>18,32,34</sup> A study from Minas Gerais state (Brazil) has shown that the probability of secondary disability was considerably higher in cases with lepromatous (OR = 16.5) and borderline leprosy (OR = 12.8), if nerves were affected (OR = 8.4), in illiterate people (OR = 5.6 times), with advanced age (OR = 7.0 times) and in cases of multibacillary disease (OR = 5.7).<sup>18</sup>

Our study is subject to limitations, mainly related to the use of secondary data. To minimize errors, omissions and inconsistencies, the national Information System for Notifiable Diseases (SINAN) database was cross-checked with the state SINAN database provided by the State Health Secretariat of Tocantins. The completeness of data at the time of diagnosis was good for all variables included in our statistic analysis. The results show internal consistency and coherence with existing knowledge about the disease, and are considered highly representative, as all notifications of residents from an entire state were included during a period of 12 years.

## Conclusions

In the state of Tocantins, secondary disabilities remain an important public health problem at the time of diagnosis of leprosy. Occurrence of Grade 2 disabilities remained stable over time, indicating late diagnosis, hidden prevalence and the occurrence of clinical sequels. The Brazilian leprosy control programme, which has achieved tremendous successes in the past years, should now focus on socio-economically disadvantaged and difficult-to-reach population groups. Leprosy mass campaigns and other collective examinations, to be integrated with other disease control programmes, may be an effective means to further reduce late diagnosis in Tocantins state and throughout the country.

### Acknowledgements

We appreciate the financial support of CNPq, MS-SCTIE-DECIT and CAPES, project approved by the process 404505/2012. Special thanks to Luciana Ferreira Marques, Coordinator of Infectious and Non Infectious Diseases of the Surveillance and Protection superintendence of Health Secretariat of Tocantins, for her support, availability and allocation of the date. JH is class 1 research fellow at the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq/Brazil).

### References

- <sup>1</sup> Boku N, Lockwood DN, Balagon MV *et al.* Impacts of the diagnosis of leprosy and of visible impairments amongst people affected by leprosy in Cebu, the Philippines. *Lepr Rev*, 2010; **81**: 111–120.
- <sup>2</sup> Monteiro LD, Alencar CH, Barbosa JC *et al.* Limited activity and social participation after hospital discharge from leprosy treatment in a hyperendemic area in north Brazil. *Rev Bras Epid*, 2014; **17**: 91–104.
- <sup>3</sup> WHO. World Health Organization. 'Global leprosy situation'. Relevé épidémiologique hebdomadaire/ Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record/Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2014 5 September 2013;88 (36):389–400.
- <sup>4</sup> Rodrigues LC, Lockwood DJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*, 2011; **11**: 464–470.
- <sup>5</sup> WHO, editor. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period: 2011–2015); 2009; New Delhi (Índia).
- <sup>6</sup> Penna MLF, Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev*, 2009; **80**: 332–344.
- <sup>7</sup> Nery JS, Pereira SM, Rasella D *et al.* Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014; **8**: e3357.
- <sup>8</sup> Brasil. Situação Epidemiológica - Dados. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2014 [updated 2014; cited 18/12/2014]; Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/09/>
- <sup>9</sup> Monteiro LD *et al.* Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001–2012. *Cad Saúde Públ*, 2015; **31**: 971–980.
- <sup>10</sup> IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2014 [updated 2014; cited]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>. Accessed on: 12 march 2014.
- <sup>11</sup> BRASIL. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas Saúde Md, editor. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2007.
- <sup>12</sup> BRASIL, editor. Portaria no 3.125, de 7 de outubro de 2010, Brasília, DF, 27 mar.2010.; 2010; Brasília, DF. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro.
- <sup>13</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de prevenção de incapacidades. Third revised edition, Brasília, DF; 2008.
- <sup>14</sup> Oliveira ML, Grossi MA, Oliveira CF *et al.* Commitment to reducing disability: the Brazilian experience. *Lepr Rev*, 2010; **81**: 342–345.
- <sup>15</sup> WHO. Global leprosy situation, 2012 (additional information). Journal [serial on the Internet]. 2012 Date; 87.
- <sup>16</sup> Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*, 2000; **19**: 335–351.
- <sup>17</sup> Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R *et al.* Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med*, 2009; **28**: 3670–3682.
- <sup>18</sup> Moschioni C, Antunes CM, Grossi MA, Lambertucci JR. Risk factors for physical disability at diagnosis of 19,283 new cases of leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2010; **43**: 19–22.
- <sup>19</sup> Monteiro LD, Alencar CH, Barbosa JC *et al.* Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cad Saúde Públ*, 2013; **29**: 909–920.
- <sup>20</sup> Penna MLF, Oliveira MLW, Carmo EH *et al.* Influência do aumento do acesso à atenção básica no comportamento da taxa de detecção de hanseníase de 1980 a 2006. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008; **41**(SUP1 II): 6–10.
- <sup>21</sup> Alberts CJ, Smith WCS, Meima A *et al.* Potential effect of the World Health Organization's 2011–2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull World Health Organ*, 2011; **89**: 487–495.
- <sup>22</sup> Alencar CH, Ramos B, Jr 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**: 344–353.

250 L.D. Monteiro et al.

- <sup>23</sup> Moura ML, Dupnik KM, Sampaio GA *et al.* Active surveillance of Hansen's Disease (leprosy): importance for case finding among extra-domiciliary contacts. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013; **7**: e2093.
- <sup>24</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da saúde. Histórico de Cobertura da Saúde da Família. Brasília, DF; 2014 [updated 2014; cited]; Available from: [http://dab.saude.gov.br/dab/historico\\_cobertura\\_sf/historico\\_cobertura\\_sf\\_relatorio.php](http://dab.saude.gov.br/dab/historico_cobertura_sf/historico_cobertura_sf_relatorio.php). Accessed on: 04 march 2014.
- <sup>25</sup> SESAU (ed). *Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins. Coordenação de Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis. Boletim epidemiológico de hanseníase – 2013*, Palmas, TO: 2013.
- <sup>26</sup> Brasil. 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, editor. Brasília: 1; 2013
- <sup>27</sup> Oliveira AR, Fatores associados ao diagnóstico tardio da hanseníase em 74 municípios endêmicos do estado do Tocantins [Master's Thesis]. Fortaleza-Ceará: Universidade Federal do Ceará, 2011.
- <sup>28</sup> International Leprosy Association (ILA). Report of the International Leprosy Association Technical Forum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2002; **70**: 1–62.
- <sup>29</sup> Entezarmahdi R, Majdzadeh R, Foroushani AR *et al.* Inequality of Leprosy Disability in Iran, Clinical or Socio-Economic Inequality: An Extended Concentration Index Decomposition Approach. *Int J Prev Med*, 2014; **5**: 414–423.
- <sup>30</sup> Lana FCR, Lanza FM, Velásquez-Meléndez G *et al.* Distribuição da hanseníase segundo sexo no município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. *Hans Internat*, 2003; **28**: 131–137.
- <sup>31</sup> Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CME. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. *Rev Saúde Publ*, 2009; **43**: 267–274.
- <sup>32</sup> Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW *et al.* A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *The Lancet*, 2000; **355**(9215): 1603–1606.
- <sup>33</sup> Heukelbach J, Chichava OA, Oliveira AR *et al.* Interruption and Defaulting of Multidrug Therapy against Leprosy: Population-Based Study in Brazil's Savannah Region. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011; **5**: 1031.
- <sup>34</sup> Pimentel MIF, Nery JAC, Borges E *et al.* O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas. *An Bras Dermatol*, 2003; **78**: 561–568.

**ARTIGOS NÃO RELACIONADOS À LINHA DE PESQUISA**

Francisco Rogerlândio Martins-Melo<sup>1</sup>Mauricélia da Silveira Lima<sup>1</sup>Carlos Henrique Alencar<sup>1</sup>Alberto Novaes Ramos Jr<sup>1</sup>Francisco Herlânio Costa  
Carvalho<sup>1,II</sup>Márcia Maria Tavares Machado<sup>1</sup>Jorg Heukelbach<sup>1,III</sup>

# Tendência temporal e distribuição espacial do aborto inseguro no Brasil, 1996-2012

## Temporal trends and spatial distribution of unsafe abortion in Brazil, 1996-2012

### RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar tendências temporais e padrões de distribuição espacial do aborto inseguro no Brasil.

**MÉTODOS:** Estudo ecológico realizado com base nos registros das internações hospitalares de mulheres por abortamento no Brasil, no período de 1996-2012, obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do Ministério da Saúde. Estimou-se o número de abortos inseguros segundo local de residência, utilizando-se técnicas de estimativas indiretas. Foram calculados os indicadores: razão de aborto inseguro por 100 nascidos vivos e coeficiente de aborto inseguro por 1.000 mulheres em idade fértil. As tendências temporais foram analisadas por regressão polinomial e a distribuição espacial utilizando os municípios brasileiros como unidade de análise.

**RESULTADOS:** Foram registradas 4.007.327 internações hospitalares por abortamento no Brasil no período. Estimou-se um total de 16.905.911 abortos inseguros, com média anual de 994.465 abortos (coeficiente médio de aborto inseguro de 17,0 abortos/1.000 mulheres em idade fértil e razão de 33,2 abortos inseguros/100 nascidos vivos). O aborto inseguro apresentou tendência de declínio em nível nacional ( $R^2$ : 94,0%;  $p < 0,001$ ), com padrões desiguais entre as regiões. As regiões Nordeste ( $R^2$ : 93,0%;  $p < 0,001$ ), Sudeste ( $R^2$ : 92,0%;  $p < 0,001$ ) e Centro-Oeste ( $R^2$ : 64,0%;  $p < 0,001$ ) apresentaram tendência de declínio, enquanto a região Norte ( $R^2$ : 39,0%;  $p = 0,030$ ), tendência de aumento, e a região Sul ( $R^2$ : 22,0%;  $p = 0,340$ ), de estabilidade. A análise espacial identificou a presença de *clusters* de municípios com altos valores de abortos inseguros, localizados especialmente em estados das regiões Norte, Nordeste e Sudeste.

**CONCLUSÕES:** O aborto inseguro se mantém como problema de saúde pública no Brasil, com marcantes diferenças regionais e concentradas nas regiões socioeconomicamente menos favorecidas do País. A qualificação da atenção à saúde da mulher, em especial aos aspectos reprodutivos e de atenção aos processos pré e pós-abortamento, são estratégias necessárias e urgentes.

**DESCRITORES:** Aborto Induzido. Estatística & dados numéricos. Epidemiologia. Análise Espaço-Temporal.

<sup>I</sup> Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>II</sup> Departamento de Saúde Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>III</sup> Anton Breinl Centre for Public Health and Tropical Medicine, School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, James Cook University, Townsville, QLD, Australia

**Correspondência | Correspondence:**  
Francisco Rogerlândio Martins-Melo  
Departamento de Saúde Comunitária  
Faculdade de Medicina – UFC  
Rua Professor Costa Mendes, 1608 5º andar  
Rodolfo Teófilo  
60340-140 Fortaleza, CE, Brasil  
E-mail: rogerlândio@bol.com.br

Recebido: 4/4/2013  
Aprovado: 10/2/2014

Artigo disponível em português e inglês em:  
www.scielo.br/rsp

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To analyze temporal trends and distribution patterns of unsafe abortion in Brazil.

**METHODS:** Ecological study based on records of hospital admissions of women due to abortion in Brazil between 1996 and 2012, obtained from the Hospital Information System of the Ministry of Health. We estimated the number of unsafe abortions stratified by place of residence, using indirect estimate techniques. The following indicators were calculated: ratio of unsafe abortions/100 live births and rate of unsafe abortion/1,000 women of childbearing age. We analyzed temporal trends through polynomial regression and spatial distribution using municipalities as the unit of analysis.

**RESULTS:** In the study period, a total of 4,007,327 hospital admissions due to abortions were recorded in Brazil. We estimated a total of 16,905,911 unsafe abortions in the country, with an annual mean of 994.465 abortions (mean unsafe abortion rate: 17.0 abortions/1,000 women of childbearing age; ratio of unsafe abortions: 33.2/100 live births). Unsafe abortion presented a declining trend at national level ( $R^2$ : 94.0%,  $p < 0.001$ ), with unequal patterns between regions. There was a significant reduction of unsafe abortion in the Northeast ( $R^2$ : 93.0%,  $p < 0.001$ ), Southeast ( $R^2$ : 92.0%,  $p < 0.001$ ) and Central-West regions ( $R^2$ : 64.0%,  $p < 0.001$ ), whereas the North ( $R^2$ : 39.0%,  $p = 0.030$ ) presented an increase, and the South ( $R^2$ : 22.0%,  $p = 0.340$ ) remained stable. Spatial analysis identified the presence of clusters of municipalities with high values for unsafe abortion, located mainly in states of the North, Northeast and Southeast Regions.

**CONCLUSIONS:** Unsafe abortion remains a public health problem in Brazil, with marked regional differences, mainly concentrated in the socioeconomically disadvantaged regions of the country. Qualification of attention to women's health, especially to reproductive aspects and attention to pre- and post-abortion processes, are necessary and urgent strategies to be implemented in the country.

**DESCRIPTORS:** Abortion, Induced, statistics & numerical data. Epidemiology. Spatio-Temporal Analysis.

## INTRODUÇÃO

O aborto inseguro representa uma questão polêmica e desafiadora, que incorpora aspectos de justiça social em países de baixa e média renda,<sup>7</sup> envolvendo uma complexa rede de fatores legais, econômicos, sociais e psicológicos.<sup>7,17</sup> O aborto inseguro é definido como a interrupção de uma gravidez realizada por pessoas/profissionais sem habilidades técnicas necessárias e/ou em ambientes sem padrões sanitários adequados.<sup>8</sup> Por outro lado, o aborto considerado seguro é aquele realizado em situações previstas em lei, possibilitando às mulheres o atendimento necessário e qualificado por parte de serviços de saúde estruturados, os quais devem oferecer assistência psicossocial no momento da decisão

e garantir a qualidade da atenção à saúde necessária para o atendimento e acompanhamento do evento.<sup>17a</sup>

Abortos inseguros ocorrem principalmente em países onde as leis são restritivas ao procedimento ou naqueles onde é legal, porém, o acesso das mulheres aos serviços de saúde é dificultado.<sup>12</sup> Como consequência, o aborto inseguro é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna nesses países.<sup>1,10,b</sup> Em 2008, estimou-se que aproximadamente 22 milhões de abortos inseguros ocorreram em todo o mundo, sendo 97,0% em países emergentes.<sup>22,23</sup> Cerca de 13,0% das mortes maternas no mundo estão relacionadas ao aborto inseguro,

<sup>a</sup> World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Geneva; 2003 [citado 2013 jan 10]. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241590343.pdf>

<sup>b</sup> Singh S, Wulf D, Hussain R, Bankole A, Sedgh G. Abortion worldwide: a decade of uneven progress. New York: Guttmacher Institute; 2009 [citado 2013 jan 10]. Disponível em: <http://www.guttmacher.org/pubs/Abortion-Worldwide.pdf>

resultando em 47 mil mortes de mulheres anualmente, principalmente em países da América Latina.<sup>22,23</sup>

No Brasil, a ilegalidade do aborto inseguro torna sua real magnitude e repercussões pouco conhecidas. No País, a prática do aborto é considerada crime, sendo permitida pela lei penal em casos de violência sexual (estupro) ou risco de vida materna<sup>8,c</sup> e, mais recentemente, em casos de gravidezes de fetos anencéfalos.<sup>21</sup> Diante das dificuldades de registrar o número de abortos, as estimativas são baseadas em internações por abortamento registradas no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>17,18</sup> Estima-se que ocorram anualmente no Brasil entre 729 mil e 1,25 milhão de abortos inseguros,<sup>18</sup> onde, ao final da vida reprodutiva, calcula-se que uma em cada cinco mulheres já realizou aborto.<sup>10</sup> A curetagem pós-aborto é o segundo procedimento obstétrico mais frequente na rede pública de saúde. No País, são realizadas cerca de 240 mil internações anuais para tratamento de complicações decorrentes de abortamento no SUS, gerando custos anuais de aproximadamente 45 milhões de reais.<sup>4</sup>

Além disso, indicadores relacionados ao aborto revelam fortes desigualdades sociais e regionais. Estados das regiões Norte e Nordeste apresentam coeficientes de aborto inseguro mais elevados,<sup>18</sup> o que constitui a principal causa de mortalidade materna em algumas capitais desses estados.<sup>4</sup>

O conhecimento sobre a magnitude e tendências do aborto inseguro é necessário para monitorar o progresso em direção à melhoria da saúde materna e do acesso ao planejamento familiar. Além disso, pode contribuir para a construção de políticas públicas que promovam a discussão, prevenção e atenção integral e humanizada às mulheres em situação de abortamento.<sup>14,17</sup> Diante das dificuldades para obtenção de dados, estimativas indiretas têm representado importante ferramenta, e diferentes metodologias foram desenvolvidas e testadas.<sup>2,11,14</sup>

O objetivo do presente estudo foi analisar tendências temporais e padrões de distribuição espacial do aborto inseguro no Brasil, no período de 1996 a 2012.

## MÉTODOS

Estudo ecológico, de série temporal e análise espacial, utilizando dados secundários de internações hospitalares por abortamentos ocorridos no Brasil, no período de 1996 a 2012. A base de dados foi composta a partir do número de internações hospitalares por abortamento,

número de nascidos vivos e população de mulheres de 10 a 49 anos. Os dados foram obtidos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), do Departamento de Informática do SUS/Ministério da Saúde (DATASUS)<sup>e</sup> e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).<sup>f</sup> Os dados populacionais foram coletados dos Censos Demográficos da População Brasileira (2000 e 2010), da Contagem Populacional (1996) e das estimativas populacionais para os anos intercensitários (1997-1999, 2001-2009 e 2011-2012).<sup>f</sup> Os dados de nascidos vivos foram provenientes das declarações de nascidos vivos (DN), padronizada em todo o território nacional (dados disponíveis até 2011).<sup>g</sup> As informações sobre internações hospitalares por abortamentos foram obtidas por meio das Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) registradas entre 1996 e 2012,<sup>g</sup> segundo local de residência. Aborto e suas complicações correspondem aos códigos O00-O08 (Gravidez que termina em aborto), do Capítulo XV – Gravidez, parto e puerpério, da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).<sup>h</sup>

O número de internações hospitalares por abortamento (NIH) subsidiou a construção das estimativas de aborto inseguro (NAI) por ano e local de residência. Para isso, utilizou-se a metodologia do Instituto Alan Guttmacher<sup>2</sup> baseada na seguinte fórmula:

$$NAI = (5) * (1,125) * (0,75) NIH$$

Essa metodologia estima o cálculo de abortos inseguros, considerando: 20,0% de hospitalizações em consequência de complicações do aborto (uma internação para cada cinco abortos); parâmetro de 12,5% como estimativa de sub-registro (internações realizados fora do SUS); e o desconto de 25,0% de abortos por causas espontâneas.<sup>17,18</sup> Foram calculados os indicadores: coeficiente de aborto inseguro por 1.000 mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), medida que descreve o nível de abortos inseguros em uma população feminina em idade reprodutiva, e razão de aborto inseguro por 100 nascidos vivos (2000-2011), que indica a probabilidade de uma gravidez terminar em aborto inseguro em vez de um nascimento vivo.<sup>23</sup>

A análise dos dados foi realizada em duas etapas. Na primeira, foram analisadas as tendências temporais dos indicadores de aborto inseguro utilizando como unidade de conceito as cinco regiões geográficas (Norte, Nordeste,

<sup>c</sup> Decreto-lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código penal. *Diário Oficial União*. 31 dez 1940:2391.

<sup>d</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Atenção humanizada ao abortamento: norma técnica. Brasília (DF); 2005.

<sup>e</sup> Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS. DATASUS. Brasília (DF): 2013 [citado 2013 out 15]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>

<sup>f</sup> Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População Residente. 2013 [citado 2013 dez 15]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhtn.exe?ibge/cnv/popuf.def>

<sup>g</sup> World Health Organization. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): 10<sup>th</sup> rev. Geneva; 2007 [citado 10 jan 2013]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Centro-Oeste, Sul e Sudeste) e as 27 unidades federativas. A análise das tendências temporais foi realizada utilizando modelos de regressão polinomial,<sup>15</sup> com o objetivo de identificar a curva que melhor se ajustava aos dados, de modo a descrever a relação entre a variável dependente Y (indicador de aborto inseguro) e a variável independente X (ano de estudo). Para evitar a autocorrelação entre os termos da equação de regressão, foi utilizado o artifício de centralizar a variável ano, transformando-a em ano calendário menos o ponto médio da série histórica. Foram testados os modelos de primeira ordem (linear simples) ( $Y = \beta_0 + \beta_1 X$ ), segunda ordem ( $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$ ), terceira ordem ( $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$ ), onde  $\beta_0$  é o coeficiente médio do período e  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$  representam o incremento médio anual. A escolha do melhor modelo foi baseada na melhor função de acordo com o diagrama de dispersão, melhor ajuste pela análise dos resíduos, maior significância estatística e maior coeficiente de determinação ( $R^2$ ). Em casos de modelos estatisticamente semelhantes, optou-se pelo mais simples. As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando os modelos apresentaram valor de  $p < 0,05$ .

Na segunda etapa, os padrões de distribuição espacial do aborto inseguro no Brasil foram analisados utilizando os municípios de residência (5.565; divisão territorial de 2010) como unidade de análise. Métodos de análise espacial e técnicas de geoprocessamento foram utilizados para avaliar a distribuição geográfica e a dependência espacial dos indicadores de aborto inseguro no Brasil.

Duas estratégias foram utilizadas como base para a construção de mapas temáticos. Para corrigir as flutuações aleatórias e proporcionar maior estabilidade dos coeficientes de aborto inseguro, sobretudo em municípios com populações pequenas, os coeficientes médios foram estimados em três subperíodos (1996-2000, 2001-2006 e 2007-2012) e período total (1996-2012). Os coeficientes de aborto inseguro foram novamente estimados (coeficientes suavizados) por meio do método Bayesiano Empírico Local.<sup>5</sup>

A presença de dependência espacial global foi analisada com base no Índice Global de Moran I sobre os coeficientes brutos.<sup>6</sup> A autocorrelação local (*Local Index of Spatial Association* – LISA) foi avaliada pelo Índice Local de Moran.<sup>3</sup> Para identificar as áreas críticas ou de transição, utilizou-se o diagrama de espalhamento de Moran, com base no Índice Local de Moran.<sup>3</sup> Para a representação espacial do diagrama de espalhamento de Moran, foi utilizado o Moran Map, que considera o mapeamento apenas dos municípios com diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Utilizou-se o programa SPSS versão 15.0 na elaboração dos modelos de regressão polinomial e dos gráficos de dispersão. Os softwares ArcGIS versão 9.3 (*Environmental Systems Research Institute, ESRI, Redlands, CA*) e

TerraView versão 4.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, INPE) foram utilizados para processamento, análise e apresentação de dados cartográficos, cálculo dos indicadores de autocorrelação espacial e construção dos mapas temáticos.

Por tratar-se de estudo ecológico com dados secundários acessíveis ao público e sem identificação dos indivíduos, houve dispensa da submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS

Foram registradas 4.007.327 internações hospitalares por abortamentos no SIH/SUS entre 1996 e 2012, com média anual de 235.725 internações. Estimaram-se 16.905.911 abortos inseguros no Brasil, com média anual de 994.465 (IC95% 961.767;1.027.163).

Internações por abortamento, estimativas de abortos inseguros e indicadores de aborto inseguro por regiões e unidades federativas estão representados na Tabela 1. O coeficiente médio anual de aborto inseguro foi de 17,0 abortos/1.000 mulheres em idade fértil, enquanto a razão de abortos inseguros foi de 33,2 abortos/100 nascidos vivos. A maior proporção de casos de internações hospitalares e de abortos inseguros foi registrada na região Sudeste (39,2%), sobretudo no estado de São Paulo (19,0%). A região Nordeste apresentou os valores mais elevados dos indicadores de aborto inseguro (coeficiente: 21,6 abortos/1.000 mulheres em idade fértil; razão: 39,7 abortos/100 nascidos vivos). A maioria dos estados das regiões Norte (6/7) e Nordeste (6/9), além do Distrito Federal e do Rio de Janeiro, apresentaram coeficientes de aborto inseguro superiores à média nacional, enquanto a maioria dos estados das regiões Nordeste (6/9) e Sudeste (3/4), além de Amapá, Acre e Distrito Federal, apresentaram valores da razão de abortos inseguros superiores aos do País (Tabela 1). O estado do Amapá apresentou o maior coeficiente de aborto inseguro (35,9 abortos/1.000 mulheres em idade fértil) e o estado da Bahia, a maior razão de abortos inseguros por nascidos vivos (53,6 abortos/100 nascidos vivos) (Tabela 1).

As tendências dos indicadores de aborto inseguro, agrupados por regiões e unidades federativas, são apresentadas nas Tabelas 2 e 3. O coeficiente de aborto inseguro apresentou tendência de declínio significativo e constante no País ( $R^2: 94,0\%$ ;  $p < 0,001$ ) (modelo linear), com padrões distintos entre as regiões e unidades federativas. Semelhante ao padrão nacional observado, as regiões Nordeste ( $R^2: 93,0\%$ ;  $p < 0,001$ ), Sudeste ( $R^2: 92,0\%$ ;  $p < 0,001$ ) e Centro-Oeste ( $R^2: 64,0\%$ ;  $p < 0,001$ ) apresentaram tendência de declínio significativo e constante no período (modelo linear). A maior queda foi observada na região Nordeste, com uma redução anual de 0,63 abortos/1.000 mulheres em idade fértil. Em contraste, a região Norte ( $R^2: 39,0\%$ ;  $p = 0,030$ ) apresentou tendência de

**Tabela 1.** Distribuição das internações por abortamento, estimativa de abortos inseguros e indicadores de aborto inseguro segundo regiões e unidade federativa. Brasil, 1996-2012.

Região/Unidades Federativas	Nº internações por abortamentos (em milhares)	Estimativa de abortos inseguros <sup>a</sup> (em milhares)	Percentual de abortos inseguros (%)	Média anual de abortos inseguros (em milhares)	Coefficiente de aborto inseguro (por 1.000 MIF) <sup>b</sup>	Razão aborto inseguro (por 100 NV) <sup>c</sup>
Região Norte	364.431	1.537.443	90.438	9,1	20,2	30,3
Rondônia	29.877	126.044	7.414	0,7	15,4	26,0
Acre	24.894	105.022	6.178	0,6	32,0	38,6
Amazonas	85.000	358.594	21.094	2,1	21,4	30,9
Roraima	12.465	52.587	3.093	0,3	26,5	31,5
Pará	158.559	668.921	39.348	4,0	18,6	29,1
Amapá	25.916	109.333	6.431	0,6	35,9	43,8
Tocantins	27.720	116.944	6.879	0,7	17,4	26,1
Região Nordeste	1.404.084	5.923.479	348.440	35,0	21,6	39,7
Maranhão	111.535	470.538	27.679	2,8	14,7	24,6
Piauí	80.699	340.449	20.026	2,0	20,9	39,7
Ceará	224.350	946.477	55.675	5,6	22,1	41,4
Rio Grande do Norte	51.097	215.565	12.680	1,3	13,4	24,0
Paraíba	59.830	252.408	14.848	1,5	13,1	25,0
Pernambuco	227.464	959.614	56.448	5,7	20,9	37,7
Alagoas	87.386	368.660	21.686	2,2	22,7	35,9
Sergipe	79.525	335.496	19.735	2,0	31,6	52,9
Bahia	482.198	2.034.273	119.663	12,0	27,1	53,6
Região Sudeste	1.571.665	6.630.462	390.027	39,2	15,5	33,0
Minas Gerais	388.272	1.638.023	96.354	9,7	15,8	36,6
Espírito Santo	73.141	308.564	18.151	1,8	16,5	33,5
Rio de Janeiro	350.053	1.476.786	86.870	8,7	17,6	37,3
São Paulo	760.199	3.207.090	188.652	19,0	14,4	29,8
Região Sul	381.912	1.611.191	94.776	9,5	11,1	23,0
Paraná	149.830	632.095	37.182	3,7	11,3	22,3
Santa Catarina	103.578	436.970	25.704	2,6	13,7	28,9
Rio Grande do Sul	128.504	542.126	31.890	3,2	9,4	20,3
Região Centro-Oeste	263.207	1.110.405	65.318	6,6	15,4	28,8
Mato Grosso do Sul	47.231	199.256	11.721	1,2	16,2	28,8
Mato Grosso	42.966	181.263	10.663	1,1	12,0	21,4
Goiás	90.981	383.826	22.578	2,3	12,4	24,5
Distrito Federal	82.029	346.060	20.356	2,0	25,1	45,1
Brasil	4.007.327	16.905.911	994.465	100,0	17,0	33,2

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS); Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

MIF: Mulheres em idade fértil; NV: Nascidos vivos

<sup>a</sup>  $N_{AI} = (5) (1.125) (0.75) N_{IH}$ , em que  $N_{AI}$ : número de abortos inseguros;  $N_{IH}$ : número de internações hospitalares por abortamento.

<sup>b</sup>  $C_{AI} = N_{AI} / N_{MIF} 1000$ , em que  $C_{AI}$ : coeficiente de aborto inseguro;  $N_{MIF}$ : número de mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) (1996-2012).

<sup>c</sup>  $R_{AI} = N_{AI} / N_{NV} 100$ , em que  $R_{AI}$ : razão de abortos inseguros por nascidos vivos;  $N_{NV}$ : número de nascidos vivos (1996-2011).

aumento significativo e não constante (modelo de segunda ordem), enquanto a região Sul ( $R^2$ : 22,0%;  $p = 0,340$ ) apresentou tendência de estabilidade (Tabela 2). A maioria das unidades federativas (16/27) apresentou tendência

de declínio do coeficiente de aborto inseguro no período. Os estados de Amazonas, Amapá, Tocantins, Maranhão, Paraíba e Rio Grande do Sul apresentaram tendências de aumento significativo no período (Tabela 2).

Diferente do padrão de declínio observado com o coeficiente de aborto inseguro, a razão de aborto inseguro/nascidos vivos apresentou tendência de estabilidade em nível nacional ( $R^2$ : 46,0%;  $p = 0,052$ ). As regiões Norte ( $R^2$ : 60,0%;  $p < 0,001$ ), Sul ( $R^2$ : 78,0%;  $p < 0,001$ ) e Centro-Oeste ( $R^2$ : 23,0%;  $p = 0,006$ ) apresentaram tendências de aumento significativo e constante no período (modelo linear). As regiões Nordeste ( $R^2$ : 57,0%;  $p = 0,001$ ) e Sudeste ( $R^2$ : 25,0%;  $p = 0,047$ ) apresentaram tendência de declínio significativo e constante desse indicador (modelo linear) (Tabela 3). Mais de 40,0% das

unidades federativas (12/27) apresentaram tendência de aumento no período. Os estados de Rondônia, Amazonas, Roraima, Amapá, Tocantins, Paraíba, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso e Goiás apresentaram tendência de aumento constante (modelo linear) (Tabela 3).

No período, 99,9% (5.560/5.565) dos municípios registraram pelo menos um caso de internação hospitalar por abortamento. A distribuição dos coeficientes médios de aborto inseguro entre os municípios variou de zero a 124,5 abortos/1.000 mulheres em idade fértil, enquanto os coeficientes suavizados variaram de 0,4 a 122,3. As

**Tabela 2.** Análise das tendências dos coeficientes médios de aborto inseguro segundo regiões e unidades federativas. Brasil, 1996-2012.

Região/Unidades Federativas	Modelo <sup>a</sup>	R <sup>2b</sup>	Valor p	Tendência
Região Norte	$Y = 21,139 + 0,66x - 0,044x^2$	0,393	0,03	Crescente, não constante
Rondônia	$Y = 15,363 - 0,079x + 0,011x^2 + 0,003x^3$	0,061	0,838	Estável
Acre	$Y = 31,433 - 0,538x$	0,328	0,016	Decrescente e constante
Amazonas	$Y = 25,043 + 0,416x - 0,165x^2$	0,710	< 0,001	Crescente, não constante
Roraima	$Y = 22,496 + 1,035x + 0,148x^2$	0,135	0,362	Estável
Pará	$Y = 18,533 - 0,276x$	0,728	< 0,001	Decrescente e constante
Amapá	$Y = 34,636 + 1,122x$	0,335	0,015	Crescente e constante
Tocantins	$Y = 17,140 + 0,454x$	0,380	0,008	Crescente e constante
Região Nordeste	$Y = 21,747 - 0,631x$	0,930	< 0,001	Decrescente e constante
Maranhão	$Y = 14,529 + 0,248x$	0,443	0,004	Crescente e constante
Piauí	$Y = 21,160 - 0,609x$	0,863	< 0,001	Decrescente e constante
Ceará	$Y = 22,342 - 0,778x$	0,873	< 0,001	Decrescente e constante
Rio Grande do Norte	$Y = 12,267 - 0,550x + 0,048x^2 + 0,009x^3$	0,368	0,103	Estável
Paraíba	$Y = 12,835 + 0,630x$	0,686	< 0,001	Crescente e constante
Pernambuco	$Y = 21,073 - 0,724x$	0,927	< 0,001	Decrescente e constante
Alagoas	$Y = 22,931 - 0,741x$	0,747	< 0,001	Decrescente e constante
Sergipe	$Y = 32,287 - 1,513x$	0,956	< 0,001	Decrescente e constante
Bahia	$Y = 27,321 - 1,113x$	0,921	< 0,001	Decrescente e constante
Região Sudeste	$Y = 15,817 - 0,431x$	0,921	< 0,001	Decrescente e constante
Minas Gerais	$Y = 16,105 - 0,457x$	0,881	< 0,001	Decrescente e constante
Espírito Santo	$Y = 17,110 - 0,760x$	0,911	< 0,001	Decrescente e constante
Rio de Janeiro	$Y = 17,938 - 0,609x$	0,768	< 0,001	Decrescente e constante
São Paulo	$Y = 14,770 - 0,323x$	0,894	< 0,001	Decrescente e constante
Região Sul	$Y = 11,358 - 0,122x - 0,005x^2 + 0,003x^3$	0,220	0,340	Estável
Paraná	$Y = 11,461 - 0,110x$	0,268	0,033	Decrescente e constante
Santa Catarina	$Y = 13,991 - 0,355x$	0,698	< 0,001	Decrescente e constante
Rio Grande do Sul	$Y = 9,569 + 0,354x$	0,508	0,001	Crescente e constante
Região Centro-Oeste	$Y = 15,542 - 0,274x$	0,637	< 0,001	Decrescente e constante
Mato Grosso do Sul	$Y = 16,412 - 0,521x$	0,866	< 0,001	Decrescente e constante
Mato Grosso	$Y = 11,682 + 0,077x + 0,016x^2 - 0,003x^3$	0,215	0,352	Estável
Goiás	$Y = 13,647 - 0,117x - 0,047x^2$	0,683	< 0,001	Decrescente, não constante
Distrito Federal	$Y = 25,275 - 0,662x$	0,534	0,001	Decrescente e constante
Brasil	$Y = 17,221 - 0,396x$	0,942	< 0,001	Decrescente e constante

<sup>a</sup> Modelo:  $y$  = coeficiente de aborto inseguro (por 1.000 MIF);  $x$  = ano do aborto - ano médio do período estudado (2004).

<sup>b</sup> R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação.

Figuras 1 e 2 apresentam os mapas da distribuição espacial dos coeficientes médios de aborto inseguro bruto e ajustado pelo método Bayesiano Empírico Local, respectivamente. De uma forma geral, ambos os mapas apresentam municípios e/ou agrupamentos de municípios com elevados coeficientes de aborto (> 20 abortos inseguros/1.000 mulheres em idade fértil) em quase todas as unidades federativas, localizados principalmente nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste (Figuras 1 e 2). As regiões Nordeste e Norte concentram a maior parte desses municípios, abrangendo importantes áreas com elevados coeficientes em todos

os estados (Figuras 1 e 2). Além disso, encontraram-se importantes agrupamentos de municípios com elevados coeficientes na região oeste de Mato Grosso do Sul, sul de Mato Grosso, leste de Goiás, Distrito Federal e norte de Minas Gerais (Figuras 1 e 2).

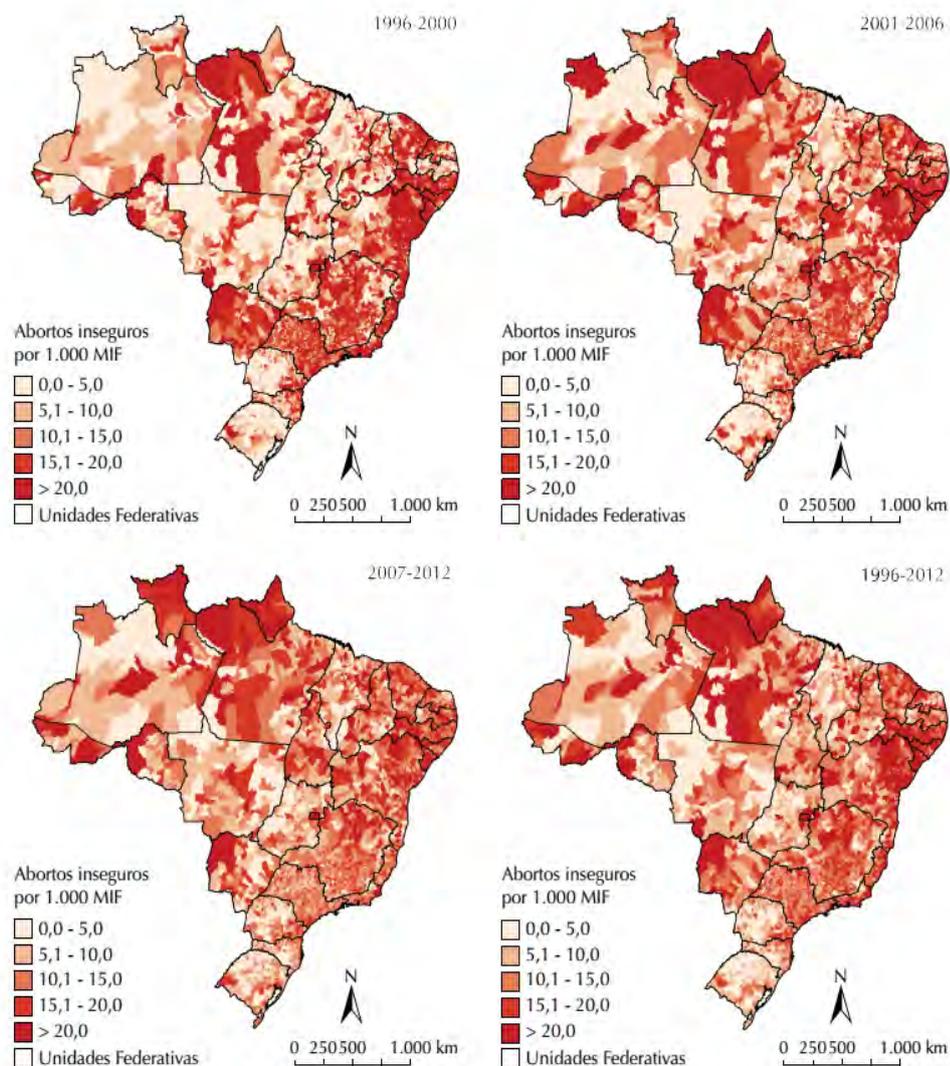
O Índice Global de Moran para os subperíodos e período total apresentaram valores positivos (variando de 0,18 a 0,28) e significativos ( $p < 0,01$ ), indicando autocorrelação espacial global com padrões semelhantes no Brasil. A Figura 3 apresenta os *clusters* dos municípios, identificados segundo os índices Locais de Moran para os coeficientes de abortos inseguros e visualizados pelo

**Tabela 3.** Análise das tendências da razão de abortos inseguros segundo regiões e unidades federativas. Brasil, 1996-2011.

Região/Unidades Federativas	Modelo <sup>a</sup>	R <sup>2b</sup>	Valor p	Tendência
Região Norte	Y = 30,106 + 0,554x	0,60	< 0,001	Crescente e constante
Rondônia	Y = 26,405 + 0,992x	0,602	< 0,001	Crescente e constante
Acre	Y = 38,152 + 0,900x + 0,021x <sup>2</sup> - 0,023x <sup>3</sup>	0,150	0,568	Estável
Amazonas	Y = 30,299 + 1,066x	0,486	0,003	Crescente e constante
Roraima	Y = 31,435 + 2,385x	0,288	0,032	Crescente e constante
Pará	Y = 29,306 - 0,307x	0,380	0,011	Decrescente e constante
Amapá	Y = 43,603 + 2,947x	0,725	< 0,001	Crescente e constante
Tocantins	Y = 26,281 + 1,315x	0,634	< 0,001	Crescente e constante
Região Nordeste	Y = 39,775 - 0,623x	0,572	0,001	Decrescente e constante
Maranhão	Y = 22,347 - 0,073x + 0,122x <sup>2</sup>	0,436	0,024	Decrescente, não constante
Piauí	Y = 40,617 - 1,337x	0,533	0,001	Decrescente e constante
Ceará	Y = 41,403 - 0,573x	0,428	0,006	Decrescente e constante
Rio Grande do Norte	Y = 22,033 - 0,594x + 0,097x <sup>2</sup> + 0,027x <sup>3</sup>	0,474	0,046	Decrescente, não constante
Paraíba	Y = 24,841 + 1,296x	0,627	< 0,001	Crescente e constante
Pernambuco	Y = 37,614 - 0,407x	0,418	0,007	Decrescente e constante
Alagoas	Y = 38,496 - 0,090x - 0,122x <sup>2</sup>	0,383	0,043	Decrescente, não constante
Sergipe	Y = 52,718 - 0,730x	0,361	0,014	Decrescente e constante
Bahia	Y = 53,733 - 1,574x	0,641	< 0,001	Decrescente e constante
Região Sudeste	Y = 32,943 - 0,210x	0,254	0,047	Decrescente e constante
Minas Gerais	Y = 37,378 - 1,079x	0,424	0,006	Decrescente e constante
Espírito Santo	Y = 33,396 - 0,692x	0,798	< 0,001	Decrescente e constante
Rio de Janeiro	Y = 41,354 - 0,282x - 0,194x <sup>2</sup>	0,744	< 0,001	Decrescente, não constante
São Paulo	Y = 31,884 + 0,072x - 0,093x <sup>2</sup>	0,677	0,001	Crescente, não constante
Região Sul	Y = 23,314 + 0,695x	0,781	< 0,001	Crescente e constante
Paraná	Y = 22,495 + 0,380x	0,557	< 0,001	Crescente e constante
Santa Catarina	Y = 28,592 + 0,027x + 0,015x <sup>2</sup> + 0,001x <sup>3</sup>	0,106	0,705	Estável
Rio Grande do Sul	Y = 21,104 + 1,357x	0,744	< 0,001	Crescente e constante
Região Centro-Oeste	Y = 28,815 + 0,268x	0,231	0,006	Crescente e constante
Mato Grosso do Sul	Y = 28,851 - 0,367x	0,392	0,009	Decrescente e constante
Mato Grosso	Y = 21,365 + 0,404x	0,631	< 0,001	Crescente e constante
Goiás	Y = 24,685 + 0,487x	0,377	0,011	Crescente e constante
Distrito Federal	Y = 50,223 + 0,273x - 0,241x <sup>2</sup>	0,798	< 0,001	Crescente, não constante
Brasil	Y = 33,606 + 0,290x - 0,019x <sup>2</sup> - 0,011x <sup>3</sup>	0,462	0,052	Estável

<sup>a</sup> Modelo: y = razão de aborto inseguro (por 100 nascidos vivos); x = ano do aborto - ano médio do período estudado (2003,5).

<sup>b</sup> R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação.



MIF: mulheres em idade fértil

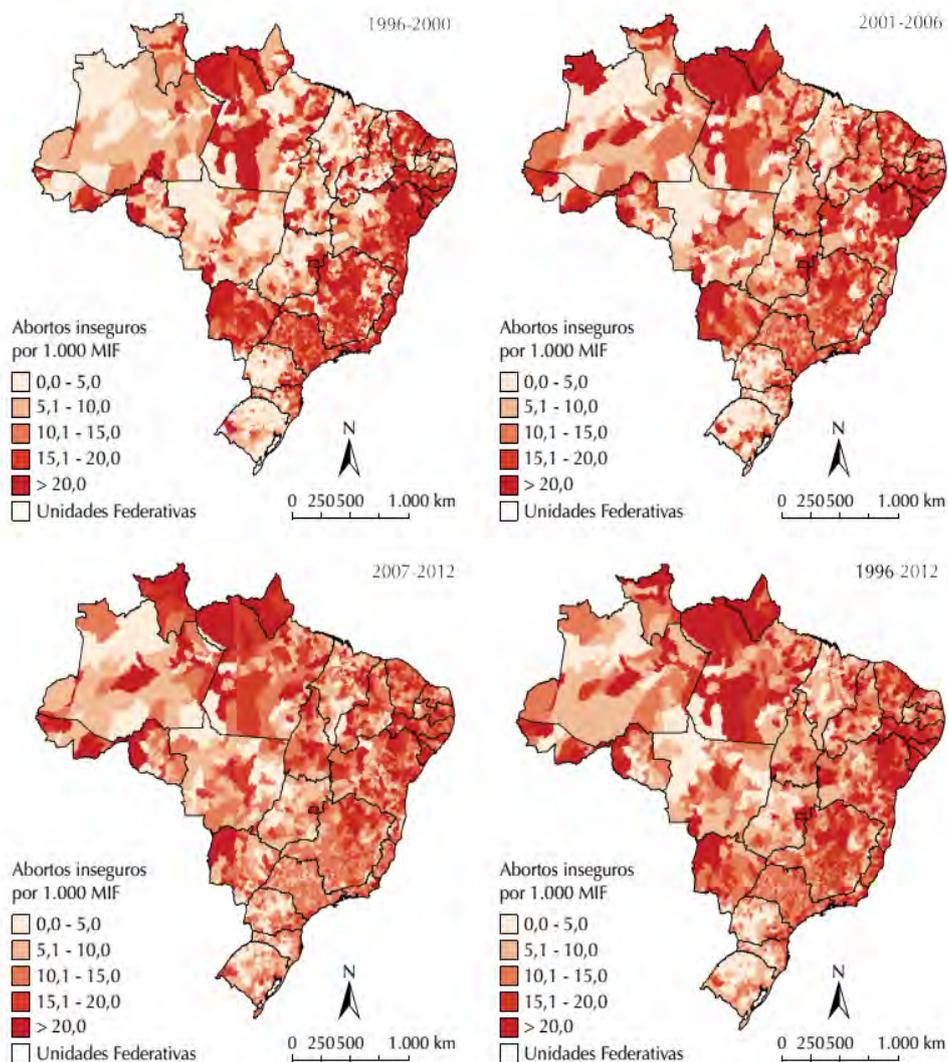
**Figura 1.** Distribuição espacial dos coeficientes de aborto inseguro por 1.000 mulheres em idade fértil, por municípios de residência. Brasil, 1996-2012.

Moran Map. Nesse período, foram identificados *clusters* de municípios com altos coeficientes (alto/alto) localizados desde o norte e o leste de São Paulo, estendendo-se até o norte do Ceará e o leste do Piauí. Um importante *cluster* concêntrico abrangeu municípios no sul, leste e nordeste da Bahia, englobando a maioria dos municípios dos estados de Alagoas, Sergipe e Pernambuco e margeando o sul dos estados da Paraíba e Ceará. Na região Norte, outras quatro áreas com altos valores desse indicador foram identificadas, destacando-se o *cluster* que abrange quase todo o estado do Acre e o noroeste do Pará (Figura 3). *Clusters* de municípios com baixos valores

(baixo/baixo) foram localizados abrangendo quase toda a região Sul, grande parte da região Centro-Oeste e estado do Maranhão, bem como em áreas isoladas nos estados das regiões Norte, Nordeste e Sudeste (Figura 3).

## DISCUSSÃO

O presente estudo de base populacional nacional fornece uma visão abrangente do aborto inseguro e dimensiona sua magnitude como problema de saúde pública no Brasil. Embora o aborto inseguro apresente tendência nacional de declínio, há padrões diferenciados



MIF: mulheres em idade fértil

**Figura 2.** Distribuição espacial dos coeficientes de aborto inseguro por 1.000 mulheres em idade fértil após suavização pelo método Bayesiano empírico local, por municípios de residência. Brasil, 1996-2012.

entre as regiões. O aborto inseguro possui ampla distribuição geográfica no País, com registros em quase todos os municípios. Identificou-se ainda a existência de *clusters* de municípios com altos valores de abortos inseguros, especialmente em estados das regiões Norte, Nordeste e Sudeste.

Uma rede de alta complexidade de fatores determinantes e condicionantes, incluindo aspectos sociais, culturais, religiosos, morais e legais, inibe as mulheres

de declararem seus abortamentos, comprometendo a existência de informações mais precisas, dificultando a sua real magnitude.<sup>b</sup> A situação da ilegalidade na qual o aborto é realizado no Brasil afeta a confiabilidade das estatísticas que subsidiariam potencialmente a implementação de políticas públicas mais precisas para as diferentes realidades regionais e faixas etárias.<sup>18,h</sup>

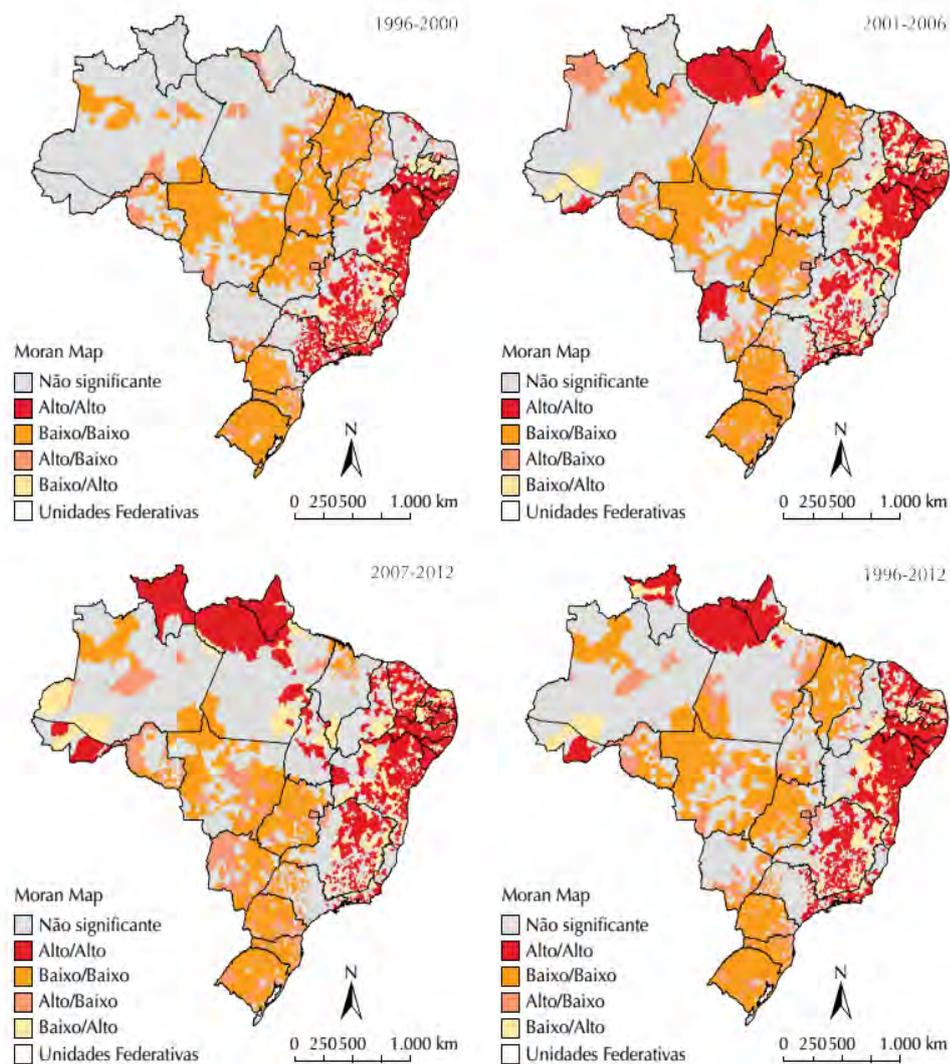
Apesar da ilegalidade do aborto induzido no Brasil, assim como em outros países com leis restritivas,<sup>1,22,23,a,b</sup>

<sup>b</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Atenção humanizada ao abortamento: norma técnica. Brasília (DF); 2011.

foi verificado elevado número de internações hospitalares por abortamento. A criminalização do aborto não impede que as mulheres interrompam uma gestação indesejada ou não planejada, apenas as expõe a práticas indiscriminadas, inseguras, desumanizadas e com elevado risco de morte, gerando altos custos econômicos, políticos e sociais.<sup>9,20</sup>

Observou-se marcante heterogeneidade da estimativa do aborto inseguro entre as regiões brasileiras e, dentro destas, com as unidades federativas. As regiões Norte e Nordeste apresentaram os maiores valores dos indicadores analisados. A distribuição dos indicadores segundo unidade federativa é consistente com as regiões com elevados indicadores, principalmente nas regiões Norte e Nordeste.<sup>18</sup> O

coeficiente de aborto inseguro apresentou declínio em nível nacional e na maioria das regiões (Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste), enquanto na região Norte houve tendência de aumento. O número estimado de abortos inseguros foi equivalente a 33,2% do total de nascidos vivos no período. Esse indicador apresentou tendência de estabilidade em nível nacional e de aumento nas regiões Norte, Sul e Centro-Oeste. O padrão observado sugere que, apesar do declínio de aborto inseguro em relação à população de mulheres em idade reprodutiva na maioria das regiões e unidades federativas, em algumas dessas áreas geográficas há um aumento do número de gravidezes que terminam em abortos em vez de nascidos vivos.<sup>18</sup>



**Figura 3.** Moran Maps dos coeficientes de aborto inseguro nos municípios de residência. Brasil, 1996-2012.

A redução no número de abortos inseguros pode ser explicada pela melhoria do acesso a métodos contraceptivos modernos e eficazes, declínio da taxa de fecundidade, aumento do aborto medicamentoso (misoprostol) e ampliação da jurisprudência em casos de abortos legais previstos por lei.<sup>12,18,h</sup> Atualmente, mulheres que sofrem violência sexual já podem recorrer a serviços públicos de saúde para realizar a interrupção da gestação de forma assistida e segura.<sup>17</sup> As diferenças regionais podem ser atribuídas, em parte, ao maior acesso e adesão aos métodos contraceptivos nas regiões/unidades federativas com os menores indicadores de abortos inseguros.<sup>18</sup> Ressalta-se ainda o efeito do possível aumento do uso do misoprostol na indução do aborto, reduzindo a frequência de complicações e, conseqüentemente, resultando em menor número de internações, o que poderia explicar em parte a redução no período estudado.<sup>18</sup> A Pesquisa Nacional do Aborto no Brasil, realizada em 2010, constatou que o uso do misoprostol foi o método de escolha mais citado por parte das mulheres para a prática de indução de abortamento.<sup>10</sup> O misoprostol diminui a frequência de complicações causadas pelo uso de métodos relacionados a altos índices de infecção, como introdução de corpos estranhos e utilização de outras técnicas invasivas para a indução do abortamento.<sup>19</sup> No entanto, são necessários estudos adicionais que avaliem o impacto do uso do misoprostol na indução e incidência do aborto no Brasil.<sup>10,18</sup> As taxas mais elevadas de fecundidade podem tornar a população feminina mais vulnerável aos riscos de um aborto inseguro.<sup>18</sup> Embora a taxa de fecundidade tenha diminuído em todas as regiões brasileiras entre 2000 e 2010, ainda há expressivas desigualdades regionais, com maiores níveis de fecundidade nas regiões Norte e Nordeste.<sup>18</sup>

É inegável que houve melhorias no acesso ao planejamento familiar, sobretudo devido à expansão da Política Nacional de Planejamento Familiar, bem como da disponibilização quantitativa de alguns métodos anticoncepcionais eficazes distribuídos gratuitamente pelo SUS.<sup>1</sup> No entanto, houve pouca mudança na diversidade de opções para contracepção utilizada por mulheres com menor nível socioeconômico.<sup>21</sup> Em 2006, os principais métodos usados pela população com maior vulnerabilidade social e econômica eram a esterilização feminina e o anticoncepcional oral.<sup>1</sup> Os resultados do presente estudo sugerem que ainda há lacunas importantes na prestação de serviços de saúde reprodutiva e que são necessários maiores esforços para melhorar o acesso e a adesão ao uso de contraceptivos.<sup>18</sup>

Neste estudo, foram verificados padrões espaciais de coeficientes entre os municípios, identificando-se *clusters* de municípios com altos coeficientes de aborto inseguro em estados das regiões Norte, Nordeste e Sudeste. As análises revelaram padrão de extrema concentração de municípios com altos coeficientes de aborto inseguro

em faixa geográfica que vai do norte de São Paulo ao norte do Ceará, além da presença de *clusters* em áreas da região Norte. Esses achados reiteram as desigualdades regionais marcantes para a ocorrência do aborto inseguro no Brasil, apresentando peso maior em municípios com precárias condições socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde.<sup>17,18</sup>

O aborto realizado em condições inseguras se figura entre as principais causas de mortalidade materna no Brasil<sup>16</sup> e é causa importante de discriminação e violência institucional contra mulheres nos serviços de saúde. Violência representada pelo retardo do atendimento, pela falta de acesso facilitado e com qualidade da atenção ou pela discriminação explícita com atitudes negativas, preconceituosas e de julgamento,<sup>4</sup> além da negligência de ações de prevenção da recorrência de abortos.<sup>h</sup>

Apesar de o Brasil ser signatário em acordos internacionais, o impacto do aborto inseguro sobre a morbimortalidade materna compromete o alcance de metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) e a não garantia, em sua totalidade, dos direitos reprodutivos e sexuais das mulheres.<sup>h</sup> O enfrentamento desse problema perpassa por questões profundas de justiça social, ética, legislação civil e cidadania.<sup>17</sup> Independentemente da questão legal que engloba o aborto, ressalta-se a relevância da garantia de acesso e assistência qualificada à saúde materna.<sup>12,21</sup> As estratégias para prevenção do abortamento inseguro e, conseqüentemente, de suas mortes envolvem ações integradas em todos os níveis de prevenção da rede de serviços de saúde: redução da gestação indesejada, assistência à saúde de qualidade ao abortamento, reconhecimento e manejo adequado das complicações e planejamento familiar pré e pós-aborto.<sup>12</sup>

A necessidade de atenção oportuna é imperiosa, dada a dificuldade das mulheres em reconhecer sinais de possíveis complicações aliada a fatores que podem retardar a busca de cuidados. Na perspectiva da integralidade do atendimento, os profissionais de saúde devem oferecer não apenas atenção imediata individualizada às mulheres em situação de abortamento, mas também disponibilizar alternativas contraceptivas, evitando o recurso a abortos repetidos, e envolver a família, sobretudo, os parceiros.<sup>h</sup> Para mulheres com abortamentos espontâneos e que desejem nova gestação, deve ser garantido atendimento adequado às suas necessidades. A qualidade da atenção almejada inclui aspectos relativos à sua humanização, estimulando os profissionais de saúde, independentemente dos seus preceitos morais e religiosos, a apresentar postura ética, garantindo o respeito aos direitos humanos das mulheres.<sup>h</sup>

Políticas públicas somente serão efetivas quando pautadas em maior conhecimento sobre a cadeia de causalidade do aborto inseguro, o que pode ser alcançado a

<sup>1</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PNDS 2006: Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher. Brasília (DF); 2008.

partir de um maior número de estudos com metodologia específica. Há a necessidade de realização de estudos com técnicas diretas de estimação para determinação da real magnitude do aborto inseguro.<sup>17</sup> Além disso, há clara necessidade de ampliação de esforços para o desenvolvimento de pesquisas para analisar melhor o real impacto do aborto inseguro sobre as mulheres, famílias e o setor saúde.<sup>14</sup>

Este estudo tem algumas limitações que devem ser levadas em consideração na interpretação dos resultados. A técnica de estimativa indireta aplicada depende da qualidade dos dados de internações hospitalares.<sup>14,17,18</sup> A utilização de dados secundários pode apresentar inconsistência na quantidade e qualidade das informações.<sup>19</sup> Foram utilizados dados oriundos do SIH que registra os procedimentos realizados em unidades hospitalares vinculadas ao SUS, não sendo consideradas as internações por aborto realizadas em unidades hospitalares sem vínculo com o SUS.<sup>17,18</sup> Além disso, esse sistema de informação pode não detectar inconsistências na classificação da causa de internação registrada, i.e., falhas na codificação da causa de internação podem interferir nos resultados, exigindo cautela na interpretação. Devido ao estigma associado ao procedimento e à ilegalidade do aborto, pode ter havido subnotificação no registro

da ocorrência do aborto por parte das mulheres e prestadores de serviços de saúde, mesmo quando eles estão diretamente envolvidos no atendimento.<sup>13</sup> Métodos indiretos para estimar a magnitude do aborto inseguro por meio de dados secundários são aproximados e baseados em suposições assumidas para realização do cálculo.<sup>13</sup> Empregou-se método desenvolvido em 1994<sup>2</sup> e previamente utilizado em estudos de larga escala no Brasil.<sup>17,18</sup> Essa técnica assume que 20,0% dos abortos resultaram em internações registradas pelo SUS.<sup>2,18</sup> No entanto, esse parâmetro pode não ser válido, principalmente pelas variações regionais e temporais da razão de internações por abortos, bem como pelo aumento da utilização do misoprostol e diminuição da taxa de fecundidade ocorrida nos últimos anos. Apesar dessas limitações, fornecem-se estimativas aproximadas que contribuem para o conhecimento, mesmo que ainda insuficiente, da distribuição do aborto inseguro no Brasil.

Conclui-se que o aborto inseguro, apesar do declínio em nível nacional, ainda representa importante problema de saúde pública e um evento negligenciado no Brasil. São necessárias ampliação do acesso à atenção, qualificação e humanização da assistência às mulheres em situação de abortamento, incluindo serviços de aconselhamento contraceptivos pós-aborto.

## REFERÊNCIAS

1. Áhman E, Shah IH. New estimates and trends regarding unsafe abortion mortality. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115(2):121-6. DOI:10.1016/j.ijgo.2011.05.027
2. Alan Guttmacher Institute. *Clandestine abortion: a Latin American reality*. New York: Alan Guttmacher Institute; 1994.
3. Anselin L. Local indicators of spatial association-LISA. *Geogr Anal*. 1995;27(2):93-115. DOI:10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x
4. Aquino EML, Menezes G, Barreto-de-Araújo TV, Alves MT, Alves SV, Almeida MCC, et al. Qualidade da atenção ao aborto no Sistema Único de Saúde do Nordeste brasileiro: o que dizem as mulheres. *Cienc Saude Coletiva*. 2012;17(7):1765-76. DOI:10.1590/S1413-81232012000700015
5. Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E. Maps of epidemiological rates: a Bayesian approach. *Cad Saude Publica*. 1998;14(4):713-23. DOI:10.1590/S0102-311X1998000400013
6. Cliff AD, Ord JK. *Spatial processes: models & applications*. London: Pion; 1981.
7. Cook RBB, Tathala M. *Saúde reprodutiva e direitos humanos: integrando medicina, ética e direito*. Rio de Janeiro: Cepia; 2004.
8. Diniz D. Quem autoriza o aborto seletivo no Brasil? Médicos, promotores e juízes em cena, Brasil. *Physis*. 2003;13(2):13-34. DOI:10.1590/S0103-73312003000200003
9. Diniz D. Aborto e a saúde pública no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(9):1992-3. DOI:10.1590/S0102-311X2007000900001
10. Diniz D, Medeiros M. Aborto no Brasil: uma pesquisa domiciliar com técnica de urna. *Cienc Saude Coletiva*. 2010;15 Suppl 1:959-66. DOI:10.1590/S1413-81232010000700002
11. Diniz D, Corrêa M, Squinca F, Braga KS. Aborto: 20 anos de pesquisas no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(4):939-42. DOI:10.1590/S0102-311X2009000400025
12. Faúndes A. Strategies for the prevention of unsafe abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119(Suppl 1):68-71. DOI:10.1016/j.ijgo.2012.03.021
13. García SG, Tatum C, Becker D, Swanson KA, Lockwood K, Ellertson C. Policy implications of a national public opinion survey on abortion in Mexico. *Reprod Health Matters*. 2004;12(24 Suppl):65-74. DOI:10.1016/S0968-8080(04)24003-4
14. Juarez F, Singh S, Garcia SG, Olavarrieta CD. Estimates of induced abortion in Mexico: what's changed between 1990 and 2006? *Int Fam Plan Perspect*. 2008;34(4):158-68. DOI:10.1363/3415808
15. Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 4th ed. Boston; Duxbury Press; 2007.

16. Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(4):449-60. DOI:10.1590/S1415-790X2004000400008
17. Mello FMB, Sousa JL, Figueroa JN. Magnitude do aborto inseguro em Pernambuco, Brasil, 1996 a 2006. *Cad Saude Publica.* 2011;27(1):87-93. DOI:10.1590/S0102-311X2011000100009
18. Monteiro MFC, Adesse L. Estimativas de aborto induzido no Brasil e Grandes Regiões (1992-2005). *Rev Saude Sex Reprod* [periódico na Internet]. 2006[citado 2012 dez 10];26. Disponível em: [http://www.abep.nepo.unicamp.br/encontro2006/docspdf/ABEP2006\\_252.pdf](http://www.abep.nepo.unicamp.br/encontro2006/docspdf/ABEP2006_252.pdf)
19. Nader, PRA, Blandino, VRP, Maciel, ELN. Características de abortamentos atendidos em uma maternidade pública do Município da Serra - ES. *Rev Bras. Epidemiol.* 2007;10(4):615-24. DOI:10.1590/S1415-790X2007000400019
20. Olinto MTA, Moreira-Filho DC. Fatores de risco e preditores para o aborto induzido: estudo de base populacional. *Cad Saude Publica.* 2006;22(2):365-75. DOI:10.1590/S0102-311X2006000200014
21. Pacagnella RC. Novamente a questão do aborto no Brasil: ventos de mudança? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(1):1-4. DOI:10.1590/S0100-72032013000100001
22. Shah I, Áhman E. Unsafe abortion in 2008: global and regional levels and trends. *Reprod Health Matters.* 2010;18(36):90-101. DOI:10.1016/S0968-8080(10)36537-2
23. World Health Organization. Unsafe Abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008. 6th ed. Geneva; 2011 [citado 2013 Jan 10]. Disponível em: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe\\_abortion/9789241501118/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241501118/en/index.html)

---

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

---

## DESTAQUES

Os resultados deste artigo mostram que o aborto inseguro é um importante problema de saúde pública, caracterizado como evento negligenciado no País que, apesar de seu declínio no período estudado, apresenta importantes diferenças regionais, estando mais concentrado em regiões socioeconomicamente mais pobres.

A magnitude e a relevância social do problema indicam a necessidade de construir estratégias de enfrentamento.

O contexto de desigualdades indica a necessidade de fortalecer as ações de saúde nas áreas de maior risco, oferecendo alternativas seguras.

É urgente que o sistema de saúde amplie o acesso, qualifique a atenção e humanize as ações de saúde da mulher, em especial nos aspectos reprodutivos e na atenção pré e pós-abortamento.

Prof<sup>ª</sup>. Rita de Cássia Barradas Barata  
 Editora Científica

## Modalidade de educação a distância na formação profissional em saúde da família: relato de experiência

Distance education in vocational training in family health: experience report

*La modalidad de educación a distancia en la formación profesional en salud familiar: relato de experiencia*

Francisco Rogerlândio Martins-Melo. Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE, Brasil. rogerlandio@bol.com.br (Autor correspondente)  
 Mauricélia da Silveira Lima. Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE, Brasil. mauricelia\_lima@yahoo.com.br  
 Alberto Novaes Ramos Júnior. Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE, Brasil. novaes@ufc.br  
 Jorg Heukelbach. Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE, Brasil. heukelbach@web.de  
 Márcia Oliveira Coelho Campo. Prefeitura Municipal de Fortaleza. Fortaleza, CE, Brasil. oc.marcia@gmail.com

### Resumo

O presente estudo relata a experiência de um aluno/profissional na realização do curso de Especialização em Saúde da Família da Universidade Federal do Ceará, oferecido por meio da estratégia de educação a distância. O curso teve como público-alvo médicos, enfermeiros e cirurgiões-dentistas inseridos na Estratégia Saúde da Família nos municípios do estado do Ceará. Foi utilizado o ambiente virtual de aprendizagem Moodle, um sistema de ensino-aprendizagem *on-line* em que diversas ferramentas de comunicação estavam integradas em uma página da *internet*, na qual se acessavam as disciplinas ofertadas e se interagiu com um professor/tutor. Os pressupostos pedagógicos do curso foram baseados na educação contextualizada descentralizada, na aprendizagem colaborativa, significativa e problematizadora, além da articulação entre teoria-prática e ensino-serviço. A incorporação da educação a distância aos processos de formação/capacitação de profissionais na atenção primária aqui realizada se constitui em exemplo e incentivo para outras iniciativas de formação/qualificação de profissionais com atuação em outras áreas do Sistema Único de Saúde no Brasil.

### Palavras-chave:

Programa Saúde da Família  
 Educação a Distância  
 Atenção Primária à Saúde  
 Saúde Pública

### Abstract

The present study reports the experience of a student/professional undertaking a Distance e-learning (DeL) specialization course in Family Health at the Federal University of Ceará, Brazil. The target group consisted of physicians, nurses and dentists of the primary health care teams in the Family Health Strategy of the municipalities of Ceará state. The Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment (Moodle) was used. This is an online teaching and learning system with various communication tools integrated in a web page, where the disciplines offered are accessed and interaction with a teacher/tutor occurs. The pedagogical assumptions of the course were based on contextually decentralized education and collaborative problematizing learning processes articulated through theory-practice and teaching-health service demands. The incorporation of DeL into the vocational training processes of primary health care professionals constitutes an example, as well as an encouragement, to other vocational and training initiatives for professional qualification throughout the Brazilian Unified Health System.

### Keywords:

Family Health Program  
 Education, Distance  
 Primary Health Care  
 Public Health

### Resumen

Este estudio presenta la experiencia que un alumno/profesional tuvo del Curso de Especialización en Salud Familiar, ofrecido por la Universidad Federal do Ceará a través del sistema de Educación a Distancia (EaD). Acudieron a este curso médicos, enfermeros y dentistas incluidos en el Estrategia de Salud Familiar en los municipios del Estado de Ceará. Se utilizó el entorno virtual de aprendizaje Moodle, un sistema de enseñanza-aprendizaje *on line* en el que diversas herramientas de comunicación se integraron en una página web, desde donde se accedía a las asignaturas ofrecidas y se interactuaba con un profesor/tutor. Los presupuestos pedagógicos del curso se basaron en una educación contextualizada y descentralizada, en un aprendizaje colaborativo, significativo y problematizador, además de en la articulación entre teoría-práctica y enseñanza-servicio. La incorporación de la EaD a los procesos de formación/capacitación de los profesionales de atención primaria, se constituye en un ejemplo e incentivo para otras iniciativas de formación/qualificación de los profesionales que trabajan en otras áreas del Sistema Único de Salud en Brasil.

### Palabras clave:

Programa de Salud Familiar  
 Educación a Distancia  
 Atención Primaria de Salud  
 Salud Pública

### Fonte de financiamento:

declararam não haver.

### Parâcer CEP:

devido a natureza deste estudo não foi necessária a aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

### Conflito de interesses:

declararam não haver.  
 Recebido em: 21/06/2012  
 Aprovado em: 24/05/2013

**Come citar:** Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Júnior AN, Heukelbach J, Campo MOC. Modalidade de educação a distância na formação profissional em saúde da família: relato de experiência. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2014;9(30):89-95. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc9\(30\)89](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc9(30)89)

## Introdução

O Programa Saúde da Família (PSF), operacionalizado no Brasil em 1994, apresenta-se como estratégia para reorientação do modelo assistencial de saúde mediante a implantação de equipes multiprofissionais em Unidades de Saúde da Família (USF), tendo como base os princípios que norteiam o Sistema Único de Saúde (SUS) e como foco o trabalho com famílias e comunidades.<sup>1-4</sup> Atualmente, o PSF é definido como Estratégia Saúde da Família (ESF), visto que o termo programa designa uma atividade com início, desenvolvimento e finalização.<sup>4</sup>

A ESF surge como uma proposta formalizada de identificação com o trabalho de equipe, redefinindo o modo de atuação de diversos profissionais de saúde. Para garantir a integralidade no atendimento, esse novo modelo de atenção à saúde requer uma atuação multidisciplinar. As equipes de trabalhadores na ESF são compostas, minimamente, por um profissional médico, um enfermeiro, um auxiliar/técnico de enfermagem e quatro a seis agentes comunitários de saúde, que trabalham com definição de território de abrangência, adscrição de clientela, cadastramento e acompanhamento da população residente na área.<sup>4</sup> A equipe pode ser ampliada com a participação de um cirurgião-dentista, um auxiliar de consultório dentário e um técnico de higiene dental.<sup>4,5</sup>

Como processo organizativo, pretende-se que a ESF constitua a porta de entrada para o sistema local e o primeiro nível reorganizador de atenção à saúde, o que supõe a integração à rede de serviços mais complexos. Recomenda-se que cada equipe seja responsável pelo acompanhamento de um número definido de pessoas (entre 2.400 a 4.000), localizadas em uma área geográfica delimitada.<sup>4</sup> As equipes atuam com ações de promoção da saúde, prevenção, recuperação, reabilitação de doenças e agravos mais frequentes e na manutenção da saúde dessa comunidade.<sup>4,6</sup>

A ESF teve uma grande expansão na última década (2000-2010), passando de 3.000 para 32.000 equipes em atividade.<sup>7</sup> Apesar de alcançar uma cobertura em cerca de 95% dos municípios brasileiros e 50% da população, menos de 5% dos profissionais têm formação especializada em saúde da família, diminuindo a efetividade da estratégia.<sup>7</sup> Na busca de contribuir para o enfrentamento dessa deficiência e qualificar o desempenho da estratégia, surgiu a proposta do Ministério da Saúde de promover a especialização em Saúde da Família em larga escala, por meio da Universidade Aberta do SUS (UnA-SUS).<sup>7,8</sup>

Sua proposta é capacitar profissionais graduados em cursos da área da saúde que já atuem ou que desejem atuar na ESF, promovendo o aprimoramento da gestão e da organização dos serviços de Atenção Primária à Saúde (APS), a qualificação da prática clínica, a institucionalização da avaliação e do monitoramento em saúde, a cidadania e a participação social.<sup>7,8</sup> Essa proposta remete à conveniência da utilização de novas tecnologias de informação e comunicação que embasam a Educação a Distância (EaD).<sup>7</sup>

A EaD vem sendo compreendida como importante estratégia para a qualificação de profissionais no Brasil.<sup>9,10</sup> A necessidade de construção de um novo perfil de trabalhadores para fazer frente aos desafios da saúde no Brasil,<sup>11</sup> juntamente com a necessidade da formação e capacitação de grande contingente de profissionais em saúde da família nos mais distantes recantos do país, coloca a EaD como estratégia frente ao desafio de integração de novos modelos pedagógicos que contribuam com propostas transformadoras da realidade, mediante a adoção de novos paradigmas sobre o conhecimento e a aprendizagem.<sup>9</sup> Entende-se que o fortalecimento do SUS, mediante melhorias e mudanças nas práticas de saúde, está relacionado com transformações na formação e qualificação de seus trabalhadores.<sup>9</sup>

Com o propósito de promover a democratização do processo de ensino-aprendizagem aos trabalhadores da ESF dispersos no estado do Ceará, a incorporação da modalidade de EaD pode ser vislumbrada como uma decisão técnica e política implicada com o desafio de constituir indivíduos e coletividade ética e politicamente engajados com a construção do SUS.<sup>12</sup> No estado do Ceará, o curso de especialização em Saúde da Família se integra ao Núcleo de Tecnologias e Educação a Distância (NUTEDS) da Universidade Federal do Ceará (UFC), mediante parceria com o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Gestão do Trabalho e Educação em Saúde, integrando o Sistema UnA-SUS. Essa parceria busca atender às necessidades de formação e educação permanente dos trabalhadores do SUS, médicos, cirurgiões-dentistas e enfermeiros, vinculados a ESF dos diversos municípios do estado.<sup>8</sup>

O presente artigo tem como objetivo descrever a experiência pessoal de realização do Curso de Especialização em Saúde da Família (CESF), na modalidade de EaD, ressaltando a aplicabilidade dos conhecimentos mediados pelo curso como ferramenta para a capacitação de práticas profissionais a serem desenvolvidas no contexto da ESF.

## Contextualização e descrição

Trata-se de um relato de experiência, desenvolvido por meio da realização do CESH da UFC, segundo perspectiva do aluno/profissional, no período de abril de 2010 a julho de 2011. O curso teve como público-alvo médicos, enfermeiros e cirurgiões-dentistas inseridos na ESF nos municípios do estado do Ceará.

O CESH é uma iniciativa do Ministério da Saúde que constituiu, em 2008, a UnA-SUS. Trata-se de programa que estabelece condições para o funcionamento de rede colaborativa de instituições acadêmicas, serviços de saúde e gestão do SUS, para atender às necessidades de formação e educação permanente no âmbito da Saúde Coletiva e da APS nos municípios brasileiros. O convênio foi firmado entre essas instituições para construir um complexo formador de profissionais em saúde com conhecimentos, habilidades e atitudes necessários para a atuação competente na APS dentro da rede do SUS no estado do Ceará.<sup>8</sup>

O curso foi oferecido por meio de EaD, modalidade semipresencial (combinação de atividades virtuais com atividades presenciais), permitindo aos alunos o investimento na formação profissional, sem afastamento da cidade-domicílio e dos serviços nos quais atuavam.<sup>8</sup>

Foi utilizado o Ambiente Virtual de Aprendizagem (AVA) Moodle, com conteúdos seguindo o padrão *Sharable Content Object Reference Model* (SCORM), possibilitando a permuta entre as diversas universidades brasileiras envolvidas no projeto da UnA-SUS. Os pressupostos pedagógicos do curso foram baseados na educação contextualizada descentralizada, na aprendizagem colaborativa, significativa e problematizadora. Além disso, o curso baseou-se na articulação entre teoria-prática e ensino-serviço.<sup>8</sup> O aluno/profissional inter-relacionava os conhecimentos teóricos mediados pelo curso com experiências práticas vivenciadas na USF em que estava inserido. O acompanhamento dos alunos foi realizado por tutores a distância e orientadores acadêmicos virtuais/presenciais sediados na UFC.<sup>8</sup>

O AVA Moodle é um completo sistema de ensino-aprendizagem *on-line* no qual diversas ferramentas de comunicação estão integradas em uma página da *internet*,<sup>13</sup> pela qual os alunos podem acessar as disciplinas ofertadas pelo CESH e interagir com um professor/tutor experiente na área selecionada, que os acompanha durante todo o processo de desenvolvimento da aprendizagem. Ao longo do curso, o aluno acessava o material didático e complementar no horário mais conveniente, participava de fóruns de discussão sobre temas pertinentes ao objeto do curso, trocava mensagens com o mediador de aprendizagem (tutor/professor) e registrava suas produções ou atividades. O aluno/profissional produzia as atividades referentes à sua monografia e desenvolvia produções textuais, participava de *chats* e fóruns coletivos de acordo com temas escolhidos no curso. Além disso, havia encontros presenciais, que no início do curso eram mensais e após seis meses de curso passaram a ser a cada dois meses.

O CESH foi constituído por disciplinas que integralizaram 24 créditos, totalizando 384 horas, cursadas em um período mínimo de 18 e máximo de 24 meses. A matriz curricular do curso foi composta por disciplinas (carga horária: 75% EaD e 25% presencial) apresentadas sob a forma de módulos, que compunham as Unidades Didáticas, conforme apresentado a seguir:<sup>8</sup>

- Unidade Didática I compreendeu quatro módulos/disciplinas obrigatórios: Educação a Distância; Processo de Trabalho em Saúde; Modelo Assistencial e Atenção Primária à Saúde; e Planejamento e Avaliação de Ações de Saúde. Esses módulos/disciplinas obrigatórios oferecem os conteúdos estruturantes do modelo assistencial da APS e foram cursados por todos os alunos/profissionais, constituindo a base do curso;
- Unidade Didática II compreendeu três módulos/disciplinas obrigatórios (Tecnologias para Abordagem do Indivíduo, da Família e da Comunidade – Práticas Pedagógicas em Atenção Básica à Saúde; Saúde Ambiental, Acidentes Naturais, Artificiais e os Riscos para a Saúde da Família; e Atenção Básica de Saúde no Contexto da Saúde Bucal), que foram cursados por todos. Além desses módulos, podia-se optar por quatro outras disciplinas, de acordo com a escolha do aluno/profissional em um universo de oito disciplinas (Saúde da Criança e do Adolescente; Saúde da Mulher no Ciclo Vital; Atenção Básica à Saúde da Família Diante das Endemias e Epidemias Locais: um Enfoque Estatístico; Saúde Mental e Violência; Atenção Básica em Saúde do Adulto, Trabalhador, Portador de Deficiência e Idoso; Realidade Sócio-Político-Econômica e Cultural Brasileira, Regional e Local; Interdisciplinaridade, Bioética e Abordagem Integral dos Problemas de Saúde; e Participação Social e Promoção da Saúde).<sup>8</sup>

A avaliação e o monitoramento dos alunos/profissionais foram conduzidos ao longo do curso, perpassando todas as fases de seu desenvolvimento. Na avaliação dos alunos durante os módulos/disciplinas do curso, foram utilizadas notas. Cada

aluno obteve uma nota, sendo consideradas, prioritariamente, as atividades obrigatórias. A avaliação nas disciplinas tinha caráter formativo, a qual considerava todo o processo de construção do conhecimento, desde as atividades de aprendizagem individuais e em grupo, até o momento presencial. Para efeito avaliativo, consideravam-se, ainda, os seguintes indicadores: domínio de conteúdo, cumprimento das tarefas, participação nos *chats*/fóruns de discussão, pontualidade no cumprimento das tarefas e assiduidade, sendo computada a partir do cumprimento das atividades propostas e do mapeamento do ambiente de aprendizagem.

O processo de avaliação de cada disciplina foi constituído também de avaliação do professor/tutor, material didático e autoavaliação por parte do aluno. A autoavaliação foi realizada com base em um instrumento estruturado disponível no AVA, no qual o aluno registrava aspectos positivos e negativos com relação ao material didático, à concepção metodológica e ao desenvolvimento das atividades. O aluno registrava também a sua opinião em relação à contribuição da disciplina para a vida pessoal e profissional, além de listar os aspectos facilitadores e limitadores vivenciados durante o processo e, finalmente, apresentava sugestões para novas experiências.

Durante o curso, entre as várias atividades propostas, o aluno sistematizava o conhecimento adquirido ao final de cada disciplina mediante a produção de portfólio<sup>14</sup> (documento com o registro individual de habilitações e/ou experiências) que foi avaliado pelo professor/tutor. Ao final do curso, os portfólios das disciplinas cursadas foram apresentados no formato de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), submetido a uma comissão avaliadora que julgava quanto à aprovação ou não para a obtenção do título de especialista em Saúde da Família. Os portfólios construídos durante a formação em Saúde da Família, além das atividades de avaliação e do trabalho de conclusão do curso, consistiram na coleção de todo trabalho relacionado ao alcance dos objetivos que se pretendeu atingir, almejando práticas de ensino-aprendizagem, de produção de conhecimento e novas orientações ou práticas profissionais a serem desenvolvidas na APS. Sua composição foi feita a partir das atividades das disciplinas, das considerações pessoais, dos relatos de aprendizagem e das reflexões mediadas pelos fóruns de discussão. Foram também utilizadas informações referentes a experiências pessoais vivenciadas em USF e de fontes secundárias (base de dados de Sistemas de Informações em Saúde).

## Discussão

O presente estudo apresenta um relato de experiência de realização de curso de especialização em Saúde da Família na modalidade a distância. O curso buscou permitir aos alunos/profissionais a apropriação de novas ferramentas tecnopedagógicas como instrumentos na sua prática diária e na construção coletiva de conhecimentos. A experiência de realização do CESF significou, principalmente, a possibilidade de qualificação/capacitação de profissionais da ESF, atualização e inovação ao programa de pós-graduação, por meio de articulação entre ensino/serviço.

O CESF proporcionou ao aluno/profissional um contexto de diálogo, interatividade e comunicação intergrupal. Os professores/tutores estabeleceram o desafio de realizar uma relação dialógica com os alunos/profissionais, por meio de acompanhamento e dinâmica de ensino que lhes dessem a certeza de que não estavam sozinhos e de que o processo ensino-aprendizagem fosse algo verdadeiramente compartilhado. Eles utilizaram estratégias que possibilitassem aos alunos/profissionais buscarem seu conhecimento pautado na experiência, ou seja, buscando a interatividade com a realidade apresentada. O uso desse tipo de abordagem educacional, ao fazer com que os alunos/profissionais conheçam ativamente a sua realidade e a discutam com suas equipes e/ou com os colegas, pode proporcionar a reflexão sobre o processo de trabalho e a mobilização de esforços para melhorá-lo e entender tanto os problemas enfrentados como as suas possíveis soluções.<sup>15,16</sup>

O curso estimulou a troca de experiências entre os alunos/profissionais e o serviço, possibilitando uma reflexão sobre a prática e a conquista das competências necessárias à sua formação, buscando soluções para problemas comuns no processo de formação em saúde, na perspectiva de criar espaços para aproximação e/ou integração entre ensino-serviço. A utilização da EaD como tecnologia educacional, propicia que o aluno seja o principal responsável pelo seu processo de ensino-aprendizagem objetivando uma formação profissional crítico-reflexiva para atuar na ESF.<sup>9</sup> O respeito e o resgate dos saberes prévios dos sujeitos constituem um dos princípios pedagógicos utilizados, assim como a utilização dos processos de trabalhos reais vivenciados pelos alunos/profissionais.<sup>15</sup>

Em relação aos recursos tecnológicos utilizados para o desenvolvimento do curso, houve dificuldades iniciais, principalmente à inaptidão para o acesso ao ambiente do curso por alguns dos alunos inscritos, por não dominarem as ferramentas de

informática. Apontou-se como fator facilitador para os alunos a manutenção de uma via de comunicação permanente com os professores/tutores, possibilitando a retroalimentação do processo de aprendizagem, à medida que as atividades eram realizadas. O processo de ensino-aprendizagem do curso foi considerado dinâmico e flexível, possibilitando aplicar os conceitos teóricos na prática profissional em APS.

A realização do CEFSE por meio de EaD também representou a possibilidade de realizar o processo ensino-aprendizagem sem muita rigidez quanto a espaço, tempo e ritmo. As atividades eram realizadas no tempo disponível, no próprio ritmo e no local mais viável, uma facilidade que o ensino a distância proporciona.<sup>17</sup> Para a realização do curso, foi proposta uma metodologia pedagógica que adotava um currículo flexível e dinâmico, buscando a interatividade com a realidade apresentada.<sup>8</sup> Desta forma, do contexto teórico-prático, no qual se desenvolve o processo de aprendizagem, o conteúdo vai sendo desenvolvido, possibilitando maior integração e favorecendo o processo de ensino-aprendizagem.<sup>16,17</sup>

No que concerne ao material instrucional utilizado pelo curso, foi enfatizada a sua aplicabilidade na discussão da teoria, com base na experiência prática e na ampliação do conhecimento de interesse pessoal/profissional. Os módulos elaborados continham conhecimentos que correspondiam às competências que os alunos deveriam adquirir, abordando temas que problematizavam o cotidiano do trabalho, a realidade vivida, instrumentalizando-os para uma tomada de decisão em situações do seu cotidiano de vida pessoal e profissional. A literatura sugere que materiais instrucionais devem conter desafios cognitivos que promovam atividades significativas de aprendizagem, as quais permitam o desenvolvimento de novas competências, necessárias ao campo da ação. Além disso, devem ser dialógicos e ter como centralidade a relação entre os profissionais em formação/capacitação e os serviços de saúde.<sup>16,18</sup>

A avaliação do processo de ensino-aprendizagem foi conduzida visando acompanhar o desempenho de cada aluno, de modo a identificar aspectos que demandassem maior atenção e formas de apoio, verificar se os objetivos e metas foram alcançados e obter subsídios para mudanças no curso.<sup>15</sup> O *feedback* realizado por parte do professor/tutor foi fundamental para o desenvolvimento e planejamento das etapas subsequentes e teve como finalidade principal promover estratégia que permitisse ao aluno/profissional uma progressiva independência e controle de seu processo de aprendizagem.<sup>9,19</sup>

A escolha do portfólio reflete uma avaliação dinâmica, realizada pelo próprio aluno, e que mostra seu desenvolvimento e mudanças ao longo do tempo.<sup>15</sup> O portfólio tem sido utilizado pedagogicamente como uma estratégia que fornece elementos tanto para o profissional em formação como para o tutor acompanharem e avaliarem o processo ensino-aprendizagem. Desse modo, ao final do processo, o portfólio terá dados e análises que contribuirão tanto para a organização da prática diária do aluno/profissional, quanto para levantamento de temas a serem estudados com maior profundidade.<sup>14</sup>

A EaD é uma estratégia eficaz para atingir pessoas que querem ou precisam ser qualificadas, mas que por razões diversas, não podem se afastar do seu cotidiano de vida e de trabalho. Considerando-se a dimensão continental do País, representa estratégia importante para o alcance dos mais de 5.000 municípios. A distância entre alunos e docentes, característica da EaD, pode ser utilizada como possibilidade de engajar os alunos de forma dinâmica ao processo de aprendizagem, respeitando a independência e a autonomia, estabelecendo elos entre a aprendizagem e a experiência de vida e profissional. Desse modo, os educadores a distância devem utilizar essa característica da EaD, para contextualizar conteúdos, resgatar experiências, integrando ou consolidando novas habilidades e conhecimentos à sua experiência profissional e de vida, instrumentalizando-os para atuar nas situações concretas.<sup>9,10,18</sup>

Apesar das potencialidades da EaD, assim como sua utilização no processo de formação em geral, sua incorporação aos processos de formação/qualificação dos profissionais de saúde ainda se depara com alguns desafios. Dentre estes, destacam-se as dificuldades de acesso às tecnologias de comunicação, informação e utilização de ferramentas de EaD, assim como um elevado grau de evasão de alunos quando comparado aos cursos presenciais.<sup>10</sup> A EaD contribuirá para a ampliação e melhoria do acesso à educação de qualidade se a todos estiverem disponíveis tecnologias que facilitem o acesso à informação. Tendo em vista as importantes desigualdades regionais no país, torna-se necessária a expansão da rede. Vencendo o desafio da desigualdade de acesso, pode-se então dizer que a EaD tem a vantagem de eliminar, por meio de tecnologias de comunicação e informação, a maioria dos tradicionais empecilhos à conquista do conhecimento. Do contrário, ela própria será mais um processo de formação sem êxito no país.<sup>20</sup>

O problema da evasão é uma realidade em muitas instituições que oferecem cursos na modalidade a distância. Esta foi também uma realidade vivenciada pelo CEFSE, na qual alguns alunos desistiram no decorrer do curso. Verifica-se que o diálogo e as interações mantidas em um AVA, entre aluno/tutor e aluno/aluno, podem influenciar no crescimento do aprendizado e na permanência deles em um curso ou disciplina na modalidade a distância. No diálogo, há construção de

conhecimento tanto por parte do tutor/educador como do aluno/profissional, e esta construção é influenciada por aspectos cognitivos e afetivos.<sup>21</sup>

Algumas limitações identificadas durante a realização do CEFSP precisam ser superadas para facilitar o processo de ensino-aprendizagem e educação permanente em Saúde da Família. Entre as quais, a falta de preparo de alguns professores/tutores em reconhecer a especificidade do aluno/profissional e lidar com ela. Muitas vezes, o professor/tutor acaba participando de forma pontual do curso, devido à sua excelência técnica sobre pontos específicos, faltando a vivência na realidade prática dos alunos/profissionais em ESF. O uso de metodologias ativas de ensino, especialmente a problematização,<sup>22</sup> requer a inserção dos professores/tutores em contextos de APS, por meio de atividades de integração ensino-serviço, para que eles possam problematizar os assuntos que devem ser dominados pelos alunos/profissionais em seus próprios contextos de trabalho e induzir a reflexão sobre o seu processo de trabalho, ou seja, uma integração entre o que se aprende e o que se vivencia no cotidiano.<sup>18</sup>

Embora processos de avaliação estivessem presentes no curso, estes, geralmente, foram utilizados para detectar necessidades de mudanças pontuais ou responder a prestações formativas, não sendo frequentes reflexões mais amplas, que subsidiassem mudanças significativas. Além da avaliação de processo, seria importante que se realizassem também avaliações de resultado, cujo objetivo seria, sobretudo, avaliar a especialização em Saúde da Família como uma política pública, atentando para a sua eficácia em melhorar o processo de trabalho e os indicadores de saúde das populações sob a responsabilidade das equipes dos alunos/profissionais. Ressalta-se que, apesar de valorizados desde o início pouco se conhece sobre o real impacto dos cursos de especialização direcionados para a APS.<sup>18</sup> Ao realizarem esse tipo de avaliação, de forma sistematizada e fundamentada, as universidades não avaliariam apenas suas próprias atividades, mas auxiliariam também a avaliar a política como um todo. Esse tipo de pesquisa é ainda mais relevante quando se considera que várias universidades públicas estão oferecendo cursos de especialização em Saúde da Família em larga escala por meio da UnA-SUS, embora o real impacto disso no SUS e nos indicadores de saúde da população seja ainda desconhecido.<sup>19</sup> Esses resultados seriam importantes para que a política de educação permanente para a Saúde da Família pudesse se basear em evidências claras sobre o que funciona e o que não funciona.<sup>18</sup>

## Conclusão

O CEFSP é parte de um desafio contemporâneo de formar profissionais da saúde no seu contexto de trabalho, com uma metodologia que permite a descentralização das atividades pedagógicas mediante o uso de EaD. Ao mesmo tempo, visa manter a qualidade de conteúdos e processos de aprendizagem, vinculando-se cada vez mais a uma prática cotidiana do uso das tecnologias de informação e de comunicação em benefício da sociedade. Destaca-se sua importância como processo de formação/capacitação e a construção do conhecimento a partir da realidade e dos desafios enfrentados pelas equipes que atuam na ESF, com enfoque nos problemas de grande relevância para a saúde da população sob sua responsabilidade e para o fortalecimento de um espaço de elaboração e construção de novas práticas de saúde.

O avanço nas iniciativas de EaD na área da saúde é fundamental para ampliar o acesso a uma formação de qualidade em um estado de grandes dimensões territoriais como o Ceará. A incorporação da EaD aos processos de formação/capacitação de profissionais da APS aqui realizada se constitui em exemplo e incentivo para outras iniciativas de formação ou qualificação de profissionais com atuação em outras áreas do SUS no Brasil.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas Públicas. Guia prático do Programa Saúde da Família. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/partes./guia\\_psf1.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/partes./guia_psf1.pdf)
2. Oliveira AKP, Borges DF. Programa de Saúde da Família: uma avaliação da efetividade com base na percepção dos usuários. *Rev Adm Publica*. 2008; 42(2): 369-389. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-76122008000200008>
3. Reis MAS, Fortuna CM, Oliveira CT, Durante MC. A organização do processo de trabalho em uma unidade de saúde da família: desafios para a mudança das práticas. *Interface Comum Saúde Educ*. 2007; 11(23): 655-666. <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-32832007000300022>

4. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM/MS nº 2.488, de 21 de outubro de 2011. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. [acesso em 2011 Dez 15]. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/110154-2488.html>
5. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Atenção Básica. Saúde da Família [online]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [acesso em 2011 Ago 12]. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/atencaobasica.php>
6. Escorel S, Giovanella L, Mendonça MHM, Senna MCM. O Programa de Saúde da Família e a construção de um novo modelo para a atenção básica no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2007; 21(2): 164-176. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892007000200011>
7. Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Especialização em Saúde da Família – EAD – UFPel [online]. 2011 [acesso em 2011 Ago 20]. Disponível em: <http://unasus.ufpel.edu.br/site>
8. Universidade Federal do Ceará (UFC). Curso de Especialização em Saúde da Família [online]. 2011 [acesso em 2011 Ago 20]. Disponível em: <http://www.nuteds.ufc.br/cesi/index.php/o-curso>
9. Palm MC, Guimarães JMM. Importância da formação de docentes em EAD no processo de educação permanente para trabalhadores do SUS na Bahia. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2009; 33(1): 94-103. Disponível em: <http://inseer.ibict.br/rbsp/index.php/rbsp/article/view/193>
10. Alves VS, Veloso R. Sistemas de Educação a Distância: subsídios para a construção do modelo de gestão desta modalidade de ensino no contexto da secretaria de saúde do estado da Bahia. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2009; 33(1): 86-93. Disponível em: <http://inseer.ibict.br/rbsp/index.php/rbsp/article/view/192>
11. Anderson MIP, Rodrigues RD. Formação de especialistas em Medicina de Família e Comunidade no Brasil: dilemas e perspectivas. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2011; 6(18): 19-20. <http://dx.doi.org/10.5327/Z1809-59092011001800005>
12. Palm MC, Alves VS, Ramos AS. Projeto EAD SUS/BA: Incorporação do ensino a distância aos processos de educação permanente para profissionais do Sistema Único de Saúde do estado da Bahia. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2009; 33(1): 104-112. Disponível em: <http://inseer.ibict.br/rbsp/index.php/rbsp/article/view/194>
13. Machado AC. O desenvolvimento de um curso a distância *on-line*: relato da experiência utilizando o sistema de gerenciamento de cursos – *moodle*, como ferramenta de aprendizagem colaborativa [online]. *Rev Paidéia* 2008; 1(2) [acesso em 2011 Ago 25]. Disponível em: [http://revistapaidela.unimesvirtual.com.br/index.php?journal=paidela&page=article&op=view&path\[\]=45](http://revistapaidela.unimesvirtual.com.br/index.php?journal=paidela&page=article&op=view&path[]=45)
14. Harris S, Dolan G, Fairbairn G. Reflecting on the use of student portfolios. *Nurse Educ Today*. 2001; 21(2): 278-286. <http://dx.doi.org/10.1054/needt.2000.0545>
15. Grillo MJC, Sena RR. Especialização em saúde da família a distância: uma possibilidade de educação permanente em saúde; *Convibra Saúde – Congresso Virtual Brasileiro de Educação, gestão e promoção da saúde*; 2012. [online] [acesso em 2013 Fev 20]. Disponível em: [http://www.convibra.com.br/upload/paper/2012/59/2012\\_59\\_4330.pdf](http://www.convibra.com.br/upload/paper/2012/59/2012_59_4330.pdf)
16. Tomaz JBG, Molen HTVD. Compreendendo os profissionais de Saúde da Família como potenciais estudantes na Educação a Distância. *Rev Bras Educ Med*. 2011; 35(2): 201-208. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-55022011000200009>
17. Hernández F. Cultura visual, mudança educativa e projeto de trabalho. *Porto Alegre: Artmed*; 2000.
18. Aguiar RAT. A universidade e as políticas de educação permanente para a estratégia saúde da família: um estudo de caso. [Tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Educação, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-8D4KUK>
19. Bastos MAR, Guimarães EMP. Educação a distância na área da enfermagem: relato de uma experiência. *Rev Latino-Am Enferm*. 2003; 11(5): 685-691. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692003000500018>
20. Souza JWF Fº. Desafios e vantagens da Educação a Distância para uma aprendizagem significativa na Universidade [online]. 2011 [acesso em 2011 Ago 25]. Disponível em: <http://ueadst.textolivre.pro.br/2011.1/papers/upload/100.pdf>
21. Favero RVM. Dialogar ou evadir: Eis a questão! Um estudo sobre a permanência e a evasão na Educação a Distância. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Educação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/14846>
22. Pereira ALF. As tendências pedagógicas e a prática nas ciências da saúde. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(5): 1527-1534. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000500031>

APÊNDICE B – distribuição espacial das variáveis selecionadas para o estudo

Figura B-1 - Distribuição espacial das variáveis por município de residência no Brasil: (a) IDH; (b) razão de renda (c) índice de Gini; (d) taxa de analfabetismo; (e) taxa de pobreza; (f) taxa de pobreza extrema; (g) renda domiciliar *per capita*; (h) taxa de desemprego.

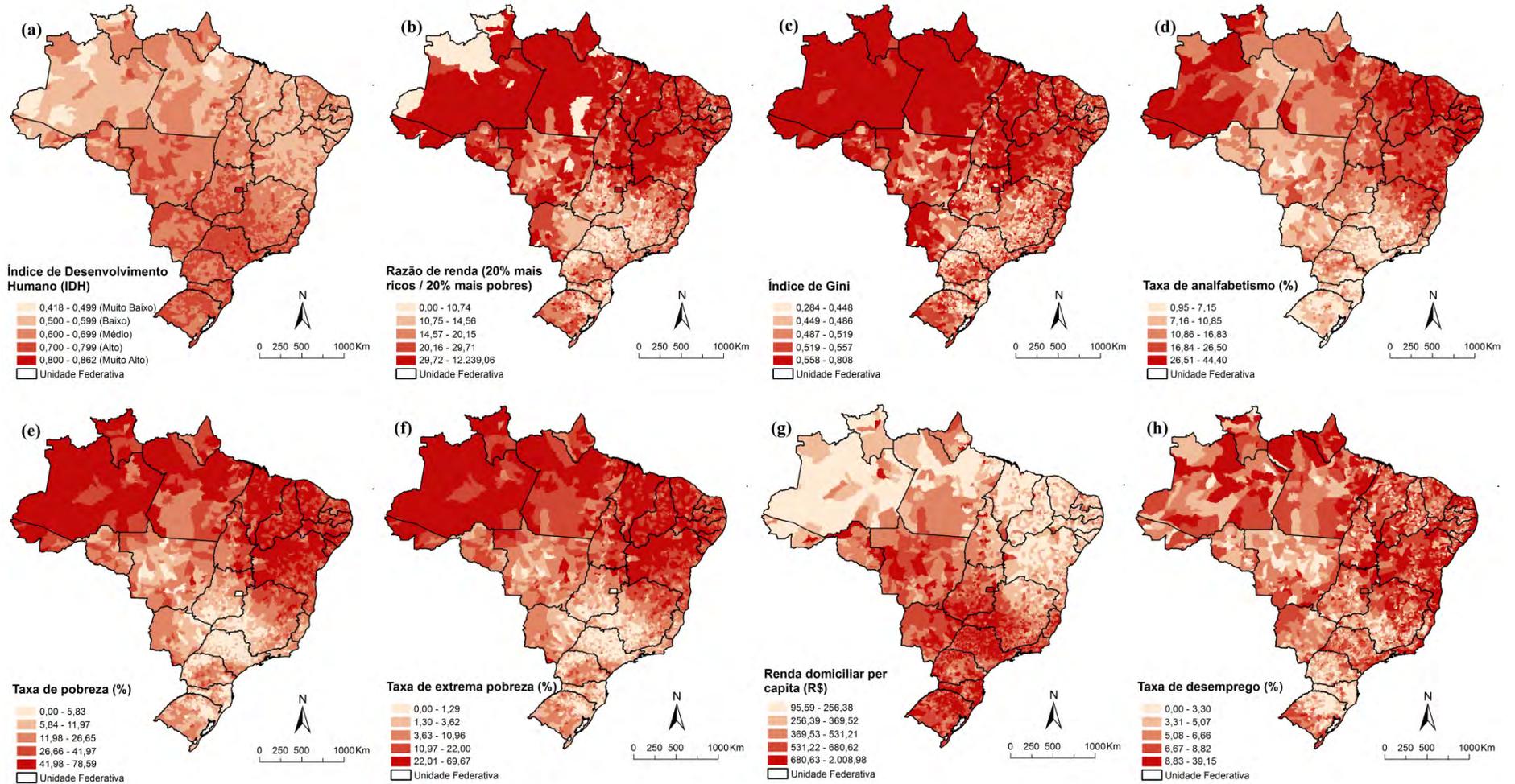


Figura B-2 - Distribuição espacial das variáveis por município de residência no Brasil: (a) PIB *per capita*; (b) cobertura do Programa Bolsa Família; (c) saneamento inadequado; (d) população total; (e) taxa de urbanização; (f) razão de sexo; (g) densidade demográfica; (h) média de pessoas por domicílio.

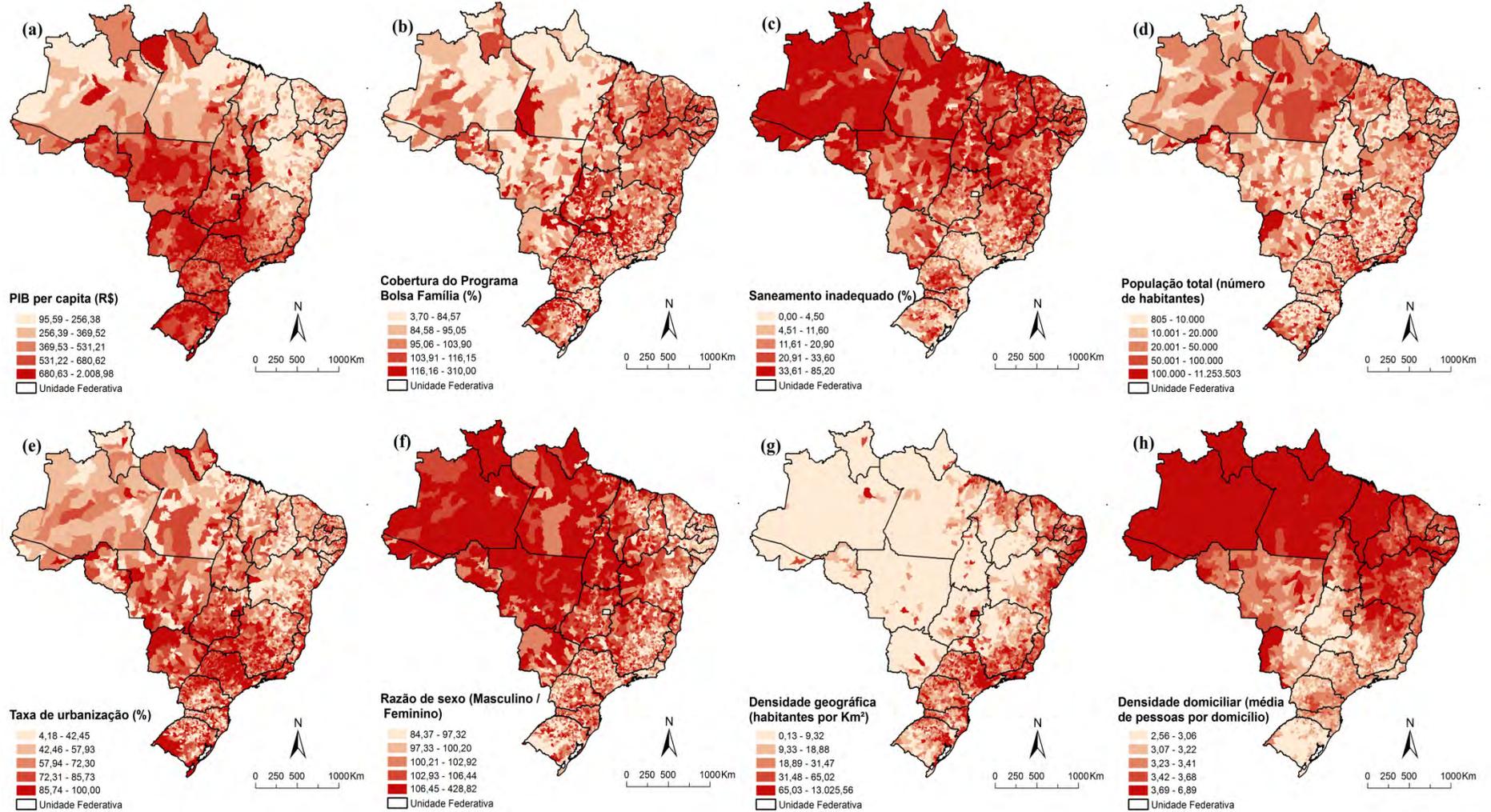


Figura B-3 - Distribuição espacial das variáveis por município de residência no Brasil: (a) população raça/cor preta; (b) migração; (c) taxa de mortalidade infantil; (d) cobertura do Programa de Saúde da Família; (e) leitos hospitalares por 1.000 habitantes; (f) número de médicos por 1000 habitantes; (g) concentração de monóxido de carbono (CO); (h) concentração de material particulado (PM 2,5).

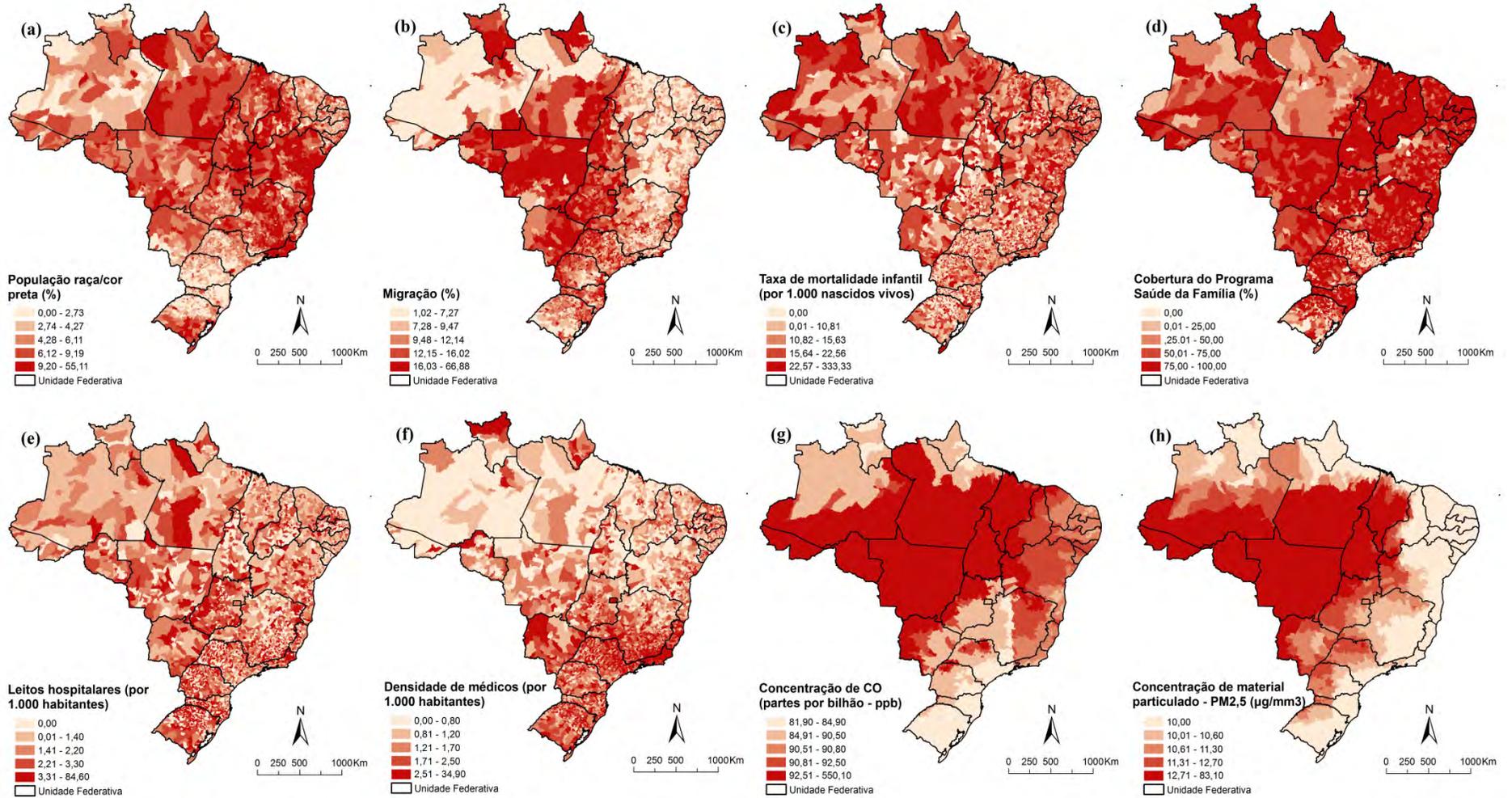
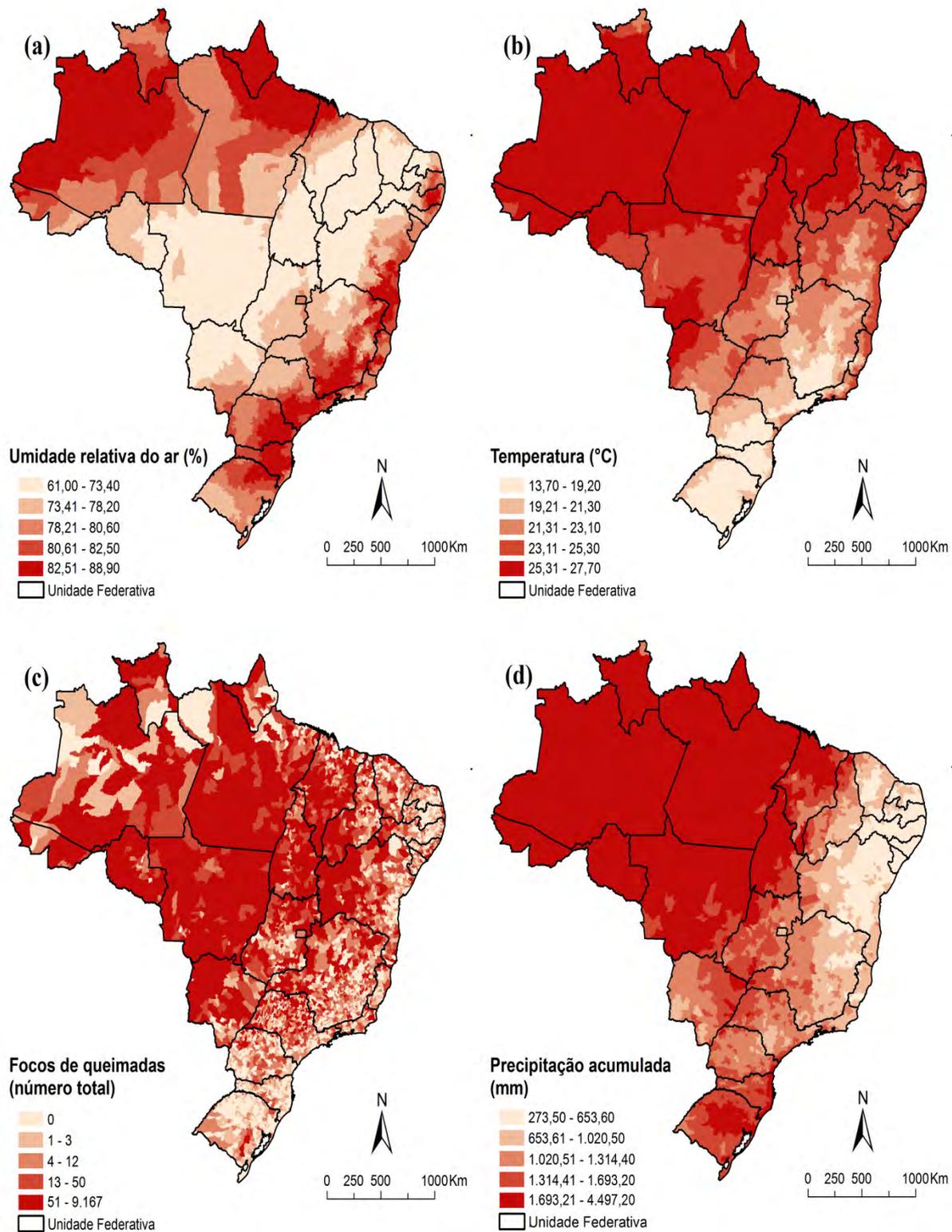


Figura B-4 - Distribuição espacial das variáveis por município de residência no Brasil: (a) umidade; (b) temperatura; (c) focos de queimadas; (d) precipitação.







## APÊNDICE D – Distribuição espacial das estimativas dos parâmetros locais do modelo GRW

Figura D-1 - Distribuição espacial de estimativas de parâmetros locais de modelo GRW por município de residência no Brasil: (a) índice de Gini; (b) extrema pobreza; (c) taxa de analfabetismo; (d) taxa de desemprego; (e) renda domiciliar *per capita*; (f) cobertura do Programa Bolsa Família; (g) saneamento inadequado; (h) densidade de médicos (por 1.000 habitantes).

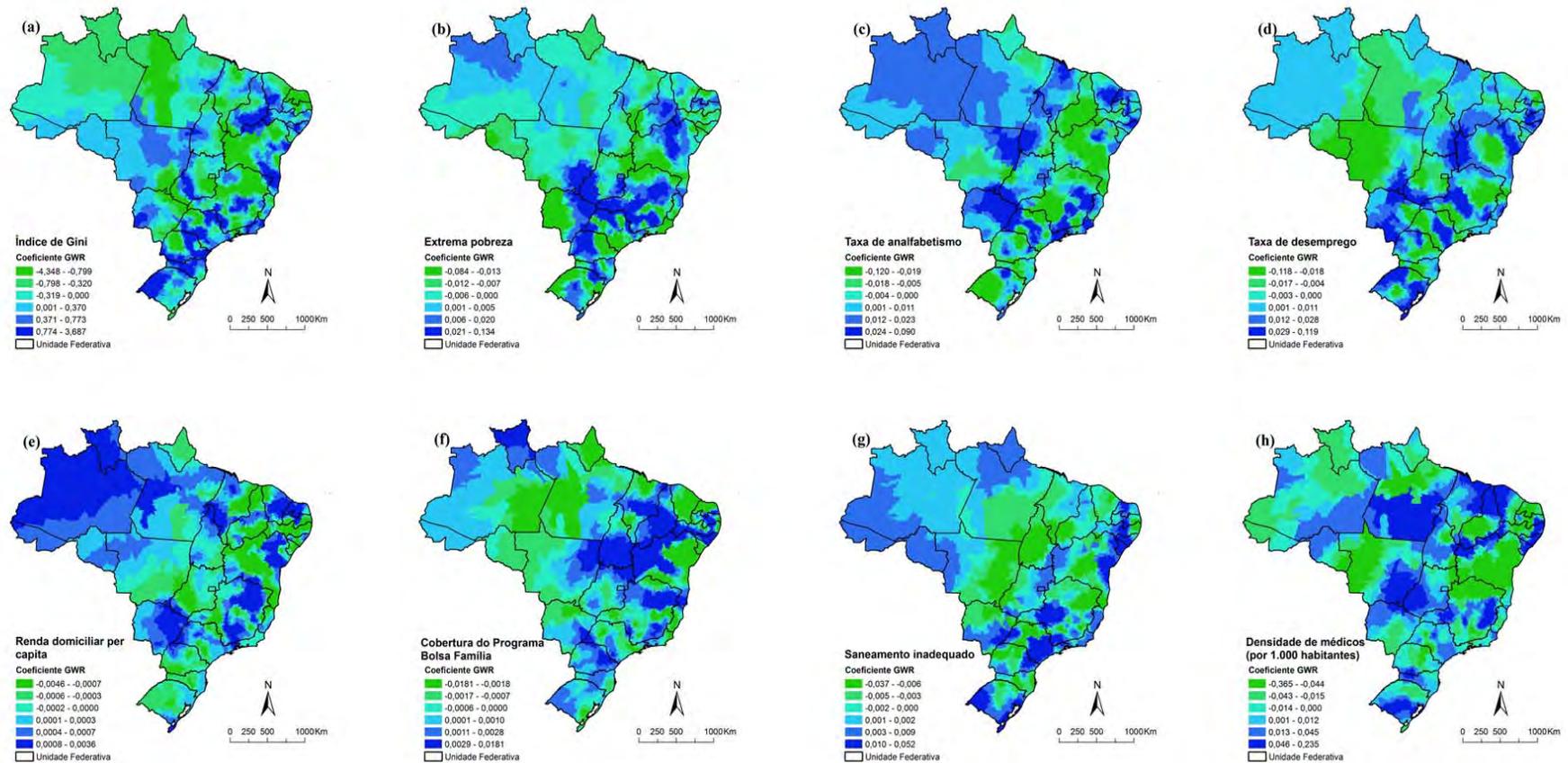
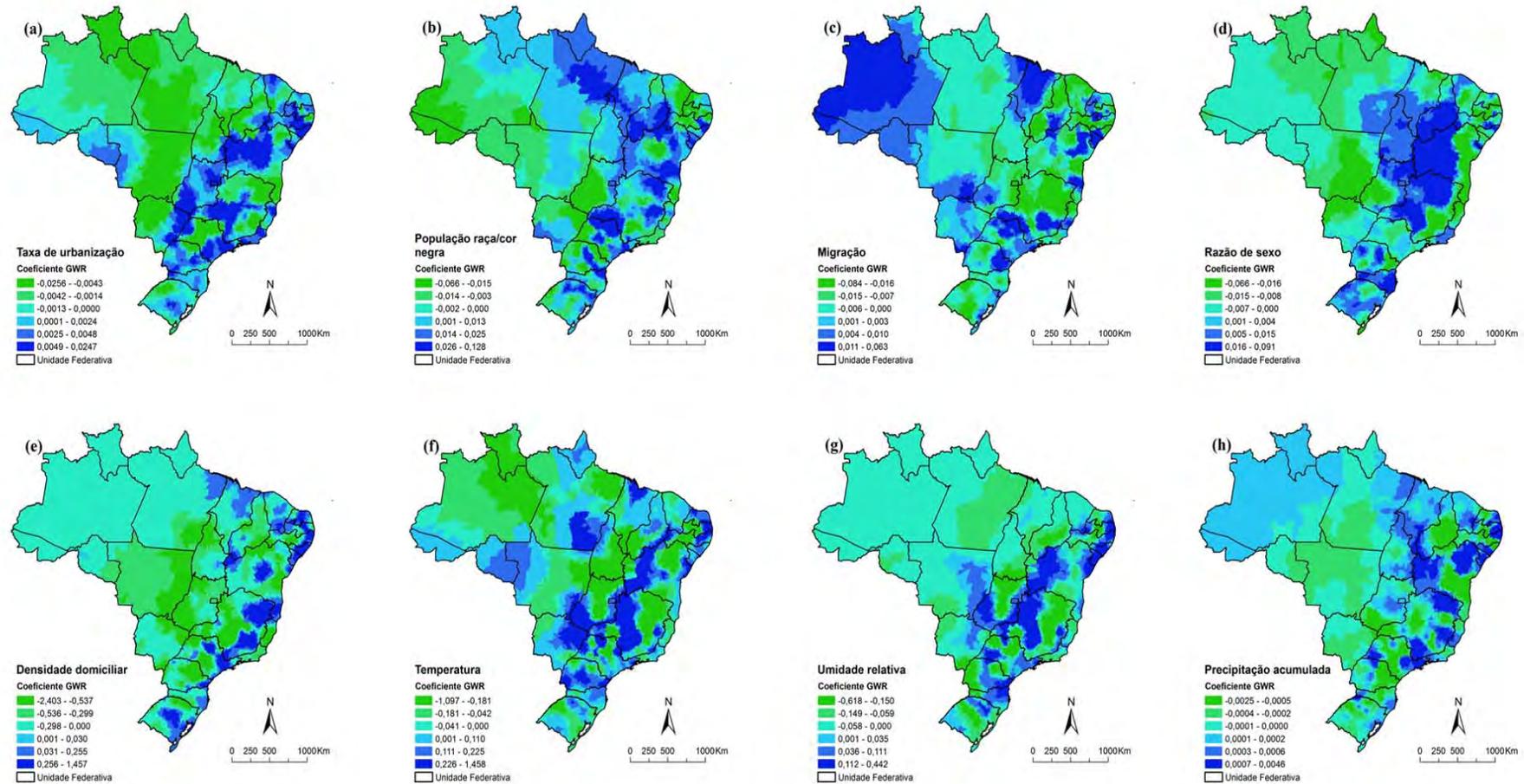


Figura D-2 - Distribuição espacial de estimativas de parâmetros locais de modelo GRW por município de residência no Brasil: (a) taxa de urbanização; (b) população raça/cor preta; (c) migração; (d) razão de sexo; (e) número médio de pessoas por domicílio; (f) temperatura; (g) umidade; (h) precipitação.



## ANEXO A – Declaração de óbito

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito		
I Identificação	1 Tipo de óbito 1 <input type="checkbox"/> Fetal 2 <input type="checkbox"/> Não fetal	2 Data do óbito ____/____/____ Hora _____	3 Cartão SUS _____	
	4 Nome do Falecido _____ _____ _____		5 Naturalidade _____ Município / UF (se diferente do local de residência)	
	6 Nome do Pai _____ _____		7 Nome da Mãe _____ _____	
	8 Data de nascimento ____/____/____ Anos completos _____ Meses _____ Dias _____ Horas _____ Minutos _____ Ignorado <input type="checkbox"/> 9	9 Sexo 1 <input type="checkbox"/> M - Masc. 2 <input type="checkbox"/> F - Fem. 3 <input type="checkbox"/> Ignorado	10 Raça/Cor 1 <input type="checkbox"/> Branca 2 <input type="checkbox"/> Preta 3 <input type="checkbox"/> Amarela 4 <input type="checkbox"/> Parda 5 <input type="checkbox"/> Indígena 6 <input type="checkbox"/> Ignorado	11 Situação conjugal 1 <input type="checkbox"/> Solteiro 2 <input type="checkbox"/> Casado 3 <input type="checkbox"/> Viúvo 4 <input type="checkbox"/> Divorçado 5 <input type="checkbox"/> União estável 6 <input type="checkbox"/> Ignorado
12 Escolaridade (última série concluída) Nível 0 <input type="checkbox"/> Sem escolaridade 1 <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª Série) 2 <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª Série) 3 <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau) 4 <input type="checkbox"/> Superior incompleto 5 <input type="checkbox"/> Superior completo Ignorado <input type="checkbox"/> 9		13 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado) Código CBO 2002 _____ _____		
II Residência	14 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.) _____ _____		15 CEP ____-____	
	16 Bairro/Distrito _____ Código _____	17 Município de residência _____ Código _____	18 UF ____	
III Ocorrência	19 Local de ocorrência do óbito 1 <input type="checkbox"/> Hospital 2 <input type="checkbox"/> Outros estabelec. saúde 3 <input type="checkbox"/> Domicílio 4 <input type="checkbox"/> Via pública 5 <input type="checkbox"/> Outros Ignorado <input type="checkbox"/> 9		20 Estabelecimento _____ Código CNES _____	
	21 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (rua, praça, avenida, etc.) _____ _____ _____		23 CEP ____-____	
	24 Bairro/Distrito _____ Código _____	25 Município de ocorrência _____ Código _____	26 UF ____	
IV Fetal ou menor que 1 ano	27 Idade (anos) _____ Nível 0 <input type="checkbox"/> Sem escolaridade 1 <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª Série) 2 <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª Série) 3 <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau) 4 <input type="checkbox"/> Superior incompleto 5 <input type="checkbox"/> Superior completo Ignorado <input type="checkbox"/> 9		28 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado) Código CBO 2002 _____ _____	
	29 Número de filhos tidos Nascidos vivos _____ Perdas fetais/abortos _____ 99 <input type="checkbox"/> Ignorado	30 Nº de semanas de gestação _____ 99 <input type="checkbox"/> Ignorado	31 Tipo de gravidez 1 <input type="checkbox"/> Única 2 <input type="checkbox"/> Dupla 3 <input type="checkbox"/> Tripla e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorada	32 Tipo de parto 1 <input type="checkbox"/> Vaginal 2 <input type="checkbox"/> Cesáreo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado
	33 Morte em relação ao parto 1 <input type="checkbox"/> Antes 2 <input type="checkbox"/> Durante 3 <input type="checkbox"/> Depois 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		34 Peso ao nascer _____ g	35 Número da Declaração de Nascimento _____ Vivo
	36 A morte ocorreu 1 <input type="checkbox"/> Na gravidez 2 <input type="checkbox"/> No parto 3 <input type="checkbox"/> No aborto 4 <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o parto 5 <input type="checkbox"/> De 43 dias a 1 ano após o parto 6 <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos Ignorado <input type="checkbox"/> 9		37 Assistência médica Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
V Condições e causas do óbito	38 Causas da morte - PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte a _____ Devido ou como consequência de: _____		39 Diagnóstico confirmado por: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado Tempo aproximado entre o início da doença e a morte: _____ CID _____	
	39 Causas antecedentes Estados mórbidos, se existentes, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica. b _____ Devido ou como consequência de: _____			
	39 Causas antecedentes - PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entram, porém, na cadeia acima. c _____ Devido ou como consequência de: _____			
	39 Causas antecedentes - PARTE III d _____ Devido ou como consequência de: _____			
VI Médico	40 Nome do Médico _____ _____		41 CRM _____ _____	
	42 Meio de contato (telefone, fax, e-mail etc.) _____ _____		43 Assinatura _____ _____	
VII Causas externas	44 Prováveis circunstâncias de morte não natural (informações de caráter estritamente epidemiológico) 1 <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Acidente 2 <input type="checkbox"/> Suicídio 3 <input type="checkbox"/> Homicídio 4 <input type="checkbox"/> Outros Ignorado <input type="checkbox"/> 9		45 Fonte de informação 1 <input type="checkbox"/> Boletim de Ocorrência 2 <input type="checkbox"/> Hospital 3 <input type="checkbox"/> Família 4 <input type="checkbox"/> Outra Ignorado <input type="checkbox"/> 9	
	46 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência _____ _____ _____			
	47 SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO 48 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.) _____ Código _____			
VIII Cartório	49 Cartório _____ Código _____		50 Registro _____ Data _____	
	51 Município _____ Código _____		52 UF ____	
IX Local de ass. Médico	53 Declarante _____ _____		54 Testemunhas A _____ B _____	

## ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPEQ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** MORTALIDADE RELACIONADA ÀS DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL: MAGNITUDE, PADRÕES ESPAÇO-TEMPORAIS E FATORES

**Pesquisador:** FRANCISCO ROGERLÂNDIO MARTINS DE MELO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAÉ:** 31822214.0.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Saúde Comunitária

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 751.109

**Data da Relatoria:** 26/06/2014

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de tese de Doutorado em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Ceará, cujo tema retrata as Doenças tropicais negligenciadas (DTNs) representada por conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintos). Estudo ecológico com texto claro, coerente apresentando as etapas exigidas e respeitando os aspectos éticos.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Geral

- Caracterizar os padrões espaço-temporais e os fatores associados à mortalidade relacionada às DTNs no Brasil, no período de 2000 e 2011.

##### Objetivos Específicos

-Caracterizar os padrões epidemiológicos e as tendências temporais dos indicadores de mortalidade relacionada às DTNs, de acordo com sexo, faixa etária, período e local de residência;

-Identificar padrões de distribuição e presença de aglomerados espaço- temporais da mortalidade

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 751.109

relacionada às DTNs no Brasil, utilizando diferentes métodos de análise espacial;

- Identificar áreas de risco e de superposição dos óbitos relacionados às DTNs no Brasil, definindo as áreas prioritárias para o planejamento de ações de vigilância e controle;

- Identificar fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de assistência à saúde associados à mortalidade relacionada às DTNs no Brasil.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisa não apresenta riscos nem desconfortos visto que utilizará dados secundários de sistema de informação do governo, de domínio público.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa abordando tema atual e relevante para a saúde pública, enfatizando as doenças tropicais negligenciadas. Apresenta introdução com problematização em dados estatísticos e epidemiológicos dessas doenças, enfatizando conceitos, distribuição espacial, mortalidade, comorbidades entre outros aspectos. Objetivos claros e condizentes com a proposta do estudo o qual é caracterizado como ecológico de série temporal e análise espacial, baseado em dados secundários. Serão analisadas as tendências temporais e os padrões de distribuição espacial da mortalidade relacionadas às DTNs no Brasil, com identificação de áreas de alto risco. Será investigada a relação entre fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de assistência à saúde com a mortalidade relacionada às DTNs nos municípios brasileiros. Serão incluídos todos os óbitos relacionados às DTNs registrados no Brasil, no período de 2000 a 2011. Serão selecionadas as seguintes DTNs e doenças relacionadas à pobreza: • Lista DTNs – OMS (WHO, 2010): Doença de Chagas (B57); Esquistossomose (B65); Hanseníase (A30); Leishmanioses (B55); Dengue (A90-A91); Cisticercose (B69); Ascariíase (B77); Filariose (B74); Raiva (A82); Equinococose (B67); Tracoma (A71); Ancilostomíase (B76); Oncocercose (B73); Fasciolíase (B66.3); Tricuriíase (B79); • Doenças negligenciadas – Ministério da Saúde (BRASIL, 2010): Tuberculose (A15-A19); Malária (B50-B54). • Outras doenças infecciosas relacionadas à pobreza (FIOCRUZ, 2011): Leptospirose (A27); Escabiose (B86); Estrongiloidíase (B78); Febre amarela (A95); Pediculose (B85); Tungíase (B88.1); Teníase (B68); Amebíase (A06); Giardiíase (A07.1). Os dados referentes aos óbitos por local de residência serão obtidos a partir do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. Análise dos dados usará análise espacial descritiva, análise de dependência espacial, análise espacial de varredura. Referências pertinentes em número e qualidade.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 751.109

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou os seguintes termos obrigatórios: carta de encaminhamento ao CEP, carta de anuência do orientador e do co-orientador, carta de anuência da instituição onde será alocada a pesquisa, orçamento, currículo do pesquisador principal, Folha de rosto assinada pela chefe do departamento de Saúde comunitária da Faculdade de Medicina, cronograma. Não necessita de TCLE, portanto pediu dispensa.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FORTALEZA, 14 de Agosto de 2014

Assinado por:

**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br