



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

WANDKLEBSON SILVA DA PAZ

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MODELAGEM TEMPORAL E ESPACIAL DA
CARGA DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 21 ANOS**

Recife

2025

WANDKLEBSON SILVA DA PAZ

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MODELAGEM TEMPORAL E ESPACIAL DA
CARGA DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 21 ANOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Paz, Wandklebson Silva.

Perfil epidemiológico e modelagem temporal e espacial da carga da hanseníase no Brasil: um estudo ecológico de 21 anos / Wandklebson Silva da Paz. - Recife, 2025.

164f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2025.

Orientação: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

Inclui referências e apêndices.

1. Carga Global de Doença; 2. Análise Espacial; 3. Mortalidade; 4. Anos de Vida Ajustados por Incapacidade; 5. Coeficiente de Detecção. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

WANDKLEBSON SILVA DA PAZ

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MODELAGEM TEMPORAL E ESPACIAL DA CARGA DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 21 ANOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Aprovada em: 16 de maio de 2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos (Examinador Externo)
Universidade Federal de Sergipe – UFS

Prof. Dr. Carlos Dornels Freire de Souza (Examinador Externo)
Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF

Prof. Dr. Wayner Vieira de Souza (Examinador Externo)
Instituto Aggeu Magalhães - Fiocruz (FIOCRUZ/PE)

Dedico ao meu noivo, Welleson Renan (Well), por sua paciência, amor e por ser minha força em todos os momentos.

À minha família, que sempre acreditou em mim e me deu o apoio necessário para seguir em frente, meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Chego ao fim de mais uma etapa da minha vida com a sensação de dever cumprido e um profundo sentimento de gratidão. Estes quatro anos foram repletos de intensidade, com uma mistura de sentimentos, e representaram um período de evolução tanto pessoal quanto profissional. Esse crescimento só foi possível graças às pessoas que estiveram ao meu lado durante toda essa jornada.

A minha mãe, Rosineide, cuja força, amor e apoio incondicional foram fundamentais na minha formação. Agradeço por sempre acreditar em mim e por estar ao meu lado, torcendo por cada conquista. A meus irmãos, Emilly e Kauan, sou grato pelo incentivo constante e por todo o suporte que precisei.

Minha eterna gratidão ao meu noivo, Welleson Renan, que esteve ao meu lado em cada passo dessa jornada de doutoramento. Obrigado por me apoiar, ouvir meus desabafos e me ajudar a superar as dificuldades. Sou imensamente grato por ter você ao meu lado em cada passo dessa trajetória.

Aos meus amigos e parceiros acadêmicos, Rosália Elen, Erica Reis e Dalton Matos pela disponibilidade e por contribuir para uma melhor construção desse projeto.

Ao Prof. Dr. Márcio Bezerra, cuja parceria e disposição continuam a ser essenciais para o meu crescimento acadêmico e foram fundamentais para o desenvolvimento desse projeto.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, pela oportunidade de ser seu orientando. Sua dedicação, paciência e generosidade em compartilhar seus vastos conhecimentos foram fundamentais para o meu aprendizado e para a realização desta pesquisa.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, embora não citadas nominalmente, contribuíram de alguma forma para a concretização desta pesquisa. Cada apoio, cada gesto e cada palavra de incentivo foram essenciais para o sucesso desta jornada.

A perfeição é uma ilusão! Pode parecer algo clichê, mas essa é a realidade. É precisamente por isso que homens comuns buscam o conceito de perfeição como se fosse algo concreto. Mas... Qual é o sentido na “perfeição”? Nenhum! Não há sentido algum. Eu tenho aversão a perfeição! Afinal, a perfeição se implica em não ter mais nada acima disso. Não haveria espaço para a criação. Significa que não poderíamos usar a inteligência ou talento. Conseguem entender? Para cientistas, como nós, a perfeição nos tornaria obsoletos. Mesmo que criem algo que seja mais magnífico que qualquer outra coisa já feita antes, ainda assim, não será perfeito. É um paradoxo que nós, cientistas, precisamos encarar. E, mesmo com essas “barreiras”, precisamos ter prazer em exercer nosso trabalho.

Frase atribuída ao personagem Mayuri Kurotsuchi (Bleach/Tite Kubo)

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que persiste como um grave problema de saúde pública no Brasil, especialmente nas regiões mais vulneráveis. Apesar da redução no número de casos em algumas áreas, a doença mantém padrões de distribuição espacial heterogêneos, associados a fatores socioeconômicos e à pobreza. A análise dos padrões temporais e espaciais é essencial para compreender a dinâmica da hanseníase no país e subsidiar ações mais eficazes de controle. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico, clínico e epidemiológico da população acometida pela hanseníase, juntamente com a avaliação temporal, espacial e espaço-temporal da doença e de sua carga nos municípios brasileiros entre 2001 e 2021. **Materiais e métodos:** Realizou-se um estudo ecológico e de base populacional utilizando dados de hanseníase dos 5.570 municípios brasileiros. Foram realizadas as análises temporais com o modelo de regressão segmentada Joinpoint para identificar tendências ao longo do tempo. As análises espaciais foram realizadas utilizando o Estimador Bayesiano Empírico Local para minimizar a instabilidade causada pela flutuação aleatória de casos e pelo Índice de Moran Global e Local para avaliar a autocorrelação espacial. A análise espaço-temporal foi feita através da estatística de varredura para identificação de clusters de risco. Além disso, foi estimada a carga de doença pelos Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs), combinando anos de vida perdidos (YLL) e anos vividos com incapacidade (YLD). **Resultados:** O coeficiente médio de detecção de hanseníase no Brasil foi de 19,36 casos por 100.000 habitantes, com maior ocorrência entre os homens (21,29/100.000 hab.) e na faixa etária de 60 a 69 anos (36,31/100.000 hab.). Observou-se uma tendência temporal decrescente do coeficiente de detecção no país (APC: -5,20% ao ano), embora tenha havido aumento proporcional dos casos multibacilares (MB), especialmente nas regiões Norte e Centro-Oeste. A hanseníase apresentou ampla distribuição espacial em todo o Brasil, com formação de aglomerados espaço-temporais de alto risco, principalmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Em relação a carga, houve um agrupamento concentrado e substancial de municípios de alto risco, nas mesmas regiões, indicando distribuição espacial da doença não é aleatória. Embora a carga geral da hanseníase tenha diminuído ao longo desse intervalo de tempo, essas regiões mantiveram valores elevados em comparação às regiões Sul e Sudeste. A carga da doença impactou principalmente homens e indivíduos de faixas etárias mais velhas. Além disso, o principal componente do DALY da hanseníase foi o YLL, indicando um impacto significativo da mortalidade associada à doença. **Conclusão:** Apesar da tendência geral de redução, o Brasil ainda é considerado altamente endêmico para hanseníase, com aumento proporcional de casos multibacilares e padrões regionais preocupantes. A carga da doença permanece expressiva, sobretudo nas regiões mais pobres, reforçando a necessidade de fortalecer a vigilância epidemiológica, ampliar o acesso ao diagnóstico precoce e adotar medidas que aumentem a eficiência dos serviços de saúde e a integração dos níveis de assistência. As intervenções devem ser adaptadas às especificidades locais para assegurar maior efetividade no controle da doença e na redução de suas consequências sociais e sanitárias.

Palavras-chave: Carga Global da Doença, Análise espacial, Mortalidade, Anos de Vida Ajustados por Incapacidade, Coeficiente de detecção.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic infectious disease that remains a serious public health problem in Brazil, particularly in its most vulnerable regions. Despite a reduction in the number of cases in some areas, the disease continues to exhibit heterogeneous spatial distribution patterns, closely associated with socioeconomic factors and poverty. The analysis of temporal and spatial patterns is essential to understand the dynamics of leprosy in the country and support more effective control actions. **Objective:** To analyze the sociodemographic, clinical and epidemiological profile of the population affected by leprosy, together with the temporal, spatial and spatiotemporal assessment of the disease and its burden in Brazilian municipalities over the last two decades (2001 to 2021). **Materials and Methods:** An ecological, population-based study was conducted using leprosy data from all 5,570 Brazilian municipalities. Temporal trend analyses were performed using the Joinpoint regression model to identify changes over time. Spatial analyses were conducted using the Local Empirical Bayesian Estimator to minimize instability caused by random case fluctuations, and the Global and Local Moran's Index to assess spatial autocorrelation. Spatiotemporal analysis was carried out through scan statistics to identify high-risk clusters. Additionally, the burden of disease was estimated by Disability Adjusted Life Years (DALYs), combining years of life lost (YLL) and years lived with disability (YLD). **Results:** The average leprosy detection coefficient in Brazil was 19.36 cases per 100,000 inhabitants, with higher rates among men (21.29/100,000) and individuals aged 60–69 years (36.31/100,000). A declining temporal trend in the detection coefficient was observed nationwide (APC: -5.20% per year), although there was a proportional increase in multibacillary (MB) cases, particularly in the North and Central-West regions. Leprosy exhibited widespread spatial distribution across Brazil, with high-risk spatiotemporal clusters primarily in the North, Central-West, and Northeast regions. Regarding disease burden, there was a concentrated and substantial clustering of high-risk municipalities within these same regions, indicating that the spatial distribution of the disease is not random. Although the overall burden of leprosy has decreased over the past two decades, these regions have maintained higher rates compared to the South and Southeast regions. The disease burden predominantly affected men and older age groups. Furthermore, the main component of leprosy-related DALYs was YLL, highlighting the significant impact of mortality associated with the disease. **Conclusion:** Despite the general downward trend, Brazil remains highly endemic for leprosy, with a proportional increase in multibacillary cases and worrying regional patterns. The burden of the disease remains substantial, particularly in poorer regions, underscoring the need to strengthen epidemiological surveillance, expand access to early diagnosis, and implement measures to enhance the efficiency of health services and their integration across different levels of care. Interventions must be tailored to the specific local contexts to ensure greater effectiveness in disease control and to reduce its social and health-related consequences.

Keywords: Global Burden of Disease, Spatial Analysis, Mortality, Disability-Adjusted Life Years, Detection coefficient.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1 - TENDÊNCIA TEMPORAL E AGRUPAMENTOS ESPACIAIS E ESPAÇO-TEMPORAIS DOS INDICADORES DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO E DE BASE POPULACIONAL DE 20 ANOS

Figura 1. Mapa representando a área de estudo (Brasil) dividida em cinco regiões/estados geopolíticos.....52

Figura 2. Distribuição espacial do coeficiente de detecção A) bruto e B) suavizado dos casos de hanseníase no Brasil entre 2001 e 2020, nos quatro períodos (P1= 2001 a 2005; P2 = 2006 a 2010; P3 = 2011 a 2015; e P4 = 2016 a 2020)..... 63

Figura 3. A) análise espacial e B) espaço-temporal do coeficiente de detecção da hanseníase no Brasil entre 2001 e 2020, nos quatro períodos (P1= 2001 a 2005; P2 = 2006 a 2010; P3 = 2011 a 2015; e P4 = 2016 a 2020).....64

Material suplementar 1. Número absoluto e taxas anuais e proporções de indicadores clínico-epidemiológicos relacionados à hanseníase no Brasil no período de 2001 a 2020. A) Número de casos e coeficiente de detecção de hanseníase na população total. B) Coeficiente de detecção de hanseníase com grau 2 de incapacidade. C) Proporção de casos novos multibacilares. D) Proporção de contatos domiciliares examinados. E) Proporção de casos curados. F) Proporção de abandono do tratamento. 74

Material suplementar 2. Análise de tendência temporal dos coeficientes de detecção relacionados à hanseníase no Brasil segundo variáveis sociodemográficas, entre 2001 e 2020. A) Brasil e regiões. b) Gênero. C) Faixa etária. 75

Material suplementar 3. Análise de tendência temporal dos casos de hanseníase segundo variáveis clínicas e epidemiológicas no Brasil e suas regiões entre 2001 e 2020. A) Coeficiente de detecção com GIF 2. B) Proporção de casos novos multibacilares. C) Proporção de contatos domiciliares examinados. D) Proporção de casos curados. E) Proporção de abandono do tratamento..... 76

ARTIGO 2 - TENDÊNCIAS TEMPORAIS E IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS DE RISCO RELACIONADAS À CARGA DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 2001 A 2021

Figura 1. Taxas anuais por 100.000 habitantes de anos de vida perdidos (YLL), anos vividos com incapacidade (YLD) e anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) para hanseníase, por sexo no Brasil, 2001-2021. (A) e (B) Grau 1 de Incapacidade. (C) e (D) Grau 2 de Incapacidade. (E) e (F) Grau 1 e 2 de incapacidade.....	84
Figura 2. Taxas de sobrecarga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes em graus 1 e 2 de incapacidade física, por faixa etária, no Brasil, em três períodos: P1 - 2001 a 2007; P2 - 2008 a 2014 e P3 - 2015 a 2021. (A) Anos de vida perdidos (YLL). (B) Anos vividos com incapacidade (YLD). (C) Anos de vida ajustados por incapacidade (DALY).....	85
Figura 3. Distribuição espacial das taxas de carga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes nos municípios brasileiros, entre 2001 e 2021, em três períodos.....	88
Figura 4. Análise de cluster com Indicadores Locais de Associação Espacial – LISA das taxas de carga relacionada à hanseníase por 100.000, nos municípios brasileiros, entre 2001 e 2021, em três períodos.....	89

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Indicadores epidemiológicos e operacionais para avaliação do monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase e da qualidade dos serviços de hanseníase.25

ARTIGO 1 - TENDÊNCIA TEMPORAL E AGRUPAMENTOS ESPACIAIS E ESPAÇO-TEMPORAIS DOS INDICADORES DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO E DE BASE POPULACIONAL DE 20 ANOS

Tabela 1. Características sociodemográficas e coeficiente de detecção da hanseníase (por 100.000 habitantes) por região de residência, sexo e faixa etária no Brasil entre 2001 e 2020.58

Tabela 2. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos novos de hanseníase segundo a classificação operacional (MB e PB) no Brasil entre 2001 e 2020.60

Tabela 3. Análise de tendência temporal dos coeficientes de detecção da hanseníase no Brasil e suas regiões, segundo variáveis sociodemográficas, entre 2001 e 2020.61

Tabela 4. Análise de tendência temporal dos casos de hanseníase segundo variáveis clínicas e epidemiológicas no Brasil e suas regiões entre 2001 e 2020.62

Tabela 5. Clusters espaço-temporais dos coeficientes anuais de detecção da hanseníase nos municípios brasileiros entre 2001 e 2020.65

ARTIGO 2 - TENDÊNCIAS TEMPORAIS E IDENTIFICAÇÃO DE ÁREAS DE RISCO RELACIONADAS À CARGA DA HANSENÍASE NO BRASIL: UM ESTUDO ECOLÓGICO DE 2001 A 2021

Tabela 1. Tendência temporal das taxas de sobrecarga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes nos graus 1 e 2 de incapacidade física por sexo, Brasil, entre 2001 e 2021..... 86

Tabela 2. Tendência temporal das taxas de sobrecarga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes relacionadas aos graus 1 e 2 de incapacidade física por região do Brasil, entre 2001 e 2021.87

LISTA DE ABREVIATURAS

APC	Variação Anual Percentual (do inglês Annual Percentagem Change)
CID-10	Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).
DALY	Ano de Vida Ajustado por Incapacidade (do inglês Disability-Adjusted Life Year (DALY))
DO	Declaração de Óbito
DN	Doença Negligenciada
DTN	Doença Tropical Negligenciada
GIF 0	Grau 0 de Incapacidade Física
GIF 1	Grau 1 de Incapacidade Física
GIF 2	Grau 2 de Incapacidade Física
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
LISA	Índice Local de Associação Espacial (do inglês Local Indicators of Spatial Association)
LLR	Razão Logarítmica de Verossimilhança (do inglês Log Likelihood Ratio)
MB	Multibacilar
MS	Ministério da Saúde
OD	Razão de chance (do inglês Odds Ratio)
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
ONU	Organização das Nações Unidas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAVS	Programação das Ações de Vigilância em Saúde
PB	Paucibacilar
PQT	Poliquimioterapia
R ²	Coefficiente de determinação
RR	Risco relativo
SIG	Sistema de Informação Geográficas
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
YLD	Anos de Vividos com Incapacidade (do inglês Years Lived with Disability)
YLL	Anos de Vida Perdidos (do inglês Years of Life Lost)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Aspectos clínicos gerais da hanseníase	17
2.2 Aspectos epidemiológicos da hanseníase: apontamentos iniciais e evolução das políticas de eliminação	20
2.3 Indicadores de monitoramento da hanseníase.....	23
2.4 Análise de série temporal e aspectos temporais da hanseníase no Brasil.....	27
<i>2.4.1 Série temporal e regressão segmentada</i>	<i>27</i>
<i>2.4.2 Análise temporais da hanseníase no Brasil.....</i>	<i>27</i>
2.5 Análise de dados espaciais em saúde pública.....	29
<i>2.5.1 Geoprocessamento em saúde</i>	<i>29</i>
<i>2.5.2 Ferramentas de análise espacial e espaço-temporal</i>	<i>30</i>
2.5.2.1 Modelagem bayesiana empírica	30
2.5.2.2 Estatística de Moran	31
2.5.2.3 Estatística de varredura espacial e espaço-temporal.....	32
<i>2.5.3 Dados espaciais da hanseníase no Brasil</i>	<i>33</i>
2.6 Carga Global de Doença	35
2.7 Aspectos da carga da hanseníase.....	36
<i>2.7.1 Mortalidade e Anos de Vida Perdidos por morte prematura devido à hanseníase</i>	<i>36</i>
<i>2.7.2 Anos Vividos com Incapacidade gerados pela hanseníase</i>	<i>38</i>
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo geral.....	41
3.2 Objetivos específicos.....	41
4 MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1 Desenho do estudo	42
4.2 Área de estudo.....	42

4.3 Variáveis e indicadores	42
4.3.1 <i>Variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas</i>	42
4.3.2 <i>Indicadores relacionados aos casos novos de hanseníase.....</i>	43
4.3.3 <i>Carga da hanseníase</i>	44
4.4 Fonte de dados	44
4.5 Processamento e análise dos dados	45
4.5.1 <i>Caracterização do perfil sociodemográfico, clínico-epidemiológico e da carga da hanseníase na população acometida</i>	45
4.5.2 <i>Análise de tendência temporal</i>	46
4.5.3 <i>Distribuição e análise espacial</i>	47
4.5.4 <i>Análise espaço-temporal</i>	48
4.6 Considerações éticas	48
5 RESULTADOS	49
Artigo 1	49
Artigo 2	77
6 CONCLUSÕES.....	100
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	101
REFERÊNCIAS	102
APÊNDICES	112
Apêndice A – Artigo publicado em periódico científico classificado como Qualis A1	112
Apêndice B – Artigo submetido em periódico científico classificado como Qualis A1	126

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase, embora persista como um importante problema de saúde pública, vem apresentando redução no número de casos nos últimos anos em muitos lugares do Brasil (SANTOS et al., 2019; VELÔSO et al., 2018) No entanto, essa redução temporal do número de casos no país (WHO, 2020a) vem ocorrendo de forma lenta e muitos estudos indicam que a doença pode ter sua distribuição espacial associada à fatores socioeconômicos, estando relacionada à situação de pobreza dos municípios brasileiros (FERREIRA et al., 2019). Em consequência desse contexto, a doença apresenta um padrão de distribuição espacial heterogêneo (DUARTE-CUNHA; MARCELO DA CUNHA; SOUZA-SANTOS, 2015). Assim, a análise temporal, espacial e espaço-temporal dos indicadores clínico-epidemiológicos e da carga da hanseníase em nível nacional permitirá uma visão abrangente da doença no país ao longo dos anos.

Apesar da redução da carga da hanseníase ao longo das últimas décadas no Brasil (BASSO; ANDRADE; SILVA, 2021; SANTOS et al., 2019), alguns autores apontam para tendências crescentes do coeficiente de detecção da hanseníase e da mortalidade em diversos municípios e estados no mesmo período (DAMASCENO et al., 2021; RAMOS et al., 2020; SOUZA et al., 2018a). Essa persistência da doença e diferenças regionais e locais no comportamento temporal revelam características do processo saúde-doença que podem interferir no controle da hanseníase, como fatores sociodemográficos, econômicos, clínicos e endemicidade do local (SCHREUDER; NOTO; RICHARDUS, 2016). Dessa forma, um estudo a nível nacional que mostre a tendência temporal do coeficiente de detecção, dos indicadores clínico-epidemiológicos e das taxas da carga da hanseníase focando nos anos mais recentes, permitirá a compreensão da dinâmica de transmissão e do comportamento da doença durante esse período.

A distribuição espacial heterogênea da hanseníase no Brasil (DUARTE-CUNHA; MARCELO DA CUNHA; SOUZA-SANTOS, 2015; WHO, 2020a), resultante de uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de saúde pública (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017; FERREIRA et al., 2019), sugere que possam ocorrer aglomerados de risco situados nas regiões mais pobres do país (SOUZA et al., 2019a). Uma limitação dos estudos realizados é que não fizeram uma análise espaço-temporal que poderia identificar clusters de alto risco do agravo em períodos distintos e mais recentes. A utilização das técnicas de geoprocessamento em conjunto com as taxas da carga da doença, poderá indicar padrões espaciais mais consistentes acerca da associação dessa doença com o espaço,

haja vista que esses indicadores abrangem componentes de morbidade e mortalidade em um único indicador.

Diante do exposto, são necessários novos estudos para uma melhor compreensão do comportamento da hanseníase ao longo do tempo, em termos espaciais e espaço-temporais, bem como da carga da doença, apreendendo seu impacto em termos de incapacidade e morte, uma vez que os dados da literatura ainda são limitados para uma visão completa da situação da hanseníase e de suas consequências para a população afetada no Brasil. Portanto, com o objetivo de compreender a dinâmica temporal da hanseníase entre 2001 e 2021 e explicar sua distribuição no território nacional, este estudo se propõe a verificar o perfil epidemiológico da população afetada, analisar os padrões temporais dos indicadores clínico-epidemiológicos, coeficientes de detecção e taxas de carga da hanseníase, além de examinar os padrões espaciais e espaço-temporais desses indicadores no Brasil entre 2001 e 2021.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos clínicos gerais da hanseníase

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa milenar, de caráter crônico e estigmatizante, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, também denominado bacilo de Hansen. A doença atinge pessoas de qualquer sexo ou faixa etária, podendo apresentar evolução lenta e progressiva e, quando não tratada, pode causar deformidades e incapacidades físicas, muitas vezes irreversíveis envolvendo pele e os nervos periféricos (VELÔSO et al., 2018).

Essa enfermidade possui capacidade de infectar grande número de indivíduos, porém, poucos adoecem. Sua maior ocorrência é em pessoas com classes socioeconômicas baixas, devido à multiexposição, baixo nível de formação, estado nutricional e condições de moradia sendo assim definida como uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) (WHO, 2020a). Portanto, o domicílio é apontado como importante espaço de transmissão da doença (BARRETO et al., 2015; BRITO et al., 2015). Embora a nomenclatura “Doenças Tropicais Negligenciadas” seja amplamente utilizada, adapta-se melhor os termos Doenças Negligenciadas (DN), ou Doenças de Populações Negligenciadas, já que algumas doenças, tal qual a hanseníase, não estão limitadas apenas às regiões tropicais e subtropicais (HOTEZ; FUJIWARA, 2014).

O *M. leprae* é um gram-positivo intracelular obrigatório, sendo considerado um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pois se cora em vermelho pela fucsina e é resistente à descoloração pela lavagem com solução álcool-ácida (CONTIN et al., 2011). Ele apresenta tropismo tecidual por células cutâneas e por células de Schwann dos nervos periféricos (BHAT; PRAKASH, 2012), sendo que essa peculiaridade do *M. leprae* de invadir essas células nervosas é o que constitui a base das graves neuropatias responsáveis pelas incapacidades físicas da doença (BARRETO et al., 2015).

A transmissão da doença se dá por meio das vias aéreas superiores do sistema respiratório, de indivíduo infectado multibacilar e sem tratamento para um suscetível, tendo como condicionante um contato íntimo e prolongado, razão pela qual o domicílio é considerado um importante componente envolvido na cadeia epidemiológica de transmissão da doença. Ressalta-se o longo período de incubação, variando entre dois e sete anos, podendo ultrapassar uma década (CRUZ et al., 2017).

A hanseníase é uma doença que apresenta um amplo aspecto de sinais clínicos, porém, podem ser escassos no início da enfermidade. Quanto ao aspecto clínico, a doença é classificada em quatro tipos, segundo a classificação de Madrid: indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchowiana. A hanseníase indeterminada é a forma inicial e caracteriza-se clinicamente como uma lesão única, ligeiramente hipocrômica, como sensibilidade reduzida ou ausente. Essa forma pode evoluir espontaneamente para a cura. A forma tuberculoide caracteriza-se geralmente por lesão única ou poucas lesões (em geral até cinco lesões) bem delimitadas, com bordas elevadas e ausência de sensibilidade. Essas duas formas são classificadas para fins terapêuticos como paucibacilares (PB) (BRASIL, 2016; EICHELMANN et al., 2013).

A forma intermediária da hanseníase (dimorfa ou *borderline*) é instável do ponto de vista imunológico e suas características clínicas podem aproximar-se tanto do polo tuberculoide quanto do virchowiano. As manifestações clínicas podem variar entre nódulos eritematosos, placas cutâneas e neurites. As lesões possuem uma área central deprimida e com aspecto de pele normal e uma borda externa elevada com limites difusos. Por último, tem-se a forma virchowiana (lepromatosa) que se caracteriza por um processo sistêmico decorrente da ausência de imunidade celular mediada. As lesões são caracterizadas por placas infiltradas de coloração acastanhada ou ferruginosa. Também é comum a madarose superciliar e ciliar, espessamento neural, hansenomas no pavilhão auricular e a infiltração difusa na face. As formas dimorfa e virchowiana são classificadas como multibacilares (MB) e consideradas importantes na cadeia de transmissão (BRASIL, 2016; CRUZ et al., 2017; EICHELMANN et al., 2013).

O diagnóstico da doença é essencialmente clínico e epidemiológico, combinando uma anamnese detalhada, sobretudo da história familiar, e um exame dermatoneurológico criterioso, no qual as lesões são avaliadas quanto às sensibilidades tátil, térmica e dolorosa. Embora seja predominantemente clínico, exames laboratoriais podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico, como o exame baciloscópico e o histopatológico (BRASIL, 2016; CONTIN et al., 2011). Uma vez diagnosticada, a classificação operacional (paucibacilar ou multibacilar) deve ser utilizada para a definição da terapêutica ambulatorial com a utilização de poliquimioterapia (PQT), uma combinação de duas ou três drogas (Rifampicina, Dapsona e Clofazimina) na apresentação da cartela (BRASIL, 2016; CRUZ et al., 2017; LASTÓRIA; ABREU, 2014a).

O grande problema da hanseníase reside no risco de incapacidades físicas em decorrência da lesão neural, que pode afetar principalmente os troncos nervosos dos membros

superiores e inferior. Essas lesões podem resultar em perda da extensão do punho (mão caída), garra ulnar, garra mediana, perda da dorsiflexão (pé caído) e em garra de artelhos. Como consequência, tem-se o desequilíbrio muscular e o aumento de pressão em áreas específicas, o que pode resultar no aparecimento de úlceras (BRASIL, 2016; CRUZ et al., 2017; LASTÓRIA; ABREU, 2014a, 2014b).

Em razão do potencial lesivo, a avaliação neurológica simplificada e a avaliação do grau de incapacidade física (GIF) são componentes importantes do acompanhamento dos pacientes. Essas avaliações devem ser feitas, no mínimo, duas vezes: no diagnóstico e na alta por cura. O GIF é classificado em grau 0 (GIF 0) quando não há nenhuma incapacidade física em olhos, mãos e pés; grau I (GIF 1) quando há diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, mãos ou pés; e grau II (GIF 2) quando há incapacidades físicas e deformidade em olhos, nas mãos e nos pés (LASTÓRIA; ABREU, 2014a).

Além de determinar o quanto o paciente foi acometido pela hanseníase, a avaliação do GIF é um indicador epidemiológico importante, tanto para indicar o grau de precocidade ou não do diagnóstico, quanto para avaliar o impacto do tratamento na vida do doente, além da própria qualidade da atenção prestada. Na presença de algum comprometimento funcional, o paciente deve ser encaminhado para a reabilitação física (BRASIL, 2016).

A hanseníase, embora seja uma doença crônica e tratável, ainda representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em países endêmicos, devido às suas complicações e possíveis desfechos fatais (NANJAN CHANDRAN et al., 2021). As mortes associadas à hanseníase geralmente estão relacionadas a complicações secundárias decorrentes da progressão da doença, da falta de tratamento adequado ou de coinfeções. As principais causas de mortalidade incluem reações hansênicas graves, como o eritema nodoso hansênico (ENH), que pode levar a falência múltipla de órgãos devido à intensa resposta inflamatória sistêmica (FERREIRA et al., 2019; NANJAN CHANDRAN et al., 2021).

Além desses fatores, a hanseníase pode comprometer órgãos vitais, como os rins e o fígado, especialmente em pacientes com formas avançadas da doença ou que apresentam imunossupressão. O acometimento neural severo, característico da hanseníase, também pode levar a úlceras crônicas e infecções secundárias, favorecendo quadros sépticos, que representam um fator significativo de risco de morte (MARTINS-MELO et al., 2015; RAMOS, 2011). Além disso, Ramos (2011), apontou também que a hanseníase pode estar associada à morte por efeitos adversos de medicamentos utilizados no tratamento, com risco relativo (RR) de 208,5 (IC 95%: 126,3–344,1), bem como à ocorrência de doença hepática

tóxica, com RR de 79,3 (IC 95%: 52,6–119,6), evidenciando a relevância de monitoramento clínico contínuo durante o tratamento.

Outro aspecto relevante sobre a mortalidade relacionada a hanseníase é sua associação com comorbidades, como diabetes mellitus e desnutrição, que podem agravar o curso da doença e aumentar a vulnerabilidade dos pacientes a infecções oportunistas (RAMOS, 2011). A falta de acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado com poliquimioterapia (PQT) contribui para o agravamento da condição clínica dos indivíduos acometidos, reforçando a necessidade de estratégias de vigilância epidemiológica, diagnóstico oportuno e acompanhamento contínuo para reduzir a mortalidade associada à hanseníase (BARBOSA et al., 2014).

2.2 Aspectos epidemiológicos da hanseníase: apontamentos iniciais e evolução das políticas de eliminação

No mundo, foram notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS) 182.815 casos novos de hanseníase em 2023 (BRASIL, 2023). Desses, aproximadamente 24.900 ocorreram na Região das Américas, sendo o Brasil responsável por 22.773 notificações, o que representa cerca de 91,5% dos casos das Américas (WHO, 2025). Entre os casos registrados globalmente, 10.322 (5,6%) foram diagnosticados em menores de 15 anos, um importante indicativo da persistente transmissão ativa da doença. Em relação ao Grau de Incapacidade Física (GIF), 9.729 casos apresentaram deformidades visíveis (GIF 2) no momento do diagnóstico. No Brasil, dados nacionais indicam que mais de 19.000 novos casos com GIF 2 foram registrados em 2022 (WHO, 2025), o que reforça a gravidade da situação epidemiológica, especialmente em regiões mais vulneráveis socialmente.

Adicionalmente, o Brasil não atingiu a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (definida pela prevalência inferior a 1 caso por 10.000 habitantes), devido a isso, o Brasil é classificado como um país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos, estando atrás apenas da Índia (WHO, 2020).

A busca pela eliminação da doença não é recente, mas só foi a partir da introdução da PQT, ocorrida em 1981, que a luta contra a hanseníase no mundo desencadeou um conjunto de ações positivas para controle da doença. Em 1986, a OMS apresentou um primeiro plano de ações com o objetivo de eliminar a doença até o ano 2000, mas apenas em 1991 a hanseníase foi incluída como problema de saúde pública e a meta de eliminação foi

estabelecida, definida por uma prevalência inferior a um caso para cada 10 mil habitantes. Esse compromisso foi assumido por 122 países, sendo registrado redução de quase 85% de novos casos no mundo entre 1985 e 1999, um ano antes do prazo estabelecido para a eliminação (WHO, 2000).

No ano 2000, a meta em nível global foi alcançada, porém ainda havia países com prevalência superior a um caso para cada 10 mil habitantes. Desde então, foram lançados diversos planos contendo estratégias com o intuito de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública nos países que ainda não haviam alcançado a meta. Atualmente, embora avanços notáveis tenham sido observados, nem todos os países alcançaram a eliminação, incluindo o Brasil (WHO, 2020a).

No ano seguinte, a OMS lançou a “Estratégia global para a hanseníase (2016-2020)” com o título de “Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase”. Esse plano de ações ampliou o impulso criado no controle da hanseníase em âmbito global através do fortalecimento do controle e parcerias governamentais para combate da doença e da discriminação. A fim de alcançar o objetivo final de um mundo sem hanseníase, foram propostas as seguintes metas: I) Número de crianças com diagnóstico de hanseníase e deformidades visíveis reduzidas a 0; II) Taxa de novos casos de hanseníase com deformidades visíveis reduzida a <1/1 milhão de habitantes; III) Número de países com leis que permitam a discriminação por hanseníase reduzidos a 0. (WHO, 2016).

Esse foi um dos mais importantes avanços no combate recente à doença até o ano de 2020. Embora não tenha alcançado a meta de eliminação, o número de casos novos no Brasil apresentou importante redução nessas quase duas décadas do século XXI. Em 2001, por exemplo, foram diagnosticados 45.874 casos novos, sendo 3.555 em menores de 15 anos. Em 2016, esse número reduziu para 25.218 casos, sendo 1.696 na população menor de 15 anos. O coeficiente de detecção geral passou de 26,61/100 mil em 2001, para 12,23/100 mil em 2016, e o coeficiente de detecção em menores de 15 anos de 6,96/100 mil para 3,63/100 mil (WHO, 2020a).

No ano de 2021, a OMS lançou a mais nova estratégia intitulada “Rumo à hanseníase zero. Estratégia global para hanseníase (Doença de Hansen) 2021-2030”. Atualmente em vigor, a nova política incorporou quatro principais pilares: (I) implementar roteiros integrados de hanseníase zero, de propriedade do país, em todos os países endêmicos; (II) ampliar a prevenção da hanseníase juntamente com a detecção ativa integrada de casos; (III) tratar a hanseníase e suas complicações e prevenir novas incapacidades; e (IV) combater o estigma e garantir que os direitos humanos sejam respeitados. A interrupção da transmissão e

eliminação da doença estão no centro da Estratégia com foco nas seguintes metas: reduzir para 120 o número de países relatando zero novos casos autóctones; redução de 70% no número anual de novos casos detectados; Redução de 90% na taxa por milhão de população de novos casos com GIF2; e redução de 90% na taxa por milhão de crianças de novos casos de crianças com hanseníase. (WHO, 2021).

Esse novo plano ampliou suas metas e pilares estratégicos, além de ter formulado planos de ações mais definidos e direcionados em relação à estratégia anterior, sendo esses os mais importantes avanços desse novo plano de ações (WHO, 2021). As principais ações incluem:

- Aumentar o número de pesquisas avançadas sobre novas abordagens de prevenção;
- Continuar investindo em pesquisas para diagnósticos de doenças e infecções.
- Desenvolver estratégias de vigilância, sistemas e diretrizes para detecção de casos e tratamento.
- Garantir o fornecimento de medicamentos, incluindo o acesso à PQT, medicamentos profiláticos (como rifampicina), medicamentos de segunda linha e medicamentos para tratar reações; monitorar eventos adversos e resistência.
- Assegurar capacidade para detecção de casos (exame de contato, diagnóstico), tratamento e vigilância; integrar com cuidados primários, outras doenças de pele, DTNs, TB e/ou outros programas quando apropriado.
- Combater o estigma e a discriminação para garantir o acesso aos serviços e à inclusão na sociedade; garantir que os direitos humanos das pessoas afetadas pela hanseníase sejam respeitados.

No Brasil, a eliminação da hanseníase é prioridade para o MS, e para isso foi elaborada a Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022 (BRASIL, 2020). Essa estratégia engloba o objetivo geral de reduzir a carga da doença no país ao fim de 2022, e tem como metas: 1) reduzir para 30 o número total de crianças com grau 2 de incapacidade física; 2) reduzir para 8,83/1 milhão de habitantes a taxa de pessoas com grau 2 de incapacidade física; e 3) implantar em todos estados canais para registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares.

As principais estratégias de ação desse plano de enfrentamento da hanseníase no Brasil incluem detectar precocemente os casos e realizar o exame de contatos, fortalecer interfaces e parcerias governamentais e não governamentais, incluir a hanseníase como prioridade de pesquisa na agenda das principais agências de fomento a pesquisas nacionais, regionais,

estaduais e municipais, fortalecer a capacidade de participação ativa das pessoas acometidas pela hanseníase em espaços de controle social e nos serviços de saúde, entre outras várias ações implementadas (BRASIL, 2020).

Para enfatizar a importância do enfrentamento da hanseníase no Brasil e no Mundo, a doença está contemplada no Objetivo 3 de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU). Esse objetivo visa promover o bem-estar e uma vida saudável, com a meta de combater as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e outras doenças transmissíveis e tropicais negligenciadas até o ano de 2030 (WHO, 2020a). Adicionalmente, no Brasil, a hanseníase faz parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, e, portanto, é obrigatório que os profissionais de saúde reportem os casos do agravo no Sistema de Informação de Agravo de Notificação (BRASIL, 2020).

Vale ressaltar que o Brasil não atingiu a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, devido a isso, o Brasil é classificado como um país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos, estando atrás apenas da Índia (WHO, 2020a).

2.3 Indicadores de monitoramento da hanseníase

Apesar da redução da carga da hanseníase no Brasil nas últimas décadas, essa redução não foi suficiente para alcançar a meta de eliminação da doença no país. Observando o país de forma desagregada por estados e regiões, o quadro é diversificado, pois há áreas que concentram maior endemicidade (BRASIL, 2016).

É observado então que a hanseníase ainda constitui um importante problema de saúde pública no país e que, para o alcance das metas estabelecidas pelos Programas Nacionais e Internacionais, esforços devem ser feitos a fim de superar fatores que dificultam uma ação decisiva sobre a doença. A principal estratégia brasileira para alcançar baixos níveis endêmicos baseia-se na organização de uma rede de atenção com a integração das ações de controle, (diagnóstico precoce, tratamento oportuno, prevenção e tratamento de incapacidades e vigilância dos contatos domiciliares) nos serviços da atenção primária à saúde e a manutenção da atenção especializada em razão do potencial incapacitante da doença (BRASIL, 2016).

No entanto, para efetuar o monitoramento e avaliar a eficácia dessas medidas de controle, a construção e análise de indicadores são consideradas indispensáveis. Estes indicadores podem ser usados para subsidiar a mensuração dos aspectos relacionados à

hanseníase, ajudando a descrever a situação epidemiológica da doença e acompanhar mudanças ou tendências em um período (BRASIL, 2020).

O Ministério da Saúde através da portaria N° 3.125, de 7 de outubro de 2010, propõe 11 indicadores (Quadro 1) que são classificados em dois grupos de acordo com o tipo de avaliação a que se destinam: epidemiológicos e operacionais (BRASIL, 2010). Os indicadores epidemiológicos referem-se ao comportamento da doença e medem a magnitude do problema, indicando a situação epidemiológica da hanseníase observada em determinado período. Os indicadores operacionais referem-se às atividades de controle da doença realizadas pelas unidades de saúde, ou seja, medem os trabalhos realizados, indicando a sua quantidade e qualidade (BRASIL, 2010, 2016).

Quadro 1. Indicadores epidemiológicos e operacionais para avaliação do monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase e da qualidade dos serviços de hanseníase.

Indicadores epidemiológicos	Utilidade
Coeficiente de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100.000 habitantes.	Medir força de morbidade, magnitude e tendência da endemia.
Coeficiente de detecção anual de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos por 100.000 habitantes.	Medir força da transmissão recente da endemia e sua tendência.
Proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico, entre os casos novos detectados e avaliados no ano.	Avaliar a efetividade das atividades da detecção oportuna e/ou precoce de casos.
Coeficiente de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico por 100.000 habitantes.	Avaliar as deformidades causadas pela hanseníase na população geral e compará-las com outras doenças incapacitantes.
Proporção de casos de hanseníase curados com grau 2 de incapacidade física, dentre os casos avaliados no momento da alta por cura no ano.	Avaliar a transcendência da doença e subsidiar a programação de ações de prevenção e tratamento de incapacidades pós-alta por cura.
Coeficiente anual de prevalência de hanseníase por 10.000 habitantes.	Medir a magnitude da endemia.
Indicadores operacionais	Utilidade
Proporção de casos novos de hanseníase com o grau de incapacidade física avaliado no momento do diagnóstico.	Medir a qualidade do atendimento nos serviços de saúde e monitorar os resultados das ações da Programação de Ações de Vigilância em Saúde (PAVS).
Proporção de cura de hanseníase entre os casos novos diagnosticados nos anos das coortes.	Avaliar a qualidade da atenção e do acompanhamento dos casos novos diagnosticados até a completude do tratamento. Monitorar o Pacto pela Vida.
Proporção de examinados entre os contatos intradomiciliares registrados dos casos novos de hanseníase no ano.	Avaliar a capacidade dos serviços em realizar a vigilância de contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase para detecção de novos casos. Monitorar o resultado das ações da Programação das Ações de Vigilância em Saúde (PAVS).
Proporção de casos curados no ano com grau de incapacidade física avaliado.	Medir a qualidade do atendimento nos serviços de saúde e monitorar os resultados da PAVS.
Proporção de casos de hanseníase em abandono de tratamento entre os casos novos diagnosticados nos anos das coortes.	Avaliar a qualidade da atenção e do acompanhamento dos casos novos diagnosticados até a completude do tratamento

Fonte: Adaptado de Brasil, 2016.

A incidência constitui em um dos indicadores básicos para o conhecimento e manejo de qualquer doença em saúde coletiva. Este indicador traduz a ideia de intensidade com que a morbidade acontece em uma população (KERR-PONTES; ROUQUAYROL, 2003). Porém, para a hanseníase, seu longo tempo de incubação e evolução lenta, torna o termo incidência

não adequado, visto que casos descobertos em um determinado ano podem não ser exatamente “casos novos”. Portanto, diante da dificuldade de sua mensuração direta, a taxa de detecção de casos novos é utilizada como um indicador representante da taxa de incidência (WHO, 2021).

O indicador coeficiente de detecção de casos em menores de 15 anos também deve ser analisado, visto que este é apontado como um dos mais importantes em termos da sinalização de dinâmica de transmissão recente (BRASIL, 2016). Devido ao seu elevado tempo de incubação, esta é considerada uma doença do adulto e do jovem adulto. Assim, quando diagnosticada em crianças, indica alta transmissibilidade e exposição precoce ao *M. leprae* (SASIDHARANPILLAI et al., 2014).

A ocorrência de incapacidades físicas no momento do diagnóstico permite avaliar a capacidade da rede de serviços de saúde em detectar precocemente os casos, visto que o risco de aparecimento destas aumenta com o tempo de duração da doença. Dessa forma, a presença de incapacidades físicas (inclusive GIF 1) pode ser considerado diagnóstico tardio. No entanto, o atraso na detecção não só potencialmente conduz às incapacidades físicas, mas também favorece a manutenção da cadeia de transmissão (NANJAN CHANDRAN et al., 2021). Sendo assim, este indicador permite avaliar tanto o componente operacional quanto epidemiológico.

É considerado importante também a avaliação da forma clínica na qual o doente é diagnosticado. O predomínio de casos detectados na forma indeterminada reflete um diagnóstico precoce, visto que esta é a fase inicial da doença (CRUZ et al., 2017). Por outro lado, a ocorrência de casos diagnosticados nas formas mais avançadas da doença significa diagnóstico tardio (NANJAN CHANDRAN et al., 2021), pois a evolução para essas formas pressupõe meses ou anos na fase indeterminada (CRUZ et al., 2017).

Assim, para que haja otimização das estratégias de eliminação da hanseníase, a implantação da descentralização da atenção primária é essencial nesse processo para favorecer o diagnóstico e tratamento na fase inicial da doença, a busca ativa de casos, o controle de contatos e o desenvolvimento de ações educativas. No entanto, deve-se ter ciência que o monitoramento e avaliação das ações de controle da hanseníase devem ser contínuos, um processo no qual as ações podem ser ajustadas para alcançar os objetivos e resultados planejados (ATKINSON; HARAN, 2004).

2.4 Análise de série temporal e aspectos temporais da hanseníase no Brasil

2.4.1 *Série temporal e regressão segmentada*

A análise de série temporal na saúde permite compreender a evolução de uma doença ou evento de saúde ao longo do tempo em um local definido, podendo contribuir para a previsão futura ou para avaliar os efeitos de uma determinada intervenção. Esse tipo de análise objetiva, principalmente, identificar padrões não aleatórios ao longo da série temporal. Uma vez identificados, fornecem subsídios para o desencadeamento de um conjunto de intervenções (LATORRE; CARDOSO, 2001).

Embora modelos de regressão linear sejam comumente utilizados para a análise temporal em saúde, eles não permitem identificar mudanças ao longo do tempo. Para superar essa fragilidade, surgiu o modelo de regressão segmentada (Joinpoint Regression). A principal vantagem do joinpoint é a possibilidade de testar se uma reta com vários segmentos é melhor para explicar o comportamento temporal de um determinado evento do que uma reta ou uma linha com menos segmentos. Isso possibilita a identificação de pontos da série temporal em que ocorrem mudanças estatisticamente significativas na tendência (KIM et al., 2000).

Ressalta-se ainda que entre as inflexões (joinpoints) o modelo assume uma tendência linear e são respeitados os mesmos pressupostos necessários à aplicação da regressão linear, exceto a independência e a homogeneidade das variâncias. Nesse caso, assume-se o pressuposto de heterocedasticidade (variâncias não iguais para todas as observações). O método dos mínimos quadrados ponderados é utilizado para estimar os parâmetros. Ademais, o número de inflexões é obtido através da aplicação de vários testes de permutação, sendo o desempenho avaliado através de simulações de Monte Carlo (KIM et al., 2000). Em pesquisas com hanseníase, há alguns trabalhos que utilizaram esse recurso para a análise temporal.

2.4.2 *Análise temporais da hanseníase no Brasil*

Para destacar a evolução temporal dos indicadores da hanseníase ao longo das últimas décadas, é fato de que houve redução da carga da hanseníase em todo o mundo, embora diferenças regionais e locais no comportamento temporal existam e revelem características do processo saúde-doença (SCHREUDER; NOTO; RICHARDUS, 2016). Ao investigar os padrões temporais de indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase em um município de alta endemicidade no Ceará, os autores observaram que o coeficiente de

detecção na população geral aumentou 59,6% entre 2001 e 2003, seguido de uma redução de 41,1% no período de 2003 a 2016. No caso do coeficiente de detecção em menores de 15 anos, houve uma queda média anual de 6,9% ao longo de todo o período analisado. Além disso, o diagnóstico por exame de contato apresentou um aumento expressivo de 138,8% entre 2001 e 2003, enquanto o diagnóstico por demanda espontânea cresceu 4,5% entre 2001 e 2009. O coeficiente de detecção de casos com Grau de Incapacidade Física 2 (GIF 2) apresentou uma redução significativa de 9,6% no período total. Os autores associaram o aumento no coeficiente de detecção geral ao crescimento dos diagnósticos realizados por meio do exame de contato (PEREIRA et al., 2019).

No estado de Alagoas, com o objetivo de analisar a tendência temporal de alguns indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase entre 2010 e 2015, os autores constataram redução do coeficiente de prevalência em 11,2% e de aumento da proporção de contatos examinados no estado. O coeficiente de detecção na população de 0 a 14 anos apresentou duas tendências significativas, sendo a primeira de redução, entre 2010 e 2013 (APC = -7,1%) e a segunda de crescimento, entre 2013 e 2015 (7,8% ao ano). Além disso, ao analisar separadamente as regiões de saúde de Alagoas, foi verificada heterogeneidade na evolução do indicador, havendo regiões com tendências decrescentes e estáveis contrastando com a 9ª região de saúde (altamente endêmica para o agravo) que apresentou tendência crescente 7,2% de 2001 a 2014 e estabilidade a partir desse ano até 2019 (DAMASCENO et al., 2021).

Da mesma forma, em estudo conduzido no estado da Paraíba, foi observado redução dos coeficientes de detecção de casos novos de hanseníase na população geral e em menores de 15 anos entre os anos de 2001 e 2016. Ao comparar as macrorregiões de saúde do estado, os autores constataram heterogeneidade na evolução do indicador, havendo regiões com tendência de redução, outras áreas com padrão estacionário e ainda aquelas que mostraram crescimento (ARAÚJO et al., 2018).

Freitas et al., (2017), em análise da situação epidemiológica da hanseníase no estado de Mato Grosso, evidenciaram tendência crescente da ocorrência de formas multibacilares e de indivíduos com GIF 2, além de manutenção das baixas proporções de cura entre 2001 e 2012. Esses achados reforçam a existência de problemas operacionais, resultando em diagnóstico tardio e manutenção da cadeia epidemiológica de transmissão. De aspecto semelhante, no estado da Bahia foi verificado aumento de 7,3% da taxa de mortalidade da hanseníase entre 1999 e 2014. Além disso, algumas faixas etárias, sexo masculino e algumas

regiões do estado também apresentaram tendência de aumento da mortalidade (SOUZA et al., 2018a).

Adicionalmente, em nível nacional, ao avaliarem as tendências temporais dos coeficientes de detecção de novos casos de hanseníase por estado e região do Brasil, os autores observaram uma redução significativa da taxa de detecção no país, com queda média anual de 1,8% entre 1990 e 2016, passando de 19,96 para 12,23 casos por 100 mil habitantes. Em nível regional, foram identificadas tanto tendências estacionárias quanto decrescentes ao longo do período. No âmbito estadual, os estados do Rio Grande do Norte e Alagoas apresentaram aumento na taxa de detecção, com crescimentos anuais de 1,4% e 2,1%, respectivamente (SOUZA et al., 2019c).

Esses breves apontamentos sobre a evolução temporal da hanseníase no Brasil e a diversidade de resultados encontrados reforçam a necessidade de debruçar-se sobre o problema em diferentes escalas de análise, explorando as tendências temporais dos indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase através de variáveis sociodemográficas no Brasil.

2.5 Análise de dados espaciais em saúde pública

2.5.1 Geoprocessamento em saúde

Os estudos da ocorrência de doenças a partir de sua localização espacial são bastante difundidos na saúde pública. Eles possibilitam a localização de casos segundo a distribuição em determinada área ou território, através da elaboração de mapas que destaquem áreas geográficas com alta ou baixa prevalência, incidência, taxas de mortalidade ou outros indicadores de uma doença específica e a variabilidade dessas taxas no âmbito espacial. Os mapas podem ser utilizados para exibir pontos quentes ou aglomerados espaciais que indicam espaços de maior risco e que podem surgir devido a efeitos ambientais, demográficos ou culturais (BANERJEE, 2016).

A análise espacial tem sido um dos principais meios para armazenar e comunicar dados através dos mapas. Seus atributos podem ser facilmente descritos, e a visualização de áreas quentes ou frias formam padrões o que são rapidamente discerníveis em mapas mais estruturados. Além disso, permite a apresentação da distribuição espacial e o cenário de risco para ocorrência de doenças, podendo até mesmo prever o surgimento ou desaparecimento de determinado agravo ou doença em uma região (BRASIL, 2007a; PHILLIPS et al., 2017).

Para compreender a relação do ambiente com distribuição da doença, podem ser utilizados mapas físicos e topográficos, em formato digital, da unidade geográfica a ser estudada para análise espacial aos quais podem ser adicionados as coordenadas precisas de posicionamento a partir do Sistema de Posicionamento Global (GPS) (BRASIL, 2006). Adicionalmente, os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) possibilitam a realização de análises espaciais complexas, através da integração de dados de diversas fontes e do grande volume de dados que podem ser analisados. Sendo assim, com essas ferramentas pode-se analisar com maior facilidade, ao nível ecológico, a associação de eventos relacionados à saúde, permitindo novos caminhos para identificação de situações de risco e problemas de saúde da população (BANERJEE, 2016; CARVALHO; PINA; SANTOS, 2000).

De maneira geral, os métodos de análise espacial na saúde pública vêm sendo usados principalmente em estudos ecológicos, na detecção de aglomerados espaciais ou espaço-temporais, na avaliação e monitoramento ambiental e aplicados ao planejamento e avaliação de uso de serviços de saúde. No que se refere à difusão espacial da hanseníase, 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 (SILVA et al., 2017).

2.5.2 Ferramentas de análise espacial e espaço-temporal

2.5.2.1 Modelagem bayesiana empírica

Dois importantes desafios na aplicação de abordagens espaciais em saúde são a qualidade dos dados utilizados e as características das unidades escolhidas para análise. No Brasil, a heterogeneidade das áreas de estudo e os problemas decorrentes da qualidade das informações disponíveis implicam na necessidade de adoção de mecanismos que possam garantir maior estabilidade aos dados para uma análise correta do padrão espacial (CATELAN; LAGAZIO; BIGGERI, 2010).

Dentre os problemas que podem comprometer a qualidade da informação produzida na análise espacial estão as unidades geográficas que apresentam uma população de risco muito pequena ou um número de casos muito baixos. O baixo número de eventos resulta em estimativas pouco precisas, comprometendo a qualidade e coerência das conclusões extraídas dessas análises (CATELAN; LAGAZIO; BIGGERI, 2010).

A alternativa mais recomendada nesses casos é a utilização da modelagem bayesiana empírica. Essa técnica possibilita a suavização das taxas e, conseqüentemente, melhora da estabilidade, uma vez que restringe a flutuação aleatória ocasionada por eventos raros. A estabilidade pode ser aumentada se houver a incorporação de efeitos espaciais de vizinhança no cálculo das estimativas, isto é, quando se adiciona um componente local através da convergência de valores encontrados para uma média dos vizinhos (BRASIL, 2007b).

A modelagem bayesiana empírica local tem sido amplamente utilizada na melhoria de taxas epidemiológicas, sendo aplicada, por exemplo, no mapeamento da transmissão da COVID-19 nos municípios brasileiros (GOMES et al., 2020), na mortalidade por esquistossomose (PAZ et al., 2021) e na incidência da leishmaniose visceral (BRAZ et al., 2021), entre outros muitos estudos. Em investigação da hanseníase, a modelagem bayesiana já foi utilizada por alguns autores (DAMASCENO et al., 2021; SILVA et al., 2017; SOUZA et al., 2019a).

2.5.2.2 Estatística de Moran

Na abordagem espacial de eventos de algum desfecho de saúde, é necessário identificar o padrão espacial assumido pelo conjunto de dados, podendo ser de dependência espacial (autocorrelação) ou não. A autocorrelação espacial mede a relação entre observações com proximidade espacial, considerando que observações próximas espacialmente possuam valores parecidos. A dependência espacial é uma característica inerente à representação de dados, através de subdivisões territoriais, sendo fundamental a quantificação desse grau de dependência (ANSELIN, 1995; BRASIL, 2007b)

Nesse sentido, diferentes ferramentas podem ser utilizadas para medir a dependência espacial, sendo a estatística de Moran (Índice de Moran I) a mais utilizada. Trata-se de um índice global, pois indica o grau de autocorrelação no conjunto de dados, a partir do produto dos desvios em relação à média global. Os valores podem variar entre -1 e +1, sendo que os valores próximos de -1 indicam autocorrelação espacial negativa, os valores próximos de +1 indicam autocorrelação espacial positiva e os valores próximos de zero indicam a ausência de autocorrelação (ANSELIN, 1995).

Quando constatada a autocorrelação global, realiza-se a análise espacial local (*Local Indicators of Spatial Association – LISA*) com o objetivo de quantificar o grau de associação espacial a que cada localização do conjunto amostral está submetida em função de um modelo de vizinhança, permitindo inferir padrões locais da distribuição espacial das variáveis

analisadas. O I Moran Local se constitui numa decomposição do I Moran Global, no qual é possível elaborar uma análise do padrão local dos dados espaciais (CHEN, 2013).

Esse modelo é capaz de indicar áreas nas quais existe tendência em se encontrar valores similares. Cada área recebe um valor de significância e é alocado em um quadrante no diagrama de espalhamento de Moran: Q1 (valores positivos, médias positivas) e Q2 (valores negativos, médias negativas) indicam pontos de associação espacial positiva, no sentido de que uma localização possui vizinhos com valores semelhantes; Q3 (valores positivos, médias negativas) e Q4 (valores negativos, médias positivas) indicam pontos de associação espacial negativa, no sentido de que uma localização possui vizinhos com valores distintos (CHEN, 2013).

Na prática, a estatística de Moran Global e Local torna-se útil para a identificação do padrão de distribuição espacial e para a identificação de áreas prioritárias. No estudo da hanseníase, o modelo já é amplamente difundido e recomendado (DAMASCENO et al., 2021; SILVA et al., 2017; SOUZA et al., 2019b).

2.5.2.3 Estatística de varredura espacial e espaço-temporal

A estatística de varredura, corresponde a um teste para a identificação de cluster, seu risco relativo e sua significância estatística. Uma vantagem dessa estatística é que, ao utilizá-la, evita-se o viés de pré-seleção na busca de conglomerados, sem especificar a sua dimensão ou localização, além de permitir analisar dados espaciais em vários períodos dentro de um recorte temporal maior. Uma desvantagem desse método é o uso de janelas de varredura circulares, o que faz com que os conglomerados identificados assumam, obrigatoriamente, uma forma circular. Caso o formato real do conglomerado seja diferente, o método poderá subestimá-lo ou superestimá-lo (DUCZMAL; KULLDORFF; HUANG, 2006).

O teste se fundamenta na razão de máxima verossimilhança, cuja hipótese alternativa é de existência de um risco elevado no interior da janela, em comparação com o exterior. A função de verossimilhança é maximizada sobre todas as localidades e tamanhos de janelas, em que aquela com a máxima verossimilhança constitui o conglomerado mais provável de não ocorrência ao acaso. A significância do conglomerado é medida pelo teste de Monte Carlo (KULLDORFF, 1997).

Atualmente, é possível detectar conglomerados por meio de vários modelos de probabilidade, os quais são escolhidos de acordo com a distribuição da variável de interesse em estudo (KULLDORFF et al., 2005). Além disso, é possível realizar análises puramente

temporais, espaciais e espaço-temporais que podem ser executados de duas formas: 1) análise retrospectiva (KULLDORFF et al., 1998), que visa detectar em um espaço e período fixados tanto os conglomerados ativos, aqueles que permanecem até a data final do período em estudo, quanto os conglomerados históricos, aqueles que deixaram de existir antes do final do período em estudo; 2) a análise prospectiva (KULLDORFF, 2001) que detecta somente os conglomerados ativos, ou seja, a varredura visa somente detectar conglomerados que não cessaram até a data final do período estudado.

Nos últimos anos, a estatística de varredura espacial tem sido bastante difundida na área da saúde, sobretudo pelo diferencial, em relação à estatística de Moran, de identificar os aglomerados, o risco relativo de cada um e o número de localidades que os compõem. Dentre as aplicações, a ferramenta já foi utilizada para diversos eventos de saúde, principalmente com doenças infecciosas (DESJARDINS; HOHL; DELMELLE, 2020; PAZ et al., 2020). No estudo da hanseníase no Brasil, alguns trabalhos vêm utilizando essa técnica (DAMASCENO et al., 2021; RODRIGUES et al., 2020; SOUZA et al., 2019a).

2.5.3 Dados espaciais da hanseníase no Brasil

Em relação aos estudos com dados espaciais em hanseníase, é consenso dizer que a doença apresenta distribuição espacial heterogênea no Brasil (DUARTE-CUNHA; MARCELO DA CUNHA; SOUZA-SANTOS, 2015; WHO, 2020a). Alguns autores relataram que essa distribuição tem associação com as regiões mais pobres do país (FERREIRA et al., 2019; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017) estando, portanto, associada à piores indicadores socioeconômicos.

No estado de Alagoas, através de uma análise espacial e espaço-temporal da taxa de incidência da hanseníase entre 2001 e 2019, os autores verificaram aglomerados de alto risco referentes a essa taxa, principalmente nos municípios do interior. Além disso, um dos municípios, no período de 2007 a 2015, apresentou risco de transmissão da doença de 4,88 vezes maior em relação ao resto do estado, provavelmente devido à endemicidade do município e baixas condições socioeconômicas (DAMASCENO et al., 2021). De forma semelhante, nos municípios do estado de Sergipe, foram identificados aglomerados de alto risco para detecção da hanseníase na população geral, em menores de 15 anos e em casos com Grau de Incapacidade Física 2 (GIF 2), apresentando elevados riscos relativos. Destaca-se, especialmente, o agrupamento de casos com GIF 2, que apresentou risco 17,4 vezes maior de

detecção da doença em comparação com o restante do estado, no período de 2004 a 2016 (SOUZA et al., 2019a).

Em um estudo para detectar áreas com maior taxa de detecção de casos de hanseníase na região Amazônica do Brasil, os autores detectaram 10 aglomerados de alto risco. Esses aglomerados abrangeram 1.173 municípios com 65.357 casos diagnosticados no período 2005-2007, 53,5% do total de casos no Brasil. O risco relativo do aglomerado primário em relação ao resto da região amazônica foi 4,69. Os autores associaram a endemicidade da região amazônica ao fato de que quando a hanseníase foi introduzida nesta região, provavelmente causou uma epidemia entre a população indígena devido à falta de exposição anterior à infecção (PENNA; WAND-DEL-REY DE OLIVEIRA; PENNA, 2009).

Em um estudo que teve como objetivo analisar a associação ecológica entre as características demográficas e socioeconômicas dos municípios brasileiros e a taxa média de incidência de hanseníase no período de 2009 a 2011, os autores observaram que as maiores taxas de incidência estavam concentradas nas regiões Centro-Oeste e Norte, em comparação com o Sul, especialmente em grandes cidades e áreas com maior urbanização. O município de São Luís (MA) foi destacado por apresentar uma elevada taxa de incidência (69,2 casos por 100 mil habitantes) em relação às demais metrópoles brasileiras. Já Marituba (PA) registrou a maior taxa entre municípios com mais de 100 mil habitantes, com 253,5 casos por 100 mil habitantes (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014).

Em relação a mortalidade da hanseníase, poucos trabalhos abordaram-na de forma que evidenciasse sua situação em cada região e estado, fazendo comparativos entre as localidades e abrangendo os anos mais recentes. No estado da Bahia, no período de 1999 a 2014, foram detectados vários municípios, principalmente do interior, que englobavam conglomerados espaciais com as mais altas taxas de mortalidade para a hanseníase no estado. Os autores atribuíram essa concentração à ausência de planejamento adequado e à fragilidade na organização das ações em redes de atenção à saúde, pois a deficiência na articulação entre os diferentes níveis de atenção compromete a detecção precoce, o seguimento adequado e o controle das complicações, o que pode contribuir para o agravamento dos casos e o aumento da mortalidade, especialmente em contextos de maior vulnerabilidade socioeconômica (SOUZA et al., 2018a).

A nível de Brasil, foi mostrado que a mortalidade por hanseníase diminuiu entre 2000 e 2011, mas manteve-se estável nas regiões Norte e Nordeste. As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste foram as que apresentaram os maiores aglomerados de alto risco espacial e o maior aglomerado de alto risco espaço-temporal no período de 2006 a 2011, com risco de

relativo de 2,17 vezes mais em comparação ao resto do país. No entanto, foram constatados muitos aglomerados secundários de alto risco em municípios dos estados da região Sudeste. Os autores afirmaram que essa distribuição está ao fato da endemicidade da doença e que a distribuição da hanseníase nessas áreas altamente endêmicas pode ser explicada por fatores sociais e históricos associados à colonização da região amazônica, migração e manutenção das desigualdades sociais na região Nordeste (MARTINS-MELO et al., 2015).

Esses estudos mostram que para análises espaciais com hanseníase, é essencial detalhar o agravo através de diferentes escalas, explorando, por exemplo, o coeficiente de detecção da doença numa perspectiva nacional em diferentes períodos, bem como outros indicadores. Assim, também se faz essencial a análise espaço-tempo, pois ela mostra onde e quando ocorreram os conglomerados de mais alto risco da doença no Brasil. Devido a essa doença ser um fenômeno complexo e merecedor de especial atenção, se torna necessário entender como a doença se manifesta e se torna única em cada localidade do país.

2.6 Carga Global de Doença

O impacto das doenças pode ser mensurado a partir de indicadores da morbidade ou mortalidade. Uma unidade de medida existente que une esses dois componentes para quantificar este impacto é a carga global de doença (GBD) através dos Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years* - DALY). Esta medida leva em consideração os anos de vida perdidos por morte prematura (*Years of life lost* - YLL) e os anos vividos com incapacidade (*Years lived with disability* - YLD) e que procura medir simultaneamente o impacto da morbimortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos (MURRAY; LOPEZ, 1994).

A mensuração do DALY é utilizada para quantificar a carga de doenças, lesões e fatores de risco em populações humanas. É fundamentado em princípios econômicos e éticos, e pode nortear políticas para fornecer mais cuidados de saúde custo-efetivos e equitativos (MURRAY et al., 2012; VOS et al., 2020).

Os anos de vida perdidos (YLL) é uma mensuração da mortalidade prematura que leva em consideração a frequência de mortes e a idade em que ocorre a morte, contribuindo de forma relevante para o cálculo dos DALYs de uma doença ou condição de saúde. É calculado a partir do número de mortes em cada faixa etária e sexo multiplicado pela expectativa de vida padrão global para cada faixa etária e sexo (LOPEZ et al., 2006).

O conceito dos anos vividos com incapacidade (YLD), é uma forma de medir e comparar a perda de saúde decorrente do tempo vivido com a doença. É estimado pelo número de casos incidentes em um período multiplicado pela duração média da doença e um fator de peso atribuído a esta condição que representa a gravidade da doença em uma escala de 0 a 1. O valor de 0 resulta em um estado de saúde equivalente a uma saúde completa e o valor de 1 é resultado de um estado equivalente à morte (MURRAY et al., 2012).

2.7 Aspectos da carga da hanseníase

2.7.1 Mortalidade e Anos de Vida Perdidos por morte prematura devido à hanseníase

Em geral, a hanseníase é considerada uma doença com baixo índice de letalidade. Isso pode ser causado porque a progressão da doença é lenta e afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, sem comprometer órgãos vitais. Além disso, é uma doença tratável com antibióticos eficazes e que normalmente o bacilo não é tóxico. Desse modo, as mortes relacionadas à hanseníase não são sistematicamente utilizadas na rotina como indicadores de vigilância e são amplamente negligenciadas pelos profissionais de saúde e pela comunidade científica (JÚNIOR et al., 2020; ROCHA et al., 2015; ROCHA; GARCIA, 2014).

Em decorrência disso, não há um padrão definido de ocorrência da mortalidade relacionada a hanseníase no Brasil. Primeiramente, deve-se levar em consideração a heterogeneidade de ocorrência entre os estados e regiões brasileiras. Entre as regiões mais afetadas, estão a Norte, Nordeste e Centro-Oeste devido às baixas condições socioeconômicas quando comparados as regiões Sul e Sudeste (ROCHA et al., 2015). Essa é uma das questões mais relevantes e pouco discutidas no Brasil e em outros países, merecendo atenção no que se refere sobre a eficácia das políticas públicas de saúde em uma determinada área geográfica (SOUZA et al., 2018a).

Outros fatores que contribuem para a mortalidade na hanseníase são as alterações sistêmicas causadas pela presença direta do *M. leprae*, pelos estados reacionais, presença de outras infecções e das reações ou dos efeitos adversos aos medicamentos. Tudo isso pode se agravar em associação ao diagnóstico tardio e ao abandono do tratamento, principalmente em áreas endêmicas e de baixas condições socioeconômicas, podendo ainda ocasionar as reações hansênicas e aumentar o número de casos multibacilares (GOUVÊA et al., 2020; PANDEY et al., 2007; SOUZA et al., 2018b).

Entre 2004 e 2009, foi registrada uma média anual de cerca de 250 mortes por hanseníase, distribuída de forma desigual entre as diferentes regiões brasileiras e com variação do quantitativo de mortes entre os anos. Entre as regiões com mais óbitos, estavam a Centro-Oeste, Norte e Nordeste, além de constatados muitos óbitos subnotificados (ROCHA et al., 2015). Entre 2000 e 2011, foram notificadas 7.732 mortes por hanseníase, sendo 2.936 por causa básica e 4.796 por causa associada e as regiões Norte e Nordeste foram as mais afetadas (MARTINS-MELO et al., 2015). Esse padrão de mortes da hanseníase decorre-se principalmente da endemicidade do local, sendo reflexo do coeficiente de detecção da doença nessas localidades (MELO et al., 2020; SOUZA et al., 2018a).

Um estudo realizado na região Nordeste entre 2012 e 2017 identificou um aumento preocupante na taxa de mortalidade por hanseníase, que passou de 1,69 para 2,48 óbitos por 100 mil habitantes. Sergipe (6,06), Paraíba (4,60) e Bahia (3,40) apresentaram as maiores taxas de mortalidade da região (JÚNIOR et al., 2020). No mesmo estudo, os autores destacaram que o estado de Pernambuco, pois concentrou o maior volume de gastos relacionados à hanseníase no período — totalizando R\$ 1.570.012,36, o que corresponde a 42% dos custos da região — registrou a menor taxa de mortalidade entre os estados nordestinos. Em contraste, os estados que destinaram menos recursos à doença apresentaram índices de mortalidade significativamente mais altos. Esses dados reforçam a importância do investimento público adequado na estruturação dos serviços de saúde, no diagnóstico precoce, no tratamento oportuno e na vigilância ativa, elementos fundamentais para o controle da hanseníase e a prevenção de óbitos evitáveis (JÚNIOR et al., 2020).

O estudo GDB assume que algumas Doenças Tropicais Negligenciadas, como a leishmaniose cutânea e a hanseníase, apresentam baixa mortalidade ou que as mortes são consideradas eventos raros. Por essa razão, o total de Anos de Vida Ajustados por Incapacidade atribuídos a essas doenças corresponde exclusivamente aos Anos Vividos com Incapacidade, desconsiderando os Anos de Vida Perdidos por morte prematura. No entanto, essa abordagem pode levar à subestimação significativa do real impacto dessas doenças, especialmente no caso da hanseníase (ROTH et al., 2018; TIWARI; RICHARDUS, 2016). Embora considerada uma enfermidade de baixa letalidade, evidências apontam que a hanseníase está entre as cinco DTNs com as maiores taxas de mortalidade no Brasil (MARTINS-MELO et al., 2016). Além disso, foi o país com a maior taxa de anos de vida perdidos por hanseníase no mundo, atingindo uma taxa de 5 anos de vida perdidos por 100 mil habitantes (WHO, 2020b).

Da mesma forma, devido à heterogeneidade da hanseníase no Brasil, a identificação desse eixo da carga em análises municipais, estaduais e regionais em associação com o comportamento de variáveis sociodemográficas ao longo dos anos pode permitir monitorar e avaliar o impacto das medidas de controle implementadas para essa doença, principalmente nas áreas endêmicas no país, e poderão ajudar a projetar estratégias mais eficazes para controlar as doenças, focando nas áreas prioritárias, baseando-se no padrão considerado normal do YLL (TIWARI; RICHARDUS, 2016).

Adicionalmente, diante da ausência de um padrão definido para a ocorrência da mortalidade por hanseníase no Brasil, observa-se uma lacuna importante na compreensão dos fatores que contribuem para os óbitos relacionados à doença. A persistência de taxas estáveis ou em ascensão em diversos estados, mesmo tratando-se de uma enfermidade evitável quando diagnosticada e tratada precocemente, sugere a presença de falhas no acesso oportuno aos serviços de saúde, bem como de fragilidades na condução dos cuidados em níveis mais avançados da doença (ROCHA et al., 2015). Esse cenário reforça a importância de se aprimorar os sistemas de notificação e vigilância, de modo a identificar melhor as condições clínicas associadas a esses desfechos fatais. Além disso, nos estudos de carga de doença, a utilização do indicador de Anos de Vida Perdidos é essencial não apenas para o cálculo dos DALYs, mas também para embasar futuras análises que busquem refletir com mais precisão o impacto real da hanseníase no Brasil, visto que a verdadeira carga da hanseníase é considerada subestimada no Brasil (MARTINS-MELO et al., 2016).

2.7.2 Anos Vividos com Incapacidade gerados pela hanseníase

A hanseníase é uma das principais causas de incapacidades evitáveis em muitos países endêmicos (TIWARI; RICHARDUS, 2016) e pode levar a consideráveis deficiências físicas irreversíveis que são agravadas por más condições socioeconômicas, estigma e diagnóstico tardio (WHO, 2012). No mundo, as taxas gerais de detecção diminuíram após a adoção da PQT como o tratamento padrão em 1991, porém, o número e o coeficiente de detecção de novos casos com GIF 2 tem sido bastante estável, como por exemplo, em 2012 foi de 2.234 novos casos (11.13/1 milhão habitantes) e em 2019 de 2.351 (11.14/1 milhão habitantes). No entanto, em alguns anos entre esse período, houve diminuição de 50% dos casos com GIF 2, seguidos de aumentos súbitos. Possivelmente isso ocorreu como resultado do diagnóstico tardio e devido a melhorias na qualidade do grau de relatórios de deficiência (WHO, 2020a).

Esses valores evidenciam o fato de que as medidas de controle da doença não estão sendo suficientes para suprir a estratégia programada pelo Ministério da Saúde do Brasil de reduzir a taxa de GIF 2 para 8,83/1 milhão habitantes até 2022 (BRASIL, 2021). Apesar da redução nos casos novos de GIF 2 registrada em vários anos, provavelmente em decorrência de campanhas comunitárias (WHO, 2020a), a carga global projetada para 2020 ainda era estimada em cerca de 1 milhão de casos (RICHARDUS; HABBEMA, 2007). No entanto, até o momento, não há estudos que confirmem essa previsão.

Assim, o grau de incapacidade é um indicador epidemiológico e operacional chave, e o GIF 2 é considerado um indicador de diagnóstico tardio e de endemia oculta (WHO, 2016). Além disso, embora ainda não exista um indicador epidemiológico padronizado para casos com Grau de Incapacidade Física 1 (GIF 1), a identificação desses pacientes é de grande relevância. Isso porque o GIF 1 também reflete falhas no diagnóstico precoce e pode servir como um importante preditor do número de casos que evoluirão para GIF 2, especialmente em áreas endêmicas (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017). Assim como observado nos casos com GIF 2, a taxa de detecção de novos casos com GIF 1 tem se mantido estável no Brasil, o que reforça a necessidade de ações mais efetivas para o diagnóstico oportuno e prevenção das incapacidades (BRASIL, 2021).

Nesse contexto, os achados de uma revisão sistemática voltada à atualização das estimativas de pesos de incapacidade na hanseníase ilustram bem essa problemática. Os autores constataram que os pesos atribuídos aos diferentes graus de incapacidade estavam subestimados e que não houve diferença significativa entre os pesos de GIF 1 e GIF 2. Diante desses resultados, recomendaram a revisão dos pesos utilizados no GBD, destacando que a carga global da hanseníase vem sendo grosseiramente subestimada. Além disso, observou-se que pacientes classificados com GIF 1 e até mesmo com GIF 0 apresentam níveis de comprometimento da saúde mental e da qualidade de vida semelhantes aos de pacientes com GIF 2. Assim, os autores reforçam a importância de revisar os pesos atualmente utilizados para refletir com maior precisão o impacto da hanseníase, inclusive considerando as incapacidades presentes em indivíduos com GIF 0, o que permitiria uma estimativa mais realista da carga global da doença (NANJAN CHANDRAN et al., 2021).

A carga de pessoas vivendo com incapacidades constitui um importante indicador para mensurar a efetividade de intervenções destinadas à prevenção e controle de doenças crônicas e negligenciadas, como a hanseníase (TIWARI; RICHARDUS, 2016). No caso específico da hanseníase, essa carga é majoritariamente refletida nos anos vividos com incapacidade (YLD), uma vez que a doença apresenta baixa letalidade, mas alto potencial para provocar

deformidades físicas permanentes que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (MARTINS-MELO et al., 2018).

Enquanto dados globais indicam uma redução da carga de YLD por hanseníase de 36 para 26 por 100 mil habitantes entre os anos de 2000 e 2019, o cenário brasileiro contrasta com essa tendência. No mesmo período, o país apresentou um aumento de 1,5 para 2,5 YLD por 100 mil habitantes, posicionando-se como a segunda maior taxa mundial. Esses achados evidenciam não apenas a persistência da hanseníase como problema de saúde pública no Brasil, mas também a necessidade de fortalecer políticas de detecção precoce, prevenção de incapacidades e reabilitação, a fim de reduzir o impacto individual e coletivo da doença (WHO, 2020b).

Em um estudo sobre a carga de doenças no Brasil entre 1990 e 2016, a hanseníase foi identificada como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas que mais contribuíram para os anos vividos com incapacidade (YLD) dentro do total de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) atribuídos a esse grupo de doenças (MARTINS-MELO et al., 2018). Nesse período, o número absoluto de YLDs relacionados à hanseníase aumentou de forma significativa, refletindo tanto a persistência da transmissão quanto a manutenção das incapacidades físicas crônicas associadas à doença. A taxa de YLD por 100 mil habitantes no Brasil passou de aproximadamente 1,5 em 2000 para 2,5 em 2019, evidenciando uma tendência contrária à observada globalmente, onde houve redução da carga de incapacidades por hanseníase (WHO, 2021b).

A deficiência causada por essa enfermidade, muitas vezes irreversível, tende a perdurar por toda a vida, impactando funcional e socialmente os indivíduos acometidos. Assim, a estimativa da carga por meio de YLDs baseada em registros de casos não apenas revela a extensão do problema, mas também auxilia na quantificação da população que requer reabilitação e serviços de suporte, sendo essencial para o planejamento e a alocação eficaz de recursos em saúde pública (KHAN; FERDOUS; BOIRAGEE, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o perfil clínico-epidemiológico e os padrões temporais, espaciais e espaço-temporais da população acometida com hanseníase nos municípios brasileiros no período de 2001 a 2021.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Descrever o perfil clínico-epidemiológico da população acometida com hanseníase no Brasil;
- 2) Avaliar a carga da hanseníase no país, por meio do cálculo dos Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura (YLL), dos Anos Vividos com Incapacidade (YLD) e dos Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALY);
- 3) Analisar os padrões temporais dos indicadores clínico-epidemiológicos e das taxas da carga da hanseníase nos municípios brasileiros no período de 2001 a 2021;
- 4) Identificar os aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco relacionados ao coeficiente de detecção e das taxas da carga da hanseníase nos municípios brasileiros no período de 2001 a 2021.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo ecológico, composto por dois componentes analíticos: séries temporais e comparação entre múltiplos grupos, tendo como unidades de análise os 5.570 municípios brasileiros. Ambos os componentes foram aplicados na construção de dois artigos científicos. No primeiro artigo, foram utilizados todos os casos novos de hanseníase notificados entre 2001 e 2020. Já no segundo artigo, foram considerados os casos prevalentes com Grau de Incapacidade Física 1 e 2, bem como todos os óbitos cuja causa básica foi atribuída à hanseníase, no período de 2001 a 2021. Os recortes temporais foram definidos com base na disponibilidade padronizada dos dados nos sistemas nacionais de informação, garantindo comparabilidade metodológica entre os diferentes desfechos estudados.

4.2 Área de estudo

O Brasil possui uma população de aproximadamente 211 milhões de habitantes segundo a estimativa intercensitária do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2020. É dividido político e administrativamente em 27 unidades federativas (UF) (26 estados e um Distrito Federal) e 5.570 municípios. Para fins políticos e operacionais, as unidades da federação são agrupadas em cinco regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) com distintas características geográficas, econômicas e culturais (IBGE, 2021).

4.3 Variáveis e indicadores

4.3.1 Variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas

As seguintes variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas foram utilizadas para descrever o perfil epidemiológico dos novos casos de hanseníase no Brasil:

- i. Regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul ou Centro-Oeste.
- ii. Sexo: masculino ou feminino.
- iii. Faixa etária: 0 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 ou ≥ 70 anos.

- iv. Desfecho do paciente: cura, transferência para outro local, óbito, abandono do tratamento ou diagnóstico incorreto.
- v. Baciloscopia: positiva, negativa ou não examinado.
- vi. Grau de incapacidade: Grau 0, Grau 1, Grau 2 ou não examinado.
- vii. Tipo de reação hansênica: reação tipo 1, reação tipo 2 ou reações tipos 1 e 2 simultaneamente.

4.3.2 Indicadores relacionados aos casos novos de hanseníase

- i. Número de casos novos de hanseníase registrados nos 5.570 municípios brasileiros.
- ii. Coeficiente de detecção bruto por hanseníase. As taxas foram calculadas dividindo o número de casos novos de cada ano e localidade pela população de cada ano e localidade e o resultado foi multiplicado por 100 mil habitantes.
- iii. Coeficiente de detecção bruto médio por hanseníase. Primeiro, foi dividido o número total de novos casos de um período selecionado e localidade pela população central do período selecionado. Após isso, dividiu-se esse quociente pela quantidade de anos selecionados do período da mesma localidade e o resultado foi multiplicado por 100 mil habitantes.
- iv. Coeficiente de detecção da hanseníase com GIF 2. Foi dividido o número de novos casos confirmados de hanseníase com incapacidade física grau 2 pela população de cada ano e localidade e o resultado foi multiplicado por 100 mil habitantes.
- v. Razão de taxas brutas. Foi calculado a partir da divisão entre os coeficientes de detecção brutos de uma mesma variável.
- vi. Proporção de casos multibacilares. Foi dividido o número de casos multibacilares por ano de diagnóstico pelo total de casos novos diagnosticados para o mesmo local e ano. O resultado foi multiplicado por 100.
- vii. Proporção de contatos examinados. Foi dividido o número de contatos examinados referentes aos novos casos de hanseníase pelo número total de contatos registrados relacionados aos novos casos de hanseníase residentes no mesmo local e ano. O resultado foi multiplicado por 100.
- viii. Proporção de cura. Foi dividido os novos casos paucibacilares e multibacilares curados para cada ano pelo total de novos casos paucibacilares e multibacilares no mesmo ano e localidade. O resultado foi multiplicado por 100.

- ix. Proporção de abandono de tratamento. A análise foi iniciada dividindo o número de casos novos de hanseníase encerrados como abandono de tratamento, por ano de diagnóstico, pelo número de casos novos de hanseníase notificados, por ano de diagnóstico. O resultado foi multiplicado por 100.

4.3.3 Carga da hanseníase

A estimativa da carga da hanseníase foi feita através do cálculo dos anos de vida ajustados por incapacidade ou *Disability-Adjusted Life Years* (DALY), que compreende a soma dos anos de vida perdidos por morte prematura (*Years of life lost* - YLL) e dos anos vividos com incapacidade (*Years lived with disability* - YLD) (VOS et al., 2020).

O YLL expressa o efeito dos óbitos prematuros na população e resulta da multiplicação do número de óbitos por hanseníase por faixa etária e sexo pela expectativa de vida padrão da população brasileira na idade da morte por faixa etária e sexo. Para a estimativa da expectativa de vida, foi utilizada a tábua de vida do GBD 2019, que utiliza a expectativa de vida para homens de 72,30 anos e para mulheres, 79,40 anos (WANG et al., 2020).

O YLD expressa o produto do número de casos prevalentes de hanseníase pelo peso atribuído a essa condição. Esses pesos foram selecionados a partir do GBD 2019 que atribuiu os valores de 0,011 para “grau de incapacidade nível 1 devido à hanseníase” e 0,067 para “grau de incapacidade nível 2 devido à hanseníase” (WANG et al., 2020). Uma vez que não se tem disponível um peso geral para categorizar a hanseníase de forma geral, ou o GIF 0 de incapacidade, foi utilizada a média aritmética dos pesos para categorizar a hanseníase em GIF 1 e 2 ao mesmo tempo. Dessa forma, para o cálculo dessa estimativa, foram apenas considerados os casos prevalentes em GIF 1 e 2. Todas as estimativas da carga da hanseníase foram calculadas por 100 mil habitantes.

4.4 Fonte de dados

Os dados referentes aos casos e mortes relacionados a hanseníase foram fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) por meio dos bancos do Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Foram selecionadas as causas básicas de morte correspondente à categoria A30 (hanseníase) e B92 (sequelas da hanseníase) presentes na

Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Esses dados são de domínio público e podem ser obtidos a partir do site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Os dados populacionais para o período de 2001 a 2021 foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base em dados oriundos do censo da população nacional em 2010 e 2022 e nas estimativas oficiais para os anos intercensitários. As malhas cartográficas digitais, em formato *shapefile*, foi obtida no Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésico, SIRGAS 2000) no site do IBGE.

4.5 Processamento e análise dos dados

4.5.1 Caracterização do perfil sociodemográfico, clínico-epidemiológico e da carga da hanseníase na população acometida

Inicialmente, foi realizada a caracterização da população acometida pela hanseníase segundo variáveis sociodemográficas (região de residência, sexo e faixa etária). Essas variáveis foram analisadas segundo o número absoluto de casos, percentual relativo, coeficiente de detecção bruto e razão entre os coeficientes de detecção. Foram calculadas as razões dos coeficientes e os Intervalos de Confiança (IC) de 95% para determinar diferenças entre os grupos para uma mesma variável. Para as variáveis com apenas duas categorias, a comparação foi feita entre si, e para as com mais de duas categorias, cada categoria foi comparada àquela com menor taxa. As diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas também pelo teste qui-quadrado com correção de Yates (χ^2) e os resultados foram considerados significativos quando valores de $p < 0,05$ foram obtidos. Além disso, dados faltantes e/ou ignorados foram excluídos da análise.

Foram feitas também análises descritivas da população acometida com hanseníase segundo variáveis clínico-epidemiológicas (Desfecho do paciente, baciloscopia, grau de incapacidade e tipo de episódio reacional). Essas variáveis foram analisadas segundo número absoluto de casos e percentual relativo de acordo com a classificação operacional do momento do diagnóstico (Paucibacilar - PB e Multibacilar - MB). As diferenças estatísticas entre os grupos MB e PB foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado com correção de Yates (χ^2) usando o software GraphPad Prism 8.0 e os resultados foram considerados significativos

quando os valores de $p < 0,05$ foram obtidos. Todos os dados ausentes e/ou ignorados foram excluídos dessa análise.

Foram realizadas análises descritivas das taxas de YLL, YLD e DALY. Para isso, foram padronizadas sete faixas etárias para esse fim: <15 anos, 15-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos e ≥ 70 anos, para cada sexo. Posteriormente, as taxas de carga de hanseníase foram categorizadas por ano e sexo de acordo com o grau de incapacidade, bem como por faixas etárias comparando três diferentes períodos. Além disso, foi realizada uma regressão linear simples para avaliar, em cada um dos três períodos estabelecidos a correlação da carga da hanseníase com as faixas etárias estudadas. Os coeficientes de regressão (β) foram calculados juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, usando o software GraphPad Prism 8.0. A significância estatística foi avaliada com base no IC 95%. Os dados foram plotados em gráficos.

4.5.2 Análise de tendência temporal

Para a análise temporal, foi utilizado o coeficiente de detecção, os indicadores clínico-epidemiológicos e as taxas da carga da hanseníase. Para tanto, utilizou-se o modelo de regressão *joinpoint* (regressão linear segmentada) através do Programa de Regressão Joinpoint (versão 5.3.0.0). Este método permite verificar mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo por meio do ajuste de dados a partir do menor número de possíveis *joinpoints* (zero, que indica uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. Assim, séries temporais podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estável e até tendências diferentes em trechos sequenciais (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

O teste de permutação de Monte Carlo foi utilizado para escolher o melhor segmento temporal de cada modelo aplicando 9999 permutações e considerado o melhor modelo aquele que apresentasse maior coeficiente de determinação de resíduos (R^2). Em seguida, foi calculada a variação percentual anual (*Annual Percent Change* - APC) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) 95% para cada segmento, a fim de descrever e quantificar a tendência, além de avaliar a significância estatística (ANTUNES; CARDOSO, 2015; KIM et al., 2000). As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando APC apresentar valor de p-valor $< 0,05$ e seu IC 95% não incluiu o valor zero.

4.5.3 Distribuição e análise espacial

Inicialmente, para representar o coeficiente de detecção e as taxas da carga da hanseníase (YLL, YLD e DALY) nos municípios brasileiros, foram preparados dois recortes temporais que serviram de base para todas as análises espaciais desse estudo. Para o coeficiente de detecção, a análise considerou o recorte temporal de 2001 a 2020 agrupados em quatro intervalos de tempo (P1 = 2001 a 2005; P2 = 2006 a 2010; P3 = 2011 a 2015; P4 = 2016 a 2020) e para as taxas relacionadas à carga da hanseníase considerou-se o recorte temporal de 2001 a 2021 agrupados em três intervalos de tempo (P1 = 2001 a 2007; P2 = 2008 a 2014; P3 = 2015 a 2021). A partir disso, foram elaborados mapas do Brasil representando os coeficientes brutos de detecção e as taxas brutas associadas à carga da hanseníase.

Adicionalmente, também foi realizada a elaboração de mapas representando a distribuição espacial das taxas suavizadas dos coeficientes de detecção municipais. Para isso, foi utilizado o Estimador Bayesiano Empírico Local que permite minimizar a instabilidade causada pela flutuação aleatória dos casos, suavizando as taxas padronizadas, aplicando médias ponderadas e criando uma nova taxa corrigida (CATELAN; LAGAZIO; BIGGERI, 2010). Para estimar a variabilidade espacial na análise dos dados, foi construída uma matriz de proximidade para os municípios vizinhos atribuindo o valor 1, e para aqueles sem geometria de borda adjacente foi atribuído o valor 0.

Para análise espacial, foi calculado o Índice de Moran Global (I) o qual verifica a existência de autocorrelação espacial e investiga a presença de padrões espaciais de um determinado indicador. Esta análise estima a correlação de uma variável consigo mesma no espaço variando de -1 a +1 em que valores próximos a zero indicam aleatoriedade espacial; valores positivos, autocorrelação espacial positiva; e valores negativos, autocorrelação negativa (ANSELIN, 1995). Resultados com autocorrelação positiva com p-valor <0,05 sugerem a existência de estruturas espaciais locais com maiores riscos de ocorrência de um determinado indicador.

Uma vez identificada a autocorrelação, foi avaliada a ocorrência de autocorrelação local pelo cálculo do Índice de Moran Local (*Local Indicators of Spatial Association* - LISA) univariado, o qual determina a existência de padrões de dependência espacial e de risco: Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam municípios com valores semelhantes entre seus vizinhos; e Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto) para municípios com valores diferentes entre vizinhos e sem associação espacial. As duas primeiras categorias representam áreas de

concordância e as duas últimas áreas de transição (CHEN, 2013). As análises estatísticas foram feitas através do software TerraView (versão 4.2.2) com nível de significância de p-valor $<0,05$, e a elaboração dos mapas através do software QGIS (versão 3.16).

4.5.4 Análise espaço-temporal

Essa análise foi utilizada para identificar e avaliar clusters espaço-temporais de alto risco do coeficiente de detecção no Brasil. Ela ocorreu por meio da estatística de varredura através do método de Kulldorff de análise retrospectiva, e foi aplicado o modelo de distribuição de Poisson para detectar e avaliar os *clusters* (DUCZMAL; KULLDORFF; HUANG, 2006). Foram considerados os seguintes parâmetros: tempo de agregação de 1 ano, não sobreposição geográfica ou temporal dos clusters, aglomerados circulares, tamanho máximo do aglomerado espacial de 50% da população em risco, e tamanho máximo do aglomerado temporal de 50% do período de estudado.

O aglomerado mais provável (primário) e os aglomerados secundários foram detectados por meio do teste da razão logarítmica de verossimilhança (LLR) e representados sob a forma de mapas e tabelas. Foram calculados os riscos relativos (RR) para cada cluster em relação com as áreas externas a ele, sendo considerados estatisticamente significativos aqueles com p-valor $<0,05$, obtidos a partir de 999 simulações de Monte Carlo (KULLDORFF, 1997). As análises foram feitas através do software SatScan (versão 9.6.1) e os mapas foram construídos usando o software QGIS (versão 3.16).

4.6 Considerações éticas

Este estudo utilizou exclusivamente dados secundários, agregados e de domínio público, sem qualquer informação que possibilite a identificação direta ou indireta de indivíduos. Por essa razão, está dispensado da obrigatoriedade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme dispõe a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Ainda assim, todos os princípios éticos que regem a pesquisa em saúde foram respeitados, em conformidade com os preceitos estabelecidos na Resolução CNS nº 466/2012 e com as diretrizes da Declaração de Helsinque.

5 RESULTADOS

Artigo 1

Tendência temporal e agrupamentos espaciais e espaço-temporais dos indicadores da hanseníase no Brasil: um estudo ecológico e de base populacional de 20 anos

RESUMO

Objetivos: A hanseníase ainda representa um problema de saúde pública no Brasil. O país é o único na América a não atingir a meta global de controle da hanseníase. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os padrões temporais, espaciais e espaço-temporais dos casos de hanseníase no Brasil da série temporal de 20 anos (2001-2020).

Métodos: Realizou-se análise ecológica e de base populacional, aplicando-se técnicas temporais e espaciais, e utilizando-se o coeficiente de detecção de variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas de casos novos de hanseníase nos 5.570 municípios do Brasil. As tendências temporais foram avaliadas por meio de um modelo de regressão linear segmentada. Para análise espacial, foram aplicados índices de Moran global e local, e estatística de varredura espaço-temporal foi utilizada para identificar clusters de risco.

Resultados: O coeficiente de detecção médio foi de 19,36/100.000 habitantes, com maior ocorrência entre os homens (21,29/100.000 hab.) e na faixa etária de 60 a 69 anos (36,31/100.000 hab.). Observou-se tendência temporal decrescente no país (APC: -5,20% ao ano). As regiões Norte e Centro-Oeste foram as mais acometidas, exibindo municípios com alto/alto padrão e com o maior aumento percentual anual de casos multibacilares (MB). A hanseníase tem distribuição heterogênea em todo o Brasil, mas com aglomerados espaço-temporais de alto risco, localizados principalmente nas regiões Norte e Centro-Oeste.

Conclusão: Embora o Brasil tenha apresentado tendência temporal decrescente nos últimos 20 anos, o país ainda é classificado como altamente endêmico para hanseníase, apresentando aumento na proporção de casos novos multibacilares ao longo dos anos.

Palavras-chave: Doença Endêmica; Saúde pública; Série temporal; Análise Espacial.

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa, estigmatizada, causada pelo bacilo intracelular *Mycobacterium leprae*. A doença geralmente apresenta evolução lenta e progressiva, mas se não for tratada em tempo hábil, deformidades e incapacidades físicas irreversíveis podem ser desenvolvidas devido à lesão neural periférica, que acomete principalmente os troncos e nervos dos membros superiores e inferiores (CRUZ et al., 2017; SILVA VELÔSO et al., 2018).

Embora a hanseníase possa afetar pessoas de qualquer sexo ou faixa etária, adultos e idosos são os mais infectados. Além disso, os homens são maioria entre as formas multibacilares (OLIVEIRA et al., 2012; SANTOS et al., 2017). De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), 208.619 novos casos foram relatados em 2018 (WHO, 2020), entre os quais, 28.660 foram notificados no Brasil, representando 92,6% de todos os casos nas Américas. Entre os novos casos diagnosticados no país, 1.705 (5,9%) ocorreram em menores de 15 anos. Quanto ao grau de incapacidade, 2.109 (8,5%) apresentaram grau 2 de incapacidade (GIF 2) entre os 24.780 (86,5%) casos avaliados no momento do diagnóstico (BRASIL, 2021).

Notavelmente, houve uma diminuição no número de casos novos de hanseníase nas últimas décadas no Brasil. O coeficiente geral de detecção passou de 26,61 em 2001 para 12,23/100.000 em 2016, e o coeficiente de detecção em menores de 15 anos variou de 6,96 a 3,63/100.000, respectivamente (WHO, 2020). No entanto, o país não atingiu a meta de controle da hanseníase (prevalência inferior a 1 caso por 10.000 habitantes) como problema de saúde pública. Portanto, o Brasil ainda é classificado como um país com alta carga da doença, ocupando o segundo lugar no ranking de países com maior número de casos de hanseníase, atrás apenas da Índia (WHO, 2020).

Visando atingir a meta de eliminação da doença, o Ministério da Saúde lançou a Estratégia Nacional de Enfrentamento à Hanseníase [2019-2022], com foco na redução da carga da doença no país até o final de 2022 (BRASIL, 2021). No entanto, as principais dificuldades enfrentadas estão relacionadas às disparidades econômicas e de saúde entre as regiões geográficas e estados, e aquelas que envolvem desigualdades socioeconômicas entre os indivíduos, com maior impacto nos grupos mais vulneráveis (DUARTE-CUNHA; MARCELO DA CUNHA; SOUZA-SANTOS, 2015).

Um estudo recente realizado por nosso grupo de pesquisa revelou o impacto da pandemia de COVID-19 nos diagnósticos de hanseníase no Brasil durante 2020 (PAZ et al.,

2022). Nossas análises revelaram uma redução de 41,4% no número de casos, sendo essa redução ainda maior na população com menos de 15 anos de idade (56,82%). Por outro lado, o diagnóstico de formas multibacilares (MB) aumentou (8,1%), mostrando que a irrupção da pandemia de COVID-19 pode ter impactado severamente as estratégias de controle da hanseníase em todo o país. Assim, objetivamos analisar o perfil sociodemográfico, clínico e epidemiológico, juntamente com a avaliação temporal, espacial e espaço-temporal da população acometida pela hanseníase nos municípios brasileiros nos últimos 20 anos (2001 a 2020).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

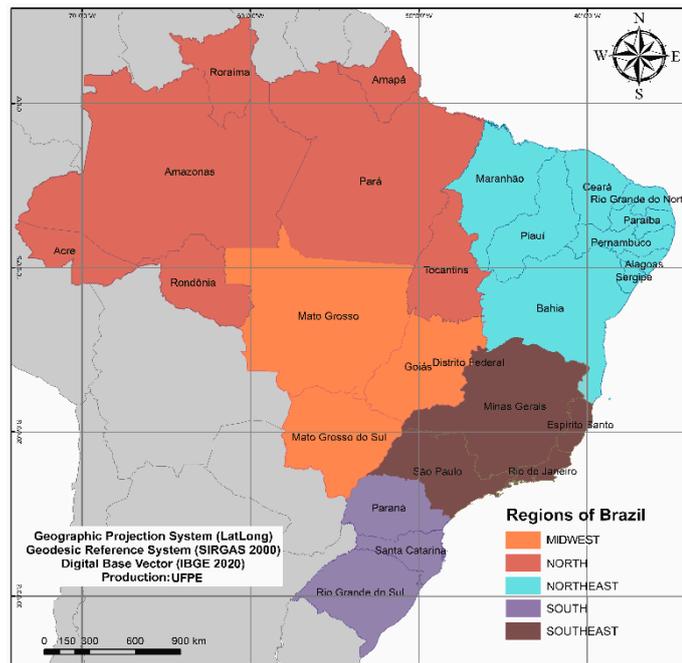
2.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo ecológico e de base populacional dos casos novos de hanseníase no Brasil, diagnosticados entre 2001 e 2020, utilizando instrumentos de análise temporal e espacial e modelagem de risco espaço-temporal. As unidades de análise do estudo incluíram as cinco regiões do país e todos os 5.570 municípios do Brasil.

2.2 Área de estudo

O Brasil possui uma população de aproximadamente 211 milhões de habitantes, de acordo com a estimativa intercensitária do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2020. O país é dividido administrativamente em 27 unidades federativas (UF) (26 estados e um Distrito Federal) e 5.570 municípios. Para fins políticos e operacionais, os estados são agrupados em cinco regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) com características geográficas, econômicas e culturais distintas (IBGE, 2022) (**Figura 1**).

Figura 1. Mapa representando a área de estudo (Brasil) dividida em cinco regiões/estados geopolíticos.



2.3 Variáveis e indicadores

2.3.1 Variáveis sociodemográficas

Para descrever o perfil epidemiológico dos casos novos de hanseníase no Brasil, foram utilizadas as seguintes variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas:

- i. Regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul ou Centro-Oeste.
- ii. Sexo: masculino ou feminino.
- iii. Faixa etária: 0 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 ou ≥ 70 anos.
- iv. Evolução do paciente: cura, transferência para outro local, óbito, abandono do tratamento ou diagnóstico incorreto.
- v. Baciloscopia: positivo, negativo ou não examinado.
- vi. Grau de incapacidade: Grau 0, Grau 1, Grau 2 ou não examinado.
- vii. Tipo de reação: reação tipo 1, reação tipo 2 ou ambas as reações tipos 1 e 2 simultaneamente.

2.3.2 Indicadores relacionados aos casos novos de hanseníase

Para mensurar a magnitude do problema da hanseníase e a qualidade da assistência prestada nos serviços de saúde, foram utilizados os seguintes indicadores, preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2016):

- i. Número de casos novos de hanseníase registrados nos 5.570 municípios brasileiros.
- ii. Coeficiente de detecção de hanseníase bruto. As taxas foram calculadas dividindo-se o número de casos novos para cada ano e local pela população exposta para cada ano e local, e o resultado foi multiplicado por 100.000 habitantes.
- iii. Coeficiente médio de detecção de hanseníase. Primeiro, o número total de novos casos para cada ano e local foi dividido pela população central para um conjunto selecionado de anos. Depois disso, esse quociente foi dividido pelo número de anos selecionados no mesmo local e o resultado foi multiplicado por 100.000 habitantes.
- iv. Coeficiente de detecção de hanseníase com GIF 2 no diagnóstico. O número de casos novos confirmados de hanseníase com grau 2 de incapacidade foi dividido pela população exposta de cada ano e localidade e o resultado foi multiplicado por 100.000 habitantes.
- v. Razão de taxa bruta. Foi calculado dividindo-se o coeficiente de detecção/taxa de prevalência de duas categorias diferentes de uma mesma variável.
- vi. Proporção de casos de hanseníase multibacilar. O número de casos multibacilares por ano foi dividido pelo número total de casos novos diagnosticados para a mesma localidade e ano. O resultado foi multiplicado por 100.
- vii. Proporção de contatos contactantes (CC) examinados. O número de contatos examinados de casos novos de hanseníase foi dividido pelo total de contatos registrados residentes no mesmo local e ano. O resultado foi multiplicado por 100.
- viii. Proporção de cura da hanseníase. O número de pacientes curados para cada ano foi dividido pelo número total de casos novos no mesmo ano e local. O resultado foi multiplicado por 100.
- ix. Proporção de abandono do tratamento da hanseníase. Para essa análise, o número de casos novos de hanseníase denominados como abandono do tratamento, por ano de diagnóstico, foi dividido pelo número de casos novos de hanseníase notificados, também por ano de diagnóstico. O resultado foi multiplicado por 100.

2.4 Fonte de dados

Os dados referentes aos casos novos de hanseníase foram fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) registrados no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A hanseníase é uma doença de notificação compulsória e investigação compulsória em todos os municípios do Brasil desde 1975. O diagnóstico é feito em centros especializados para a doença nos municípios do país com confirmação clínica e laboratorial. Para cada paciente, deve ser preenchida uma ficha de notificação padrão de hanseníase, e os casos devem ser notificados por cada município no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Quando os casos são diagnosticados, há uma busca ativa por contatos domiciliares. Esses dados são de domínio público e podem ser obtidos no site do DATASUS.

Os dados populacionais para o período de 2001 a 2020 foram obtidos no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base nos dados do censo demográfico nacional de 2010 e nas estimativas oficiais para os anos intercensitários (2001 a 2009; 2011 a 2020). As grades cartográficas digitais, em formato shapefile, foram obtidas do Sistema de Projeção Geográfica de latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésica, SIRGAS 2000), também localizado no site do IBGE.

2.5 Processamento e análise de dados

2.5.1 Caracterização do perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico

Inicialmente, foi realizada a caracterização da população acometida pela hanseníase segundo variáveis sociodemográficas. Essas variáveis foram analisadas de acordo com o número absoluto de casos, porcentagem relativa, coeficiente de detecção bruto e razão entre os coeficientes de detecção. As razões dos coeficientes e dos Intervalos de Confiança (IC) de 95% foram calculadas para determinar diferenças entre os grupos para a mesma variável. Para as variáveis com apenas duas categorias, a comparação foi feita entre si, e para aquelas com mais de duas categorias, cada categoria foi comparada com a de menor taxa. As diferenças estatísticas entre os grupos também foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado com correção de Yates (χ^2) e os resultados foram considerados significativos quando os valores de $p < 0,05$ foram obtidos. Além disso, os dados ausentes e/ou ignorados foram excluídos da análise.

Também foram feitas análises de comparação dos casos de hanseníase segundo variáveis clínicas e epidemiológicas, considerando-se o número absoluto de casos e percentual relativo da forma hansênica no momento do diagnóstico (Paucibacilar - PB ou Multibacilar - MB). Essas variáveis foram analisadas de acordo com o número absoluto de casos, porcentagem relativa e razão de prevalência. As diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado com correção de Yates (χ^2) e do teste de Mantel-Haenszel para tendência por meio do software GraphPad Prism® (8.0) e os resultados foram considerados significativos quando os valores de $p < 0,05$ foram obtidos. Todos os dados ausentes e/ou ignorados foram excluídos desta análise.

2.5.2 Análise de tendência temporal

O coeficiente de detecção da hanseníase e seus indicadores clínico-epidemiológicos foram utilizados para acessar a análise temporal. Para tanto, foi aplicado o modelo de regressão joinpoint (regressão linear segmentada) por meio do Programa de Regressão Joinpoint (versão 4.9.0.0). Este método permite verificar as mudanças na tendência dos indicadores ao longo do tempo, ajustando os dados do menor número de pontos de junção possíveis (zero, que indica uma linha sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais pontos de junção é estatisticamente significativa. Assim, a análise de séries temporais pode mostrar uma tendência crescente, decrescente ou estável e até mesmo tendências diferentes em segmentos sequenciais (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

O teste de permutação de Monte Carlo foi utilizado para escolher o melhor segmento de tempo de cada modelo, aplicando-se 9999 permutações, selecionando aquele com o maior coeficiente de determinação residual (R^2). Em seguida, calculou-se a variação percentual anual (APC) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% (ANTUNES; CARDOSO, 2015; KIM et al., 2000). Um APC positiva e significativa (p -valor $< 0,05$) indica uma tendência crescente. Alternativamente, um APC negativa e significativa indica uma tendência decrescente. As tendências temporais foram consideradas estáveis se o p -valor $> 0,05$, independentemente dos valores de APC.

2.5.3 Análise espacial e distribuição de dados

Inicialmente, para mostrar a distribuição espacial da hanseníase, foram construídos mapas do coeficiente de detecção da hanseníase nos municípios brasileiros, juntamente com

mapas que exibem a distribuição suavizada das taxas de detecção usando o Estimador Bayesiano Empírico Local. Essa técnica minimiza a instabilidade causada pela flutuação aleatória de casos e suaviza as taxas padronizadas aplicando médias ponderadas, criando uma taxa corrigida (CATELAN; LAGAZIO; BIGGERI, 2010). Os indicadores de hanseníase foram classificados em categorias de acordo com as seguintes taxas de incidência: Hiperendemicidade ($\geq 40,00/100.000$ habitantes); Endemicidade muito alta (20,00 – 39,99/100.000 hab.); Alta endemicidade (10,00 – 19,99/100.000 hab.); Média endemicidade (2,00 – 9,99/100.000 hab.) e Baixa endemicidade ($< 2,00/100.000$ hab.) (BRASIL, 2016).

Em relação à análise espacial, foi calculado o Índice de Moran Global (I), que verifica a existência de autocorrelação espacial e a presença de padrões espaciais de um determinado indicador. Essa análise estima a correlação de uma variável consigo mesma no espaço variando de -1 a +1: valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial; valores positivos significam autocorrelação espacial positiva; e valores negativos, uma autocorrelação negativa (ANSELIN, 1995). Resultados com autocorrelação positiva e p-valor $< 0,05$ sugerem a existência de estruturas espaciais locais com maior risco de ocorrência de um indicador específico.

Uma vez identificada a autocorrelação espacial, também foi calculado o Índice de Moran Univariado Local (ou Indicadores Locais de Associação Espacial - LISA), que determina a existência de padrões de dependência espacial e risco de acordo com: Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam municípios com valores semelhantes entre seus vizinhos; e Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto) que apontam municípios com valores diferentes entre vizinhos e sem associação espacial. Da mesma forma, as categorias Q1 e Q2 são conhecidas por representar áreas de concordância e áreas de transição Q3 e Q4 (CHEN, 2013). As análises estatísticas foram realizadas por meio do software TerraView (versão 4.2.2) com p-valor $< 0,05$ considerado significativo. Os mapas foram elaborados utilizando o software QGIS (versão 3.16). Todos os mapas foram construídos com base nos seguintes períodos: P1 (2001 a 2005); P2 (2006 a 2010); P3 (2011 a 2015); P4 (2016 a 2020).

2.5.4 Análise de varredura espaço-temporal

Para identificar clusters de risco espaço-temporal, foram feitas estatísticas de varredura espaço-temporal, por meio da análise retrospectiva de Kulldorff e do modelo de distribuição de probabilidade de Poisson. Foram utilizados os seguintes parâmetros: tempo de agregação de 1 ano, ausência de sobreposição geográfica, temporal ou de clusters, clusters circulares,

tamanho máximo de cluster espacial de 50% da população em risco e tamanho máximo do cluster temporal de 50% do período estudado. O cluster mais provável (cluster primário) e os clusters secundários foram identificados usando o teste da razão de verossimilhança logarítmica (LLR) e representados na forma de mapas e tabela. Além disso, foram calculados os riscos relativos (RR) dos casos de hanseníase para cada conglomerado, comparando-se os casos observados e esperados calculados. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se o valor de $p < 0,05$, usando 999 simulações de Monte Carlo (KULLDORFF, 1997). As análises foram realizadas pelo software SatScan (versão 9.6.1) e os mapas foram elaborados pelo software QGIS (versão 3.16).

3 RESULTADOS

As análises mostraram que 741.799 casos novos de hanseníase foram diagnosticados no Brasil entre 2001 e 2020. O coeficiente médio de detecção de casos novos de hanseníase foi de 19,36/100.000 hab., variando de 29,28 em 2003 a 7,25 em 2020, sendo o país classificado como altamente endêmico. (**Tabela 1 e Material suplementar 1A**). No entanto, em 2020, quando comparado com o ano anterior, verificou-se uma queda abrupta de quase metade do coeficiente de detecção na população em geral (**Material suplementar 1A**). Em relação às características epidemiológicas da população, foi apresentado maior coeficiente de detecção entre os homens (21,29/100.000 hab.) e na faixa etária de 60 a 69 anos (36,31/100.000 hab.). Além disso, as regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram as maiores taxas, com 45,53 e 45,28 casos de hanseníase/100.000 hab., respectivamente.

A análise estatística visando as variáveis sociodemográficas dos casos de hanseníase no Brasil mostrou que os homens apresentaram um coeficiente de detecção cerca de 1,26 vezes maior do que as mulheres (p-valor <0,001). Em relação à faixa etária, os indivíduos de 60 a 69 anos e aqueles com 70 anos ou mais apresentaram os maiores coeficientes de detecção, sendo aproximadamente 6,38 e 5,30 vezes maiores do que na faixa etária de menores de 15 anos. Além disso, houve uma tendência linear crescente no coeficiente de detecção à medida que as faixas etárias aumentavam ($\chi^2 = 76,82$; p-valor <0,001). Por fim, as regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram as maiores razões de detecção de hanseníase, cerca de 8,69 e 8,64 vezes maiores do que a região Sul do Brasil, respectivamente (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características sociodemográficas e coeficiente de detecção da hanseníase (por 100.000 habitantes) por região de residência, sexo e faixa etária no Brasil entre 2001 e 2020.

Variáveis*	Casos novos		Coeficiente de detecção médio	Razão do coeficiente de detecção	IC95%	p-valor
	n	%				
Brasil	741.799	100,00	19,36	-	-	-
Região de residência						
Norte	149.062	20,09	45,53	8,69	8,57; 8,79	<0,0001
Nordeste	297.581	40,12	27,36	5,22	5,15; 5,28	<0,0001
Sudeste	134.810	18,17	8,17	1,56	1,53; 1,57	<0,0001
Centro-Oeste	130.947	17,65	45,28	8,64	8,52; 8,74	<0,0001
Sul	29.399	3,96	5,24	1	-	-
Sexo						
Masculino	406.546	54,81	21,19	1,26	1,25; 1,26	<0,0001
Feminino	335.103	45,17	16,78	1	-	-
Ignorados/Branco	150	0,02	-	-	-	-
Faixa etária (anos)						
< 15	54.415	7,34	5,69	1	-	-
15 - 29	160.961	21,70	15,46	2,72	2,69; 2,74	<0,0001
30 - 39	127.866	17,24	21,08	3,70	3,66; 3,74	<0,0001
40 - 49	133.005	17,93	26,23	4,61	4,56; 4,65	<0,0001
50 - 59	123.030	16,59	32,45	5,70	5,64; 5,76	<0,0001
60 - 69	85.169	11,48	36,31	6,38	6,31; 6,45	<0,0001
≥ 70	57.335	7,73	30,13	5,30	5,23; 5,35	<0,0001

* Os dados faltantes não foram incluídos na análise

Quanto à associação entre as variáveis clínicas e epidemiológicas da hanseníase, de acordo com a classificação operacional (PB e MB), foram registrados 445.016 (60,09%) casos novos MB e 295.588 (39,91%) PB, sendo que a maioria dos casos foi considerada curada (78,99% MB e 87,16% PB) no período estudado (**Tabela 2**). No entanto, muitos pacientes abandonaram o tratamento independentemente da forma clínica da hanseníase (>5%) e outros vários pacientes morreram em decorrência da doença. Os pacientes MB apresentaram uma taxa de óbitos 5,08 maior em comparação aos casos de PB. Pacientes multibacilares tiveram uma frequência de baciloscopia positiva 8,6 vezes maior do que os PB. No entanto, para a maioria dos pacientes a baciloscopia não foi realizada (43,42% MB e 56,57% PB).

Além disso, a maioria dos pacientes com PB e MB foi classificada como grau 0 de incapacidade (GIF 0). No entanto, a frequência de GIF 2 entre os pacientes MB foi 5,76 maior do que entre os PB. Por fim, em relação aos episódios de reação, a maioria dos pacientes não desenvolveu nenhuma reação ou não foi examinada. No entanto, os pacientes MB tiveram uma frequência reações do tipo 2 e do tipo 1 e 2 simultaneamente, 10,43 e 9,24 vezes maior, respectivamente, do que os pacientes PB.

Tabela 2. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos novos de hanseníase segundo a classificação operacional (MB e PB) no Brasil entre 2001 e 2020.

Variáveis*	Casos novos				Razão de prevalência	IC95%	p-valor
	MB	%	PB	%			
Total de casos (N) 740.604 †	445.016	60,09	295.588	39,91	-	-	-
Desfecho do paciente							
Cura	351.525	78,99	257.637	87,16	0,91	0,90; 0,91	<0,0001
Transferido para outro local	27.863	6,26	9.012	3,05	2,05	2,00; 2,10	<0,0001
Morte	9.651	2,17	1.263	0,43	5,08	4,78; 5,38	<0,0001
Abandono	24.557	5,52	14.909	5,04	1,09	1,07; 1,11	<0,0001
Diagnóstico incorreto	5.382	1,21	4.108	1,39	-	-	-
Não preenchido	26.038	5,85	8.659	2,93	-	-	-
Baciloscopia							
Positivo	90.785	20,40	7.016	2,37	8,60	8,38; 8,81	<0,0001
Negativo	75.591	16,99	66.199	22,40	0,76	0,74; 0,76	<0,0001
Não examinado	85.395	19,19	55.149	18,66	-	-	-
Dados ausentes	193.245	43,42	167.224	56,57	-	-	-
Grau de incapacidade							
Grau zero	230.888	51,88	232.781	78,75	0,66	0,65; 0,66	<0,0001
Grau 1	120.022	26,97	28.987	9,81	2,75	2,71; 2,78	<0,0001
Grau 2	42.246	9,49	4.875	1,65	5,76	5,58; 5,93	<0,0001
Não examinado	40.544	9,11	23.635	8,00	-	-	-
Ignorados/Branco	11.316	2,54	5.310	1,8	-	-	-
Tipo de reação							
Reação do tipo 1	42.964	9,65	8.102	2,74	3,52	3,43; 3,60	<0,0001
Reação do tipo 2	12.814	2,88	816	0,28	10,43	9,71; 11,20	<0,0001
Reação tipo 1 e 2	6.136	1,38	441	0,15	9,24	8,39; 10,18	<0,0001
Nenhuma reação	192.480	43,25	123.513	41,79	1,04	1,02; 1,05	<0,0001
Não examinado	190.622	42,83	162.716	55,05	-	-	-

* Os dados faltantes não foram incluídos na análise

† Valor de referência

A análise de tendência temporal dos coeficientes de detecção da hanseníase no Brasil e suas regiões foi avaliada em relação às variáveis sociodemográficas (**Tabela 3 e Material suplementar 2**). Houve tendência temporal decrescente no coeficiente geral da doença no Brasil (APC = -5,20%; $p < 0,001$), tendo o coeficiente de detecção da doença variado de 26,44/100.000 hab. em 2001 para 7,25/100.000 hab. em 2020. Da mesma forma, houve tendência de queda em todas as regiões geográficas brasileiras, para ambos os sexos e todas as faixas etárias. Apesar dessa redução geral, é importante destacar que as regiões Norte e Centro-Oeste, ao final do período, apresentaram coeficientes de detecção maiores do que as regiões Sul e Sudeste no início do período. Além disso, essas três regiões e faixas etárias acima de 40 anos apresentaram coeficiente de detecção classificado como muito alto (10 – 19,99/100.000 hab.).

Tabela 3. Análise de tendência temporal dos coeficientes de detecção da hanseníase no Brasil e suas regiões, segundo variáveis sociodemográficas, entre 2001 e 2020.

Variáveis	Período	Coeficiente de detecção †		APC*	IC 95%	p-valor
		Inicial	Final			
Brasil	2001-2020	26,44	7,25	-5,20*	-5,96; -4,43	<0,001
Região de residência						
Norte	2001-2020	73,61	16,17	-6,44*	-7,19; -5,68	<0,001
Nordeste	2001-2020	33,32	11,28	-4,14*	-5,03; -3,25	<0,001
Sudeste	2001-2020	14,22	2,15	-8,13*	-8,87; -7,39	<0,001
Sul	2001-2020	7,41	1,64	-7,03*	-8,02; -6,03	<0,001
Centro-Oeste	2001-2020	61,97	20,87	-3,81*	-4,75; -2,85	<0,001
Sexo						
Masculino	2001-2020	28,79	9,61	-4,84*	-5,47; -4,21	<0,001
Feminino	2001-2020	23,03	6,94	-5,22*	-5,97; -4,46	<0,001
Faixa etária (anos)						
< 15	2001-2020	6,80	1,93	-4,57*	-5,58; -3,54	<0,001
15 - 29	2001-2020	25,14	5,08	-7,99*	-8,84; -7,14	<0,001
30 - 39	2001-2020	29,26	7,72	-5,73*	-6,53; -4,92	<0,001
40 - 49	2001-2020	41,21	11,40	-5,57*	-6,26; -4,88	<0,001
50 - 59	2001-2020	48,03	13,99	-5,26*	-5,96; -4,55	<0,001
60 - 69	2001-2020	53,07	17,21	-4,78*	-5,36; -4,19	<0,001
≥ 70	2001-2020	42,58	13,86	-4,82*	-5,45; -4,19	<0,001

* Estatisticamente significativo (p-valor <0,05)

† Coeficiente de detecção por 100.000 habitantes

APC - Variação Percentual Anual; IC - Intervalo de confiança

Quanto às tendências temporais das variáveis clínicas da hanseníase (**Tabela 4 e Material suplementar 3**), houve tendência decrescente no Brasil e em todas as suas regiões para o GIF 2. Por outro lado, houve tendência crescente na proporção de casos de MB e na proporção de contatos examinados no Brasil e em todas as regiões, principalmente nas regiões Norte e Centro-Oeste. Observou-se tendência de queda na proporção de casos curados no Brasil e suas regiões desde 2018, exceto na região Sul. Também foram observadas tendências decrescentes em relação ao abandono do tratamento no Brasil e na maioria de suas regiões entre 2001 e 2012. As regiões Sul e Sudeste ficaram estáveis no mesmo período. Por outro lado, a partir da segunda metade do período, todas as regiões do Brasil apresentaram aumento significativo no abandono do tratamento. No entanto, em nossos resultados para todos os indicadores, o ano de 2020 foi atípico com queda abrupta nos valores. Os números absolutos e as taxas e proporções anuais desses indicadores são apresentados no **material suplementar 1B a 1F**.

Tabela 4. Análise de tendência temporal dos casos de hanseníase segundo variáveis clínicas e epidemiológicas no Brasil e suas regiões entre 2001 e 2020.

Variáveis	Período	Taxa		APC*	IC 95%	P-valor
		Inicial	Final			
Coefficiente de detecção com GIF 2 †						
Brasil	2001-2020	1,41	0,69	-2,94*	-3,91; -1,95	<0,001
Norte	2001-2020	3,38	1,40	-3,09*	-4,20; -1,97	<0,001
Nordeste	2001-2020	1,58	0,89	-1,99*	-3,33; -0,64	0,010
Sudeste	2001-2020	1,07	0,37	-5,35*	-6,10; -4,60	<0,001
Sul	2001-2020	0,64	0,19	-5,33*	-7,05; -3,58	<0,001
Centro-Oeste	2001-2020	2,17	1,90	-0,70	-2,00; 0,61	0,280
Proporção de casos MB						
Brasil	2001-2020	0,53	0,92	3,05*	2,63; 3,48	<0,001
Norte	2001-2020	0,50	0,82	3,06*	2,72; 3,41	<0,001
Nordeste	2001-2020	0,51	0,75	2,51*	2,24; 2,78	<0,001
Sudeste	2001-2020	0,55	0,77	1,90*	1,53; 2,28	<0,001
Sul	2001-2020	0,61	0,84	1,87*	1,69; 2,05	<0,001
Centro-Oeste	2001-2020	0,55	0,91	3,22*	3,02; 3,41	<0,001
Proporção de contatos examinados						
Brasil	2001-2020	0,68	0,70	2,41*	1,58; 3,26	<0,001
Norte	2001-2020	0,61	0,70	3,16*	2,04; 4,29	<0,001
Nordeste	2001-2020	0,65	0,71	2,88*	2,10; 3,68	<0,001
Sudeste	2001-2020	0,71	0,71	2,12*	1,25; 3,00	<0,001
Sul	2001-2020	0,78	0,78	1,22*	0,53; 1,92	0,002
Centro-Oeste	2001-2020	0,76	0,68	1,74*	0,78; 2,71	0,001
Proporção de casos curados						
Brasil	2001-2018	0,84	0,79	-0,38*	-0,54; -0,21	<0,001
	2018-2020	0,79	0,49	-15,36*	-24,91; -4,6	0,010
Norte	2001-2018	0,83	0,79	-0,31*	-0,46; -0,15	0,001
	2018-2020	0,79	0,50	-14,36*	-23,23; -4,47	0,009
Nordeste	2001-2018	0,83	0,79	-0,33*	-0,51; -0,14	0,002
	2018-2020	0,79	0,50	-15,87*	-25,72; -4,71	0,010
Sudeste	2001-2018	0,87	0,83	-0,26*	-0,45; -0,08	0,008
	2018-2020	0,83	0,52	-15,12*	-28,27; -0,46	0,020
Sul	2001-2018	0,88	0,81	-0,28	-0,61; 0,06	0,100
	2018-2020	0,81	0,49	-18,97*	-41,26; -11,78	0,001
Centro-Oeste	2001-2018	0,83	0,78	-0,47*	-0,75; -0,19	0,003
	2018-2020	0,78	0,45	-14,46*	-28,37; -2,14	0,040
Proporção de abandono do tratamento						
Brasil	2001-2011	0,06	0,04	-2,68*	-4,25; -1,09	0,003
	2011-2020	0,04	0,07	5,62*	3,22; 8,07	<0,001
Norte	2001-2012	0,07	0,05	-2,38*	-4,39; -0,33	0,002
	2012-2020	0,05	0,06	4,13*	0,16; 8,61	0,005
Nordeste	2001-2012	0,07	0,05	-2,57*	-4,40; -0,71	0,010
	2012-2020	0,05	0,06	4,73*	1,00; 8,59	0,016
Sudeste	2001-2012	0,05	0,03	-3,77*	-5,88; -1,61	0,002
	2012-2020	0,03	0,05	7,72*	2,24; 13,48	0,008
Sul	2001-2003	0,04	0,02	-30,07	-59,69; 21,34	0,187
	2003-2020	0,02	0,03	3,71*	0,87; 6,62	0,013
Centro-Oeste	2001-2010	0,06	0,04	-1,88	-5,28; 1,63	0,268
	2010-2020	0,04	0,07	7,54*	4,32; 10,87	<0,001

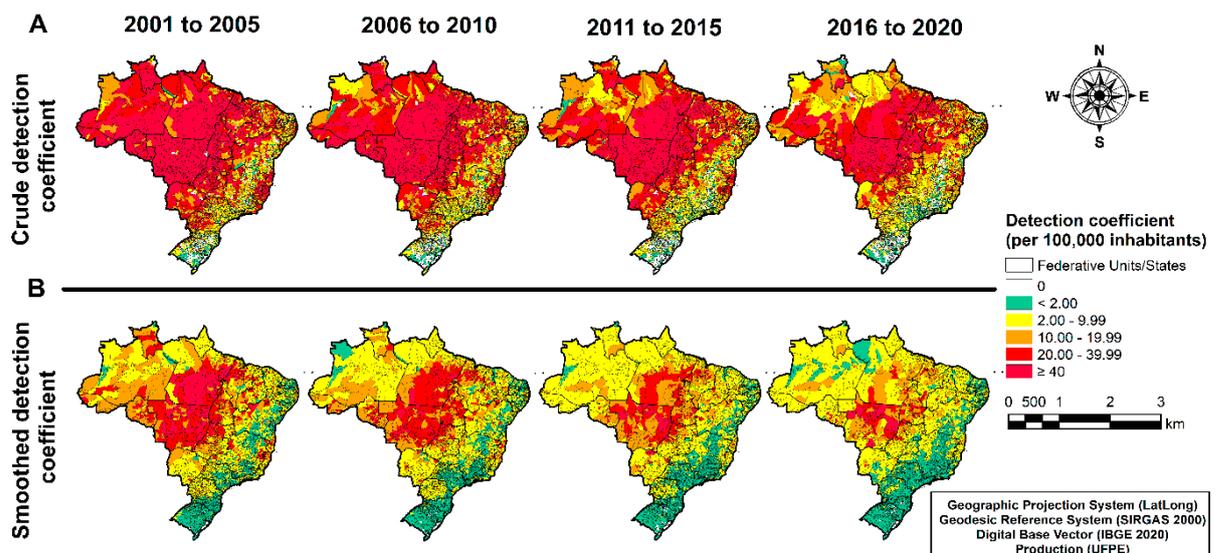
V* Estatisticamente significativa (p-valor <0,05) / † Coeficiente de detecção por 100.000 habitantes.

APC - Variação Percentual Anual; IC - Intervalo de confiança

A distribuição espacial do coeficiente de detecção bruto entre os municípios do Brasil (**Figura 2**) mostrou que a doença estava amplamente distribuída, além de uma discreta diminuição no número de municípios com casos registrados entre períodos previamente definidos [P1 = 4.751 (85,3%); P2 = 4.656 (83,6%); P3 = 4.538 (81,47%); P4 = 4.318 (77,52%); **Figura 2A**]. Observou-se uma concentração de municípios com coeficiente de detecção classificados como hiperendêmicos ($\geq 40,00/100.000$ hab.) e muito altos ($20,00 - 39,99/100.000$ hab.), localizados principalmente nas regiões Norte e Centro-Oeste. É importante ressaltar também o elevado número de municípios (entre 400 e 1200) que apresentaram coeficiente de detecção variando de 40 a 900 casos de hanseníase/100.000 hab. nos quatro períodos.

Analisando-se os resultados da distribuição espacial suavizado, observou-se redução no número de municípios com coeficiente de detecção classificado como hiperendêmico ($\geq 40/100.000$ habitantes) para todos os períodos, mas principalmente no P4. Por outro lado, houve aumento significativo no número de municípios com coeficientes classificados como média ($2,00 - 9,99/100.000$ hab.) e baixa endemia ($< 2,00/100.000$ hab.) em todos os períodos estudados (**Figura 2B**).

Figura 2. Distribuição espacial do coeficiente de detecção A) bruto e B) suavizado dos casos de hanseníase no Brasil entre 2001 e 2020, nos quatro períodos (P1= 2001 a 2005; P2 = 2006 a 2010; P3 = 2011 a 2015; e P4 = 2016 a 2020).



Os resultados da autocorrelação espacial da taxa de detecção de hanseníase, avaliada pelo Índice de Moran Global Univariado, mostraram forte correlação espacial positiva e significativa em todos os períodos avaliados ($I > 0,5$; p-valor $< 0,001$; **Figura 3A**). Houve

predomínio de clusters de alto risco para casos novos de hanseníase (Alto/Alto), abrangendo grandes áreas das regiões Norte e Centro-Oeste. Alternativamente, foram encontrados aglomerados de municípios com taxas baixas (Baixa/Baixa) abrangendo grandes áreas nas regiões Sul e Sudeste e pequenas áreas na região Nordeste.

Por fim, as estatísticas retrospectivas de varredura espaço-temporal identificaram clusters de hanseníase espaço-temporal de alto risco nos quatro períodos (**Figura 3B e Tabela 5**). Quanto a eles, foram identificados 36, 35, 25 e 20 clusters, respectivamente. Os clusters mais prováveis (clusters primários) abrangeram mais de 1.000 municípios, abrangendo principalmente as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. O coeficiente de detecção anual durante o segmento de tempo do aglomerado primário variou de 85,9 em P1 a 42,8/100.000 habitantes em P4. No entanto, o risco relativo dos clusters primários aumentou gradualmente à medida que os períodos avançavam, de 3,58 em P1 para 4,44 em P4. Vale ressaltar que muitos clusters secundários, apesar de abrangerem menos municípios, apresentaram altos coeficientes de detecção e riscos relativos.

Figura 3. A) análise espacial e B) espaço-temporal do coeficiente de detecção da hanseníase no Brasil entre 2001 e 2020, nos quatro períodos (P1= 2001 a 2005; P2 = 2006 a 2010; P3 = 2011 a 2015; e P4 = 2016 a 2020).

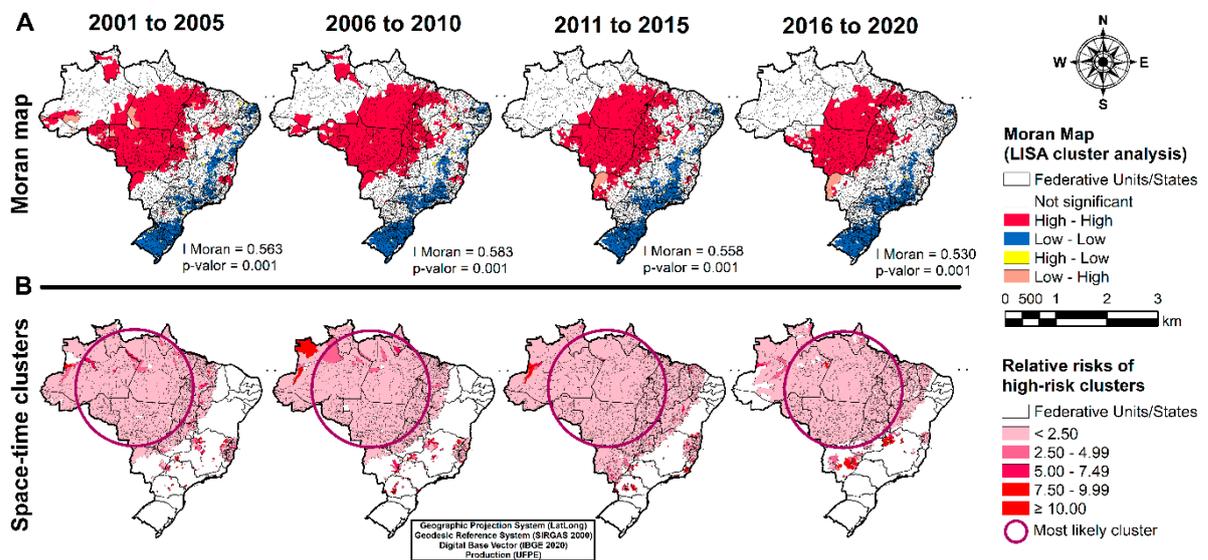


Tabela 5. Clusters espaço-temporais dos coeficientes anuais de detecção da hanseníase nos municípios brasileiros entre 2001 e 2020.

Período	Clusters	Período segmentado	Municípios	Casos observados	Casos esperados	RR	Coeficiente de detecção anual	LLR	p-valor
P1	1	2002 - 2003	1,025	47,050	15,230.17	3.58	85.90	23,544.77	<0,0001
	2	2003 - 2004	137	6,120	2,370.37	2.62	71.80	2,084.21	<0,0001
	3	2004 - 2004	1	269	1.69	159.63	4,432.00	1,097.15	<0,0001
	4	2001 - 2002	8	357	84.78	4.22	117.00	241.18	<0,0001
	5	2001 - 2002	34	538	269.17	2	55.60	103.89	<0,0001
	6 a 36	-	-	-	-	-	-	-	-
P2	1	2006 - 2007	1,028	40,846	12,906.88	3.71	67.80	21,278.02	<0,0001
	2	2006 - 2007	138	4,466	1,930.81	2.34	49.60	1,225.83	<0,0001
	3	2007 - 2008	1	145	18.57	7.81	167.30	171.61	<0,0001
	4	2009 - 2010	1	107	17.22	6.22	133.10	105.71	<0,0001
	5	2006 - 2007	16	317	153.56	2.07	44.20	66.39	<0,0001
	6 a 35	-	-	-	-	-	-	-	-
P3	1	2011 - 2013	1,594	62,045	20,901.32	4.18	40.40	32,984.7	<0,0001
	2	2011 - 2013	168	4,725	2,153.61	2.23	29.90	11,61.78	<0,0001
	3	2011 - 2013	54	844	414.3	2.04	27.70	171.42	<0,0001
	4	2012 - 2014	1	38	2.31	16.42	223.40	70.65	<0,0001
	5	2011 - 2013	33	395	212.13	1.86	25.30	62.80	<0,0001
	6 a 25	-	-	-	-	-	-	-	-
P4	1	2018 - 2019	1,300	33,271	9,412.80	4.44	42.80	20,768.7	<0,0001
	2	2018 - 2019	33	629	202.9	3.11	37.50	286.28	<0,0001
	3	2018 - 2019	39	738	267.06	2.77	33.40	280.10	<0,0001
	4	2016 - 2017	1	64	1.21	53.10	641.90	191.41	<0,0001
	5	2016 - 2016	1	86	5.14	16.73	202.30	161.41	<0,0001
	6 a 20	-	-	-	-	-	-	-	-

* Coeficiente de detecção da hanseníase (por 100.000 habitantes) durante o período de aglomeração
 RR - Risco relativo para o cluster comparando os casos observados com os casos esperados; LLR - Razão de verossimilhança

4 DISCUSSÃO

Nossas análises mostraram que, em um período de 20 anos, o Brasil registrou 741.799 casos novos de hanseníase e, apesar da redução do coeficiente de detecção da hanseníase, o Brasil apresentou uma alta taxa de incidência (19,36/100.000 hab.), sendo as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste as mais afetadas pela doença. Mais importante, o Brasil e todas as suas regiões apresentaram tendências temporais crescentes na proporção de casos MB e na proporção de pacientes que abandonaram o tratamento da PQT. Para endossar essa situação, há a identificação de clusters espaciais e espaço-temporais de alto risco de transmissão da doença também em áreas historicamente endêmicas no país (MARTINS-MELO et al., 2015). Assim, esse cenário epidemiológico da hanseníase no Brasil ilustra as graves dificuldades que o país precisa superar para atingir as metas de controle da doença.

Desde 1991, o Brasil faz parte de um grupo de países signatários do acordo da OMS que estabeleceu uma meta para reduzir e controlar os casos de hanseníase (SOUZA et al., 2019). A partir desse marco, foram adotadas políticas públicas para melhorar o diagnóstico dos pacientes, o interesse dos pacientes em procurar os serviços de saúde e a busca ativa pelos CC. Essas medidas são, principalmente, a promoção de campanhas em todo o território nacional e o tratamento com PQT para todos os casos diagnosticados (OLIVEIRA; DINIZ, 2016). Como resultado, houve redução na detecção de casos novos anuais no Brasil e suas regiões, como observado aqui. No entanto, as taxas gerais de detecção ainda são altas, especialmente nas regiões Norte e Centro-Oeste (classificadas como hiperendêmicas) e Nordeste (classificada como endemia muito alta).

Corroborando nossos achados, dois estudos anteriores também mostraram redução no coeficiente médio de detecção de hanseníase no Brasil e nas três regiões geográficas com maior coeficiente de detecção da doença (RODRIGUES et al., 2020; SOUZA et al., 2019). Apesar das reduções relatadas, os autores também mostraram que as taxas permaneceram acima de 20/100.000 hab., reforçando que, apesar dos avanços alcançados, o país e essas regiões ainda são classificados como áreas de muito alta endemia ou hiperendemia. Além disso, o Brasil ainda é o segundo país em relação aos casos de hanseníase no mundo e, por isso, os gestores de saúde devem adotar medidas que fortaleçam os programas de controle da doença em todo o país (WHO, 2020).

Para uma melhor compreensão da dinâmica de transmissão da hanseníase, é necessário conhecer os fatores epidemiológicos associados a ela (SANTOS et al., 2016). Alguns estudos já demonstraram que características sociodemográficas estão ligadas a esse processo, como

variações geográficas, gênero e idade (DAMASCENO et al., 2021; KAPATA et al., 2012). Em relação ao gênero, a hanseníase pode afetar proporcionalmente homens e mulheres, mas os homens são a maioria dos pacientes com a forma MB (OLIVEIRA et al., 2012; SANTOS et al., 2017). Nosso estudo nacional, de base populacional e de séries temporais de 20 anos, mostrou que os homens são significativamente mais afetados pela doença no Brasil (54.81%; Razão do coeficiente de detecção = 1,26; p-valor<0,001). Além disso, outros estudos já demonstraram a ocorrência de casos MB e incapacidades físicas em homens, o que pode estar relacionado a aspectos comportamentais (como diagnóstico tardio), hormonais e maior exposição a *M. leprae* através do trabalho e atividades sociais (DUARTE-CUNHA; MARCELO DA CUNHA; SOUZA-SANTOS, 2015). No entanto, esses aspectos ainda não foram bem explorados ou totalmente esclarecidos na literatura científica.

Quanto à análise por faixas etárias no nosso estudo, apesar da população de menores de 15 anos apresentar redução do coeficiente de detecção, a taxa ainda é preocupante, e se considerarmos que 2020 foi um ano atípico para nossos resultados devido à pandemia, o coeficiente nessa faixa etária pode estar subestimado. Os casos de hanseníase nessa faixa etária indicam transmissão ativa da doença em toda a comunidade, subnotificação de casos e diagnóstico tardio da doença (HENRY et al., 2016). Além disso, os achados relatados mostraram que os idosos apresentaram os maiores coeficientes de detecção e o maior risco de desenvolver hanseníase. Fatores como o longo período de incubação de *M. leprae*, a falta de diagnóstico e o diagnóstico tardio estão relacionados ao elevado número de idosos com a doença no país (SHUMET; DEMISSIE; BEKELE, 2015).

Em relação aos aspectos clínicos da hanseníase, os casos MB foram mais prevalentes do que os casos de PB nesse período (n = 445,016; 60,09%). Semelhante aos nossos achados, estudos anteriores já haviam relatado a predominância da forma MB no Brasil (SANTOS et al., 2019; SOUZA; LUNA; MAGALHÃES, 2019). Os autores justificam que o diagnóstico tardio, principalmente devido à resistência dos homens em procurar atendimento clínico especializado, é provavelmente o principal fator associado ao alto percentual de diagnósticos de MB. Além disso, o abandono do tratamento, principalmente entre os homens, é outra das principais causas da diminuição dos casos curados e, conseqüentemente, do aumento da proporção de casos multibacilares (GOUVÊA et al., 2020). É importante ressaltar que neste estudo houve um aumento na proporção de pacientes que abandonaram o tratamento, com conseqüente queda nos casos curados. Esse indicador é diretamente influenciado por fatores como tratamento prolongado, efeitos colaterais da poliquimioterapia e dificuldade de acesso geográfico aos centros de saúde (GOUVÊA et al., 2020).

As altas frequências relatadas de abandono do tratamento, óbito e desenvolvimento de complicações clínicas, como incapacidade neurológica e reação hansênica, entre os pacientes MB, juntamente com uma tendência temporal crescente na proporção de casos MB, merecem atenção. Notavelmente, esses achados refletem um cenário epidemiológico preocupante e insidioso da hanseníase no Brasil, indicando fragilidade da qualidade dos serviços de saúde e refletindo a desigualdade social. O alto percentual de pacientes MB e aqueles já diagnosticados com deficiências físicas e reações hansênicas corroboram a gravidade da doença no país, que está associada principalmente ao diagnóstico tardio, falta de tratamento precoce e/ou abandono do tratamento (ANCHIETA et al., 2019; BRASIL, 2016; HENRY et al., 2016). Além disso, os pacientes MB são as principais fontes humanas de bacilos na comunidade, o que mantém a cadeia de transmissão da doença. Da mesma forma, os pacientes MB também são mais propensos a desenvolver reações de hanseníase e deficiências físicas (SOUZA et al., 2019).

Por outro lado, o aumento da proporção de contatos intradomiciliares examinados e curados, bem como a diminuição do número de novos pacientes com GIF 2 observada em quase todas as regiões, pode estar associada a melhorias na qualidade dos serviços públicos de saúde e às medidas de vigilância do Sistema Único de Saúde (SUS), como a ampliação da educação em saúde voltada para as equipes de saúde, otimização da investigação epidemiológica para diagnóstico precoce e acompanhamento dos casos e CC, garantia de tratamento imediato dos casos diagnosticados e prevenção e tratamento das incapacidades (BRASIL, 2016, 2021). Ressalta-se que no Brasil não há busca ativa de pacientes com hanseníase, apenas CC se alguém da família tiver sido diagnosticado com a doença. Todos os casos notificados no Brasil são de pacientes que procuraram os serviços de saúde (BRASIL, 2016). No entanto, a tendência estável do coeficiente de detecção de GIF 2 observada na região Centro-Oeste não pode ser ignorada, pois, apesar das melhorias apontadas, ainda está longe do ideal, indicando que ainda há diagnóstico tardio e falha na prevenção do desenvolvimento deficiências físicas de grau 2 (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017, 2016), especialmente porque essa região apresentou o maior coeficiente de detecção aqui relatado.

Outro ponto relevante a ser considerado é o impacto da pandemia de COVID-19 no cenário da hanseníase no país. Considerando a disseminação do SARS-CoV-2 pelo país, muitas clínicas suspenderam ou reduziram o atendimento especializado aos pacientes. Houve também a alocação de profissionais de saúde para o enfrentamento da COVID-19 e a suspensão de diversos programas e campanhas de saúde. Da mesma forma, as medidas de

distanciamento social e o medo da população com a pandemia afetaram a busca por atendimento clínico especializado (KUBO et al., 2020). Diante disso, a redução atípica dos casos de hanseníase durante a pandemia neste estudo foi provavelmente causada pela diminuição de pacientes que procuraram os serviços de saúde.

Outros estudos já demonstraram o impacto da pandemia nos diagnósticos e o risco que isso pode representar para programas de controle de doenças infecciosas, como a tuberculose (SOUZA et al., 2022) e hepatite C (CARMO; DE SOUZA, 2021). Corroborando essas descobertas, um estudo realizado por Paz e colaboradores (PAZ et al., 2022) mostraram redução de 11.357 (-41,4%) casos novos de hanseníase durante o ano de 2020 no Brasil, considerando a taxa média nos 5 anos (2015-2019) anteriores, e aumento na proporção de casos MB (8,1%) Isso foi resultado da redução da procura por atendimento por pacientes em centros especializados. Os autores também especularam que essa redução nos diagnósticos de hanseníase retardaria o tratamento oportuno da PQT, aumentaria o risco de transmissão intradomiciliar e, por fim, aumentaria o número de casos nos anos subsequentes.

Em relação aos achados da análise espacial dos casos de hanseníase no Brasil, foram encontrados clusters concêntricos compreendendo principalmente municípios das regiões Centro-Oeste e Norte, nas quatro diferentes análises realizadas neste estudo. Essa área já é descrita na literatura científica como historicamente endêmica para hanseníase no Brasil, e concentra o maior número de municípios considerados hiperendêmicos (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017). Aqui, quase todos os municípios dessa área de risco apresentaram coeficiente de detecção superior a 40 casos/100.000 hab. Além disso, a ocorrência de clusters de alto risco para hanseníase nesses municípios reforça a associação entre hanseníase e determinantes sociais da saúde. A distribuição geográfica da hanseníase é desigual e a doença persiste em regiões com maiores índices de pobreza e desnutrição, apresentando estreita relação com condições precárias de vida, baixo nível de escolaridade, desigualdade social e com movimentos migratórios, envelhecimento, densidade populacional, número de moradores nos domicílios, distância entre os domicílios e desmatamento (KERR-PONTES et al., 2006; SILVA et al., 2017).

No entanto, não foram identificados muitos aglomerados de alto risco na região Nordeste, embora ela tenha o terceiro maior coeficiente de detecção das cinco regiões e seja a primeira com os piores indicadores socioeconômicos. Isso pode estar relacionado ao fato de a região possuir poucos municípios endêmicos para hanseníase, mas com coeficientes muito elevados, aumentando assim o coeficiente médio da região (KERR-PONTES et al., 2006).

Por fim, este estudo apresenta algumas limitações que merecem ser mencionadas. Os dados secundários são vulneráveis a vieses resultantes de diagnósticos incorretos. O maior problema com erros de notificação ocorre quando os profissionais de saúde não preenchem todas as informações clínicas e sociodemográficas dos pacientes na ficha de notificação. Isso pode comprometer as análises de associação que levam em consideração essas variáveis, como as das Tabelas 1 e 2 deste artigo, e em partes as análises temporais estratificadas por variáveis sociodemográficas nas Tabelas 3 e 4, mas não compromete a análise espacial. Todos os sistemas de detecção passiva podem abrigar vieses devido a relatórios diferenciais, mas acreditamos que eles são importantes apenas no que diz respeito às diferenças regionais na tendência discutidas acima e no efeito da pandemia de COVID-19. Apesar dessas limitações, os dados aqui avaliados apresentaram consistência e coerência com o conhecimento existente sobre a hanseníase, além de serem altamente representativos, uma vez que incluíram todos os casos novos notificados em um amplo período (20 anos) no Brasil, um país de dimensões continentais. Além disso, estudos que avaliam a qualidade do sistema de informação sobre hanseníase no Brasil mencionam que o grau de concordância entre o número de casos registrados e os prontuários obtidos é superior a 90%.

4 CONCLUSÕES

Diante do exposto, nossos achados demonstraram o impacto e a magnitude da hanseníase como um grave problema de saúde pública no Brasil. Apesar da tendência decrescente do coeficiente de detecção da hanseníase, o país ainda é classificado como altamente endêmico, apresentando aumento na proporção de casos MB e diminuição na proporção de casos curados e aumento de abandono do tratamento ao longo dos anos. Além disso, dados de análises espaciais mostraram que a doença tem distribuição heterogênea em todo o país, mas com predominância de aglomerados de alto risco em áreas historicamente endêmicas (regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste). Por fim, para quebrar a cadeia de transmissão do *M. leprae* e reduzir o número de novos casos MB, reações hansênicas ou incapacidades físicas, recomendamos fortemente que medidas emergenciais sejam implementadas nessas áreas de alto risco, para melhorar o diagnóstico e o tratamento imediato dos pacientes e, assim, aproximar-se do alcance da meta da OMS de controle da doença.

REFERENCES

- ANCHIETA, J. D. J. S. et al. Trend analysis of leprosy indicators in a hyperendemic Brazilian state, 2001–2015. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, n. 61, p. 1–15, 9 ago. 2019.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Estratégia Nacional Para Enfrentamento Da Hanseníase 2019-2022**. 1. ed. Brasília, DF: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**. 1^a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CARMO, R. F.; DE SOUZA, C. D. F. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis C diagnosis in Brazil: Is the global hepatitis C elimination strategy at risk? **Journal of Hepatology**, 2021.
- CATELAN, D.; LAGAZIO, C.; BIGGERI, A. A hierarchical Bayesian approach to multiple testing in disease mapping. **Biometrical Journal**, v. 52, n. 6, p. 784–797, dez. 2010.
- CHEN, Y. New Approaches for Calculating Moran’s Index of Spatial Autocorrelation. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68336, 12 jul. 2013.
- CRUZ, R. C. DA S. et al. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 6, p. 761–773, dez. 2017.
- DAMASCENO, D. M. et al. High-risk transmission clusters of leprosy in an endemic area in the Northeastern Brazil: a retrospective spatiotemporal modelling (2001 - 2019). **Tropical Medicine & International Health**, p. tmi.13657, 19 jul. 2021.
- DUARTE-CUNHA, M.; MARCELO DA CUNHA, G.; SOUZA-SANTOS, R. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we eliminating the disease? **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 196, 2015.
- FREITAS, L. R. S. DE; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001 - 2003 e 2010 - 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 702–713, dez. 2017.
- FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001-2012. **BMC Infectious**

Diseases, v. 16, n. 1, 2016.

GOUVÊA, A. R. DE et al. Interrupção e abandono no tratamento da hanseníase. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10591–10603, 2020.

HENRY, M. et al. Factors Contributing to the Delay in Diagnosis and Continued Transmission of Leprosy in Brazil – An Explorative, Quantitative, Questionnaire Based Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004542, 15 mar. 2016.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>>.

KAPATA, N. et al. Leprosy trends in Zambia 1991-2009. **Tropical Medicine and International Health**, v. 17, n. 10, p. 1289–1293, 2012.

KERR-PONTES, L. R. et al. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case–control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 994–1000, 1 ago. 2006.

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

KUBO, H. K. L. et al. Impacto da pandemia do COVID19 no Serviço de Saúde: uma revisão de literatura. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. e202003046, 26 jul. 2020.

KULLDORFF, M. Theory and Methods A spatial scan statistic. **Communications in Statistics**, v. 26, n. 6, p. 1481–1496, 1997.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 10, p. 643–652, out. 2015.

OLIVEIRA, D. T. et al. Neurological disability in leprosy: Incidence and gender association in Sergipe, Brazil. **Geospatial Health**, v. 6, n. 3 SUPPL., 2012.

OLIVEIRA, M. B. B. DE; DINIZ, L. M. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 2, p. 196–203, abr. 2016.

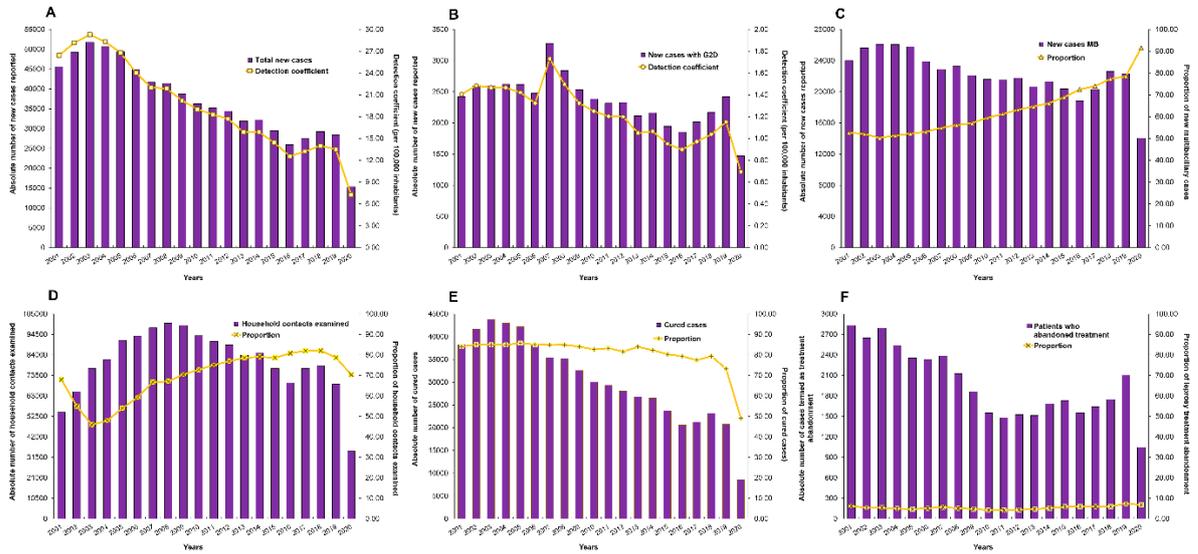
PAZ, W. S. DA et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: An ecological and population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 9, n. 100181, p. 1–10, 2022.

RODRIGUES, R. N. et al. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001-2015. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 3, p. 1–7, 2020.

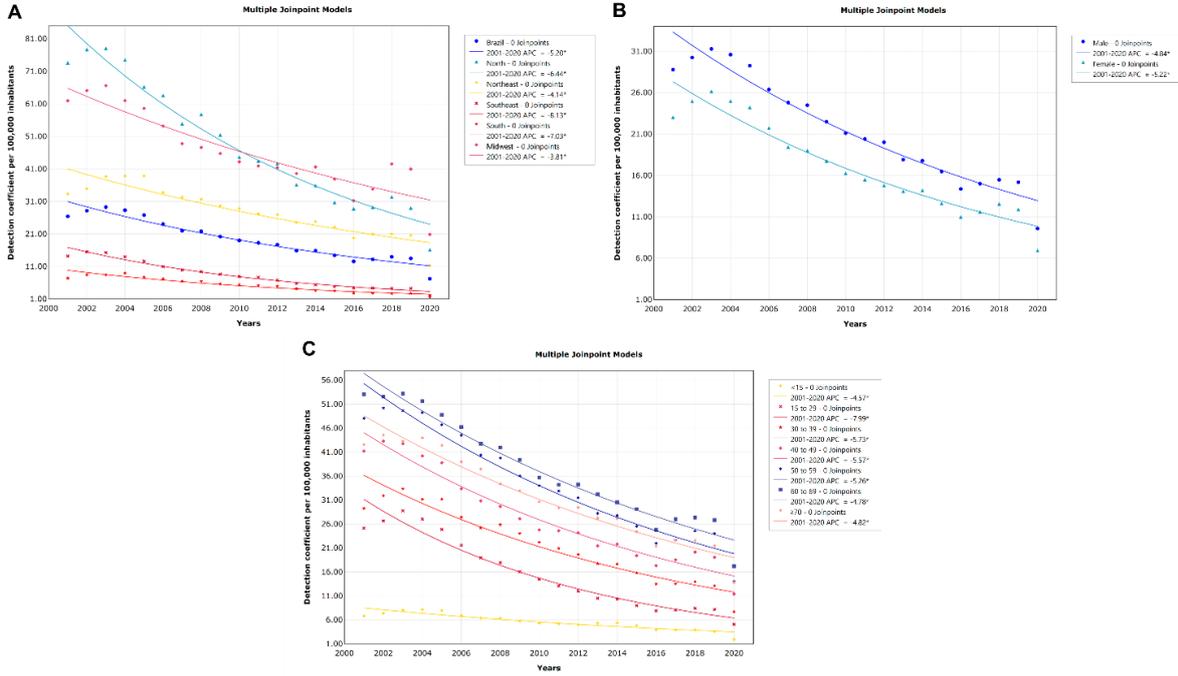
SANTOS, M. B. et al. Distinct Roles of Th17 and Th1 Cells in Inflammatory Responses Associated with the Presentation of Paucibacillary Leprosy and Leprosy Reactions.

- Scandinavian Journal of Immunology**, v. 86, n. 1, p. 40–49, 2017.
- SANTOS, M. B. et al. Clinical and epidemiological indicators and spatial analysis of leprosy cases in patients under 15 years old in an endemic area of Northeast Brazil: an ecological and time series study. **BMJ Open**, v. 9, n. 7, p. e023420, 27 jul. 2019.
- SANTOS, S. D. et al. Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 6, p. 359–364, 2016.
- SHUMET, T.; DEMISSIE, M.; BEKELE, Y. Prevalence of Disability and Associated Factors among Registered Leprosy Patients in All Africa Tb and Leprosy Rehabilitation and Training Centre (ALERT), Addis Ababa, Ethiopia. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 25, n. 4, p. 313, 2 out. 2015.
- SILVA, C. L. M. et al. Spatial distribution of leprosy in Brazil: A literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 4, p. 439–449, 2017.
- SILVA VELÔSO, D. et al. Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa Epidemiological Profile of Leprosy: An Integrative Review Perfil Clínico Epidemiológico de la Hanseniasis: Una Revisión Integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/ Electronic Journal Collection Health**, v. 10, n. 1, p. 1429–1437, 2018.
- SOUZA, C. D. F. DE et al. Trend of leprosy detection rate in Brazil, 1990 to 2016. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 5, p. 603–607, 2019.
- SOUZA, C. D. F. DE; LUNA, C. F.; MAGALHÃES, M. DE A. F. M. Spatial modeling of leprosy in the state of Bahia and its social determinants: a study of health inequities. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 2, p. 182–191, 9 maio 2019.
- SOUZA, M. DO R. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk? **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 2420, 29 jun. 2022.
- WHO, World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. **Weekly epidemiological record**, v. 95, n. 36, p. 417–440, 2020.

Material suplementar 1. Número absoluto e taxas anuais e proporções de indicadores clínico-epidemiológicos relacionados à hanseníase no Brasil no período de 2001 a 2020. A) Número de casos e coeficiente de detecção de hanseníase na população total. B) Coeficiente de detecção de hanseníase com grau 2 de incapacidade. C) Proporção de casos novos multibacilares. D) Proporção de contatos domiciliares examinados. E) Proporção de casos curados. F) Proporção de abandono do tratamento.



Material suplementar 2. Análise de tendência temporal dos coeficientes de detecção relacionados à hanseníase no Brasil segundo variáveis sociodemográficas, entre 2001 e 2020. A) Brasil e regiões. b) Gênero. C) Faixa etária.



Artigo 2

Tendências temporais e identificação de áreas de risco relacionadas à carga da hanseníase no Brasil: um estudo ecológico de 2001 a 2021

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença crônica negligenciada que pode causar incapacidades físicas se não for tratada. Apesar dos esforços contínuos, o Brasil continua a enfrentar uma alta carga da doença.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo estimar a carga da hanseníase e avaliar seus padrões temporais e espaciais nos municípios brasileiros, no período de 2001 a 2021.

Métodos: Estimamos a carga de hanseníase no Brasil por meio dos Anos de Vida Ajustados por Incapacidade. As análises de tendência temporal foram realizadas por meio do modelo de regressão Joinpoint. Para a análise espacial foram utilizados os índices de Moran Global e Moran Local Univariado.

Resultados: Embora a carga geral da hanseníase tenha diminuído entre 2001 e 2021, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram, ao final do terceiro período, valores mais elevados em relação às regiões Sul e Sudeste no primeiro período. Além disso, a carga da doença teve um impacto significativo nas faixas etárias mais velhas e nos homens. O país não apresentou distribuição espacial aleatória, pois houve um agrupamento substancial de municípios de alto risco, particularmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Curiosamente, o principal fator que contribuiu para o DALY da hanseníase foram os Anos de Vida Perdidos, que resultou em uma alta taxa de carga, potencialmente indicando um número significativo de mortes por hanseníase.

Conclusões: A carga da hanseníase ainda é importante no Brasil, particularmente nas regiões mais pobres. O fortalecimento da vigilância e a melhoria do acesso ao diagnóstico precoce são essenciais para mitigar a carga da hanseníase, mas as intervenções precisam ser adaptadas às situações e necessidades específicas das diferentes áreas.

Palavras-chave: Carga de Hanseníase; Prevalência; Mortalidade; Anos de Vida Ajustados por Incapacidade.

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa antiga causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* e faz parte do grupo das doenças tropicais negligenciadas (DTNs). A doença acomete pessoas de qualquer sexo ou faixa etária, apresenta evolução lenta e progressiva e, se não tratada, pode causar deformidades e incapacidades físicas, muitas vezes irreversíveis, envolvendo a pele e os nervos periféricos (VELÔSO et al., 2018). Destaque-se que acomete principalmente pessoas de classes socioeconômicas mais baixas e em maior estado de vulnerabilidade social, devido à exposição múltipla, baixo nível de escolaridade, estado nutricional e condições de moradia (WHO, 2020).

Cerca de 210.000 novos casos da doença foram notificados em todo o mundo em 2021, dos quais 18.318 foram no Brasil (mais de 90% do total nas Américas) (WHO, 2023). Do total de casos novos diagnosticados no país, 4.723 apresentaram Grau 1 de Incapacidade Física (GIF 1), 1.767 apresentaram Grau 2 (GIF 2) com deformidades visíveis, avaliadas no momento do diagnóstico, e 183 óbitos ocorreram no país no mesmo ano (DATASUS, 2023). Além disso, o Brasil não atingiu a meta de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública (definida como uma prevalência inferior a 1 caso por 10.000 habitantes). Com isso, o Brasil é classificado como um país com alta carga da doença, ocupando o segundo lugar na lista de países com maior número de casos, atrás apenas da Índia (WHO, 2020).

A carga de uma doença é o resultado dos custos humanos e econômicos causados por ela e, além dos indicadores de morbidade e mortalidade, reflete a importância relativa da doença e da incapacidade para toda a população (IHME, 2010). Uma unidade de medida existente que combina esses dois componentes para quantificar esse impacto é o Ano de Vida Ajustado por Incapacidade (DALY – Disability-Adjusted Life Year). Esta medida tem em conta os Anos de Vida Perdidos devido a morte prematura (YLL – Years of Life Lost) e os Anos Vividos com Incapacidade (YLD – Years Lived with Disability) e procura medir simultaneamente o impacto da morbidade e mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos (WANG et al., 2020).

Notavelmente, a carga de hanseníase foi quantificada de forma geral para o Brasil e separadamente para cada uma das suas macrorregiões e foram observadas claras disparidades regionais (VOS et al., 2020). A Carga Global de Doenças (GBD) de 2019 estimou um total de quase 29.000 anos de vida perdidos por morte prematura ou incapacidade relacionada à hanseníase (DALYs) no Brasil em 2019, sendo as regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste as mais afetadas (IHME, 2023a).

Independentemente da disponibilidade de dados brutos do GBD, análises regionais, estaduais e até municipais detalhadas são necessárias, pois podem subsidiar a elaboração de estratégias mais eficazes para controlar a doença. Além disso, no GBD não há dados do YLL, nem mesmo dados gerais de hanseníase no âmbito municipal para permitir tais análises (VOS et al., 2020). Também é importante ressaltar que a medição dos níveis, tendências temporais e análises espaciais da carga da hanseníase podem ajudar as autoridades de saúde a planejarem intervenções, monitorar processos e avaliar o impacto e a eficácia das medidas de controle da doença adotadas (IHME, 2010). Considerando tudo isso, objetivou-se estimar a carga da hanseníase e avaliar seus padrões temporais e espaciais no Brasil entre 2001 e 2021.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo ecológico considerando todos os casos prevalentes e óbitos relacionados à hanseníase no Brasil. Calculamos as taxas de carga de doenças de 2001 a 2021 e avaliamos suas tendências temporais e distribuição espacial. As unidades de análise espacial foram todos os 5.570 municípios do Brasil.

2.2 Área de estudo

O Brasil é o maior país da América Latina e o quinto maior do mundo em extensão territorial, com 8.515.759 km² (equivalente a 47% do território sul-americano). O país possui uma população de aproximadamente 216 milhões de habitantes, de acordo com a estimativa intercensitária do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2022. Está dividido política e administrativamente em 27 unidades federativas (UF) (26 estados e um Distrito Federal) e 5.570 municípios. Para fins políticos e operacionais, os estados estão agrupados em cinco regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) com características geográficas, econômicas e culturais distintas (IBGE, 2022).

2.3 Indicadores de carga de hanseníase

A estimativa da carga de hanseníase foi realizada por meio do cálculo dos anos de vida ajustados por incapacidade, que compreende a soma dos anos de vida perdidos por morte prematura e dos anos vividos com incapacidade (VOS et al., 2020).

Os Anos de Vida Perdidos refletem o impacto das mortes prematuras na população e são calculados multiplicando-se o número de mortes relacionadas à hanseníase, categorizadas por faixa etária e sexo, pela expectativa de vida padrão da população brasileira na idade do óbito em cada faixa etária e sexo. Para a estimativa da expectativa de vida, foi utilizada a tábua de vida GBD 2019, que aplica uma expectativa de vida de 72,3 anos para homens e 79,4 anos para mulheres (WANG et al., 2020).

Os Anos Vividos com Incapacidade representam a perda de saúde dentro de uma população devido aos anos vividos com uma determinada doença ou incapacidade e são expressos como o produto do número de casos prevalentes de hanseníase pelo peso da

incapacidade atribuído a essa condição. Esses pesos foram derivados do GBD 2019, que atribuiu valores de 0,011 para "grau de incapacidade 1 por hanseníase" e 0,067 para "grau de incapacidade 2 por hanseníase"(VOS et al., 2020). Como nenhum peso geral está disponível para categorizar a hanseníase de forma ampla ou para contabilizar a incapacidade física de grau 0 (GIF 0), a média aritmética dos pesos foi aplicada para categorizar a hanseníase em GIF 1 e GIF 2 simultaneamente. Dessa forma, apenas os casos prevalentes classificados como grau 1 e grau 2 foram incluídos nessa estimativa. Todas as estimativas de carga de hanseníase foram calculadas por 100.000 habitantes.

2.4 Fonte de dados

Os dados sobre casos e óbitos relacionados à hanseníase foram fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) por meio das bases de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Foram selecionadas as causas básicas de morte correspondentes às categorias A30 (hanseníase) e B92 (sequelas de hanseníase) na Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Esses dados estão disponíveis publicamente e podem ser acessados por meio do site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Os dados populacionais para o período de 2001 a 2021 foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base nos dados do censo populacional nacional de 2010 e nas estimativas oficiais para os anos intercensitários (2001 a 2009; 2011 a 2021). Os limites cartográficos digitais, em formato shapefile, foram obtidos a partir do Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésica, SIRGAS 2000) no site do IBGE.

2.5 Processamento e Análise de Dados

2.5.1 Características da população

Foram realizadas análises descritivas das taxas de YLL, YLD e DALY. Sete faixas etárias foram padronizadas para esse fim: < 15 anos, 15-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos e ≥ 70 anos, para cada sexo. Posteriormente, as taxas de carga de hanseníase foram categorizadas por ano e sexo de acordo com o grau de incapacidade, bem

como por faixas etárias comparando três diferentes períodos. Além disso, foi realizada uma regressão linear simples para avaliar, em cada um dos três períodos estabelecidos a correlação da carga da hanseníase com as faixas etárias estudadas. Os coeficientes de regressão (β) foram calculados juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, usando o software GraphPad Prism 8.0. A significância estatística foi avaliada com base no IC 95%. Os dados foram plotados em gráficos.

2.5.2 Análise de tendência temporal

Para a análise temporal, foram utilizadas as taxas de carga de hanseníase geral para o país e categorizadas por sexo, faixa etária e região de residência. Para tanto, foi utilizado o modelo de regressão joinpoint por meio do Programa de Regressão Joinpoint (versão 5.3.0.0). Esse método permite verificar as mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo, ajustando os dados a partir do menor número possível de joinpoints (zero, que indica uma linha sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais joinpoints é estatisticamente significativa.

O teste de permutação de Monte Carlo foi utilizado para selecionar o segmento temporal ótimo para cada modelo, aplicando 9.999 permutações. O modelo considerado mais adequado foi o que apresentou o maior coeficiente de determinação dos resíduos (R^2). Posteriormente, calculou-se a Variação Percentual Anual (APC – Annual Percent Change) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% para cada segmento, com o objetivo de descrever e quantificar a tendência, bem como avaliar sua significância estatística (ANTUNES; CARDOSO, 2015; KIM et al., 2000). As tendências foram consideradas estatisticamente significativas quando a APC apresentou p-valor $<0,05$ e seu IC95% não incluiu zero. Assim, as séries temporais podem apresentar tendência crescente (VPA+ e p-valor $<0,05$), decrescente (APC- e p-valor $<0,05$) ou estável (p-valor $>0,05$) e até mesmo tendências diferentes em cortes sequenciais (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

2.5.3 Análise espacial e distribuição de dados

Inicialmente, foram construídos mapas representativos das taxas de carga de doenças (YLL, YLD e DALY) causadas pela hanseníase nos municípios brasileiros, ilustrando a distribuição espacial das taxas brutas desses indicadores.

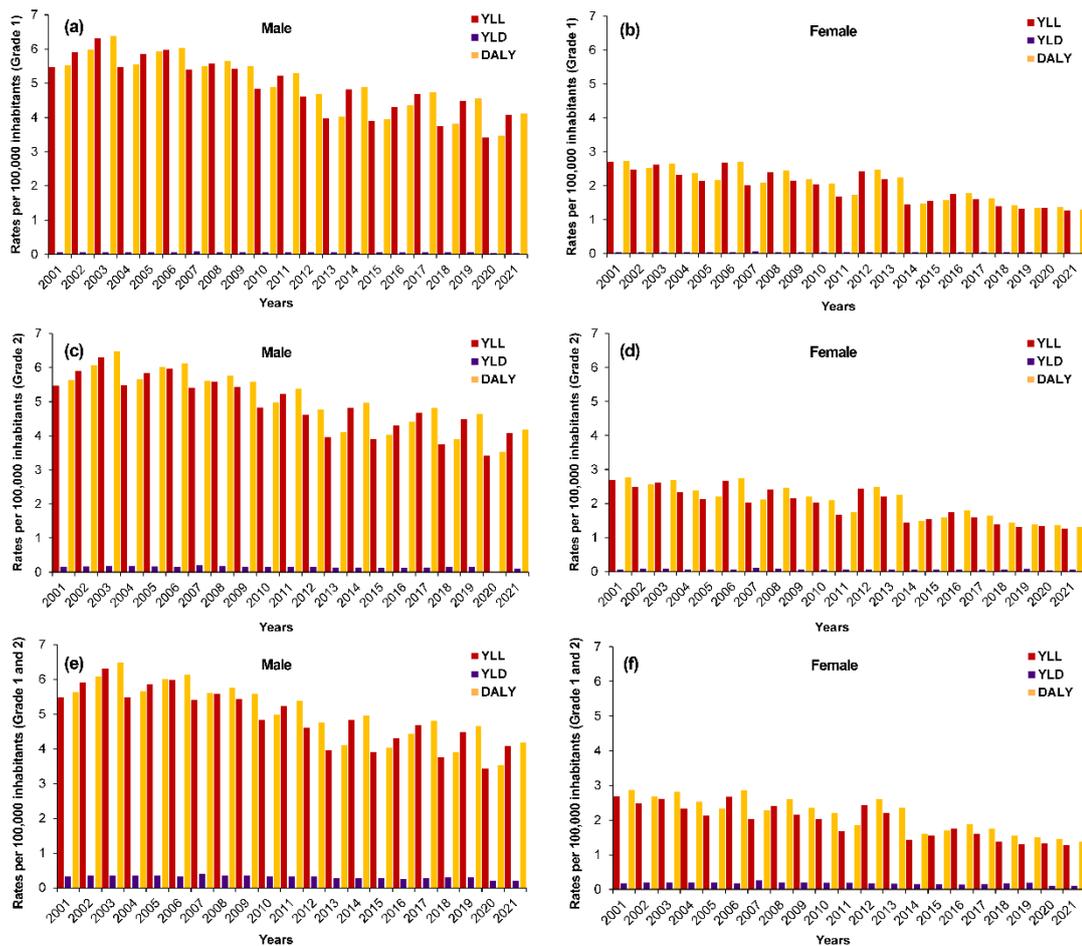
Para a análise espacial, foi calculado o Índice de Moran Global (I), que verifica a existência de autocorrelação espacial e a presença de padrões espaciais de alguns indicadores. Essa análise estima a correlação de uma variável consigo mesma no espaço oscilando de -1 a +1: valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial; valores positivos significam autocorrelação espacial positiva; e valores negativos, uma autocorrelação negativa (ANSELIN, 1995). Resultados com autocorrelação positiva e p-valor $<0,05$ sugerem a existência de estruturas espaciais locais com maior risco de ocorrência de um indicador específico.

Uma vez identificada a autocorrelação espacial, também foi calculado o Índice de Moran Univariado Local (ou Indicadores Locais de Associação Espacial - LISA). Determina a existência de padrões de dependência espacial e risco de acordo com: Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam municípios com valores semelhantes entre seus vizinhos; e Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto) que apontam municípios com valores diferentes entre vizinhos e sem associação espacial. Da mesma forma, as categorias Q1 e Q2 são conhecidas por representar áreas de concordância e áreas de transição Q3 e Q4 (CHEN, 2013). A análise estatística foi realizada por meio do software TerraView (versão 4.2.2) e considerada estatisticamente significativa quando p-valor $<0,05$. Os mapas foram elaborados utilizando o software QGIS (versão 3.16). Todos os mapas foram construídos em três períodos (P1: 2001 a 2007; P2: 2008 a 2014 e P3: 2015 a 2021).

3 RESULTADOS

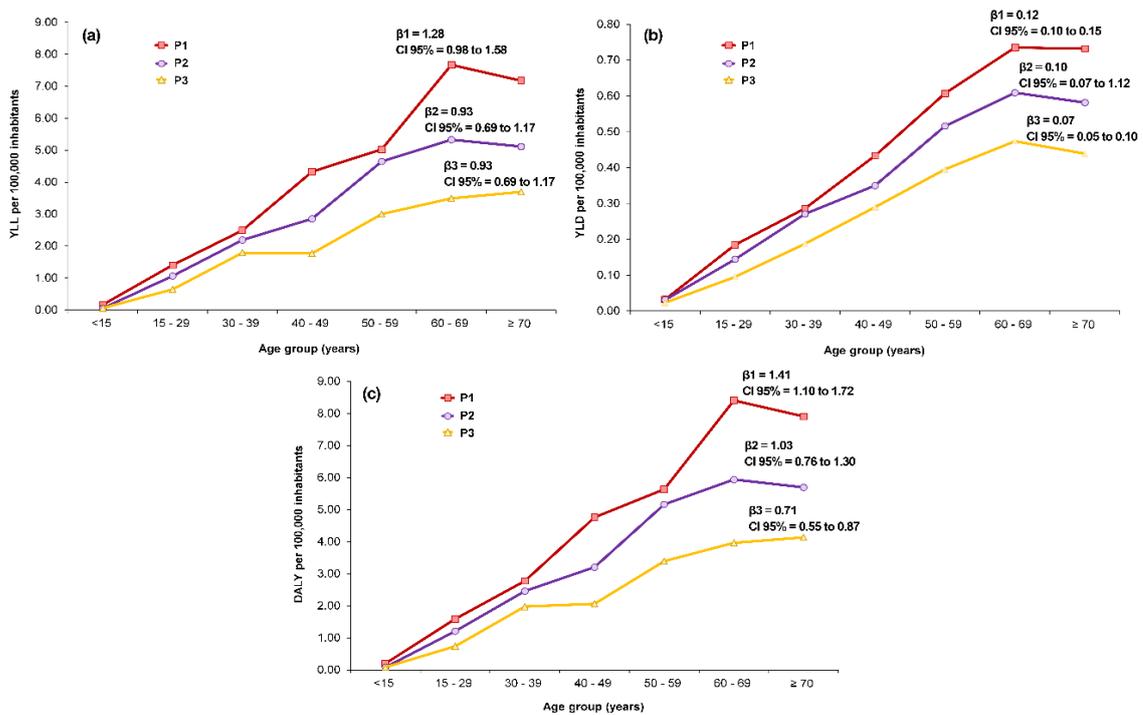
No Brasil, foram estimados aproximadamente 141.751 anos de vida perdidos, 9.856 anos vividos com incapacidade e 151.607 anos de vida ajustados por incapacidade relacionados à hanseníase GIF 1 e GIF 2 na população geral, durante os anos de 2001 e 2021. Ao considerar as taxas anuais de sobrecarga por 100.000 habitantes nos diferentes GIF, observou-se que os homens apresentaram taxas mais elevadas em relação às mulheres em todos os níveis de incapacidade. Além disso, as taxas da carga foram mais altas nos primeiros anos do período, atingindo o pico em 2003 para os homens (**Figuras 1A, 1C e 1E**) e 2001 para as mulheres (**Figuras 1B, 1D e 1F**).

Figura 1. Taxas anuais por 100.000 habitantes de anos de vida perdidos (YLL), anos vividos com incapacidade (YLD) e anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) para hanseníase, por sexo no Brasil, 2001-2021. (A) e (B) Grau 1 de Incapacidade. (C) e (D) Grau 2 de Incapacidade. (E) e (F) Grau 1 e 2 de incapacidade.



Considerando as taxas de carga de hanseníase por 100.000 habitantes por faixa etária para os graus de incapacidade 1 e 2 (Figura 2), observou-se que os valores de YLL (Figura 2A) aumentam progressivamente com a idade, com as maiores taxas em P1, seguido por P2 e P3. A Figura 2B, que ilustra o YLD, mostra um padrão semelhante, embora os valores sejam menores em comparação com o YLL. A Figura 2C, que combina os dois indicadores para calcular o DALY, reflete uma maior carga de doença em P1 em todas as faixas etárias, particularmente entre 60 e 69 anos. Finalmente, para todos os três indicadores, houve uma diminuição em todas as faixas etárias no período mais recente.

Figura 2. Taxas relacionadas à carga da hanseníase por 100.000 habitantes em graus 1 e 2 de incapacidade física, por faixa etária, no Brasil, em três períodos: P1 - 2001 a 2007; P2 - 2008 a 2014 e P3 - 2015 a 2021. (A) Anos de vida perdidos (YLL). (B) Anos vividos com incapacidade (YLD). (C) Anos de vida ajustados por incapacidade (DALY).



Posteriormente, avaliou-se a tendência temporal das taxas da carga relacionadas à hanseníase no Brasil por sexo e segundo o GIF. Como não foram detectados pontos de inflexão, os resultados foram apresentados para todo o período. Observou-se tendência decrescente nas taxas de sobrecarga em todas as categorias de deficiência, na população de homens e mulheres. Quando analisamos o APC do YLL e DALY por sexo, notamos que houve uma diminuição maior dessas taxas para as mulheres em comparação com os homens. Além disso, as reduções nas taxas de YLD para cada sexo foram semelhantes nos diferentes graus de incapacidade física (Tabela 1).

Tabela 1. Tendência temporal das taxas da carga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes nos graus 1 e 2 de incapacidade física por sexo, Brasil, entre 2001 e 2021.

Variáveis	Taxa bruta		APC*	IC 95%	Tendência	p-valor
	2001	2021				
Homens						
GIF 1						
YLL †	5,47	4,09	-2,34*	-2,97; -1,71	Decrescente	<0,001
YLD	0,07	0,04	-2,16*	-3,09; -1,21	Decrescente	<0,001
DALY	5,53	4,12	-2,34*	-2,96; -1,71	Decrescente	<0,001
GIF 2						
YLL †	5,47	4,09	-2,34*	-2,97; -1,71	Decrescente	<0,001
YLD	0,16	0,11	-1,81*	-2,59; -1,01	Decrescente	<0,001
DALY	5,63	4,19	-2,33*	-2,94; -1,71	Decrescente	<0,001
GIF 1 e 2						
YLL †	5,47	4,09	-2,34*	-2,97; -1,71	Decrescente	<0,001
YLD	0,33	0,19	-2,06*	-2,94; -1,17	Decrescente	<0,001
DALY	5,80	4,28	-2,33*	-2,94; -1,72	Decrescente	<0,001
Mulheres						
GIF 1						
YLL †	2,58	1,27	-3,30*	-4,23; -2,37	Decrescente	<0,001
YLD	0,04	0,02	-1,79*	-2,90; -0,67	Decrescente	0,003
DALY	2,62	1,29	-3,28*	-4,19; -2,36	Decrescente	<0,001
GIF 2						
YLL †	2,58	1,27	-3,30*	-4,23; -2,37	Decrescente	<0,001
YLD	0,06	0,04	-1,86*	-3,03; -0,68	Decrescente	0,004
DALY	2,64	1,31	-3,26*	-4,16; -2,36	Decrescente	<0,001
GIF 1 e 2						
YLL †	2,58	1,27	-3,30*	-4,23; -2,37	Decrescente	<0,001
YLD	0,17	0,11	-1,81*	-2,91; -0,71	Decrescente	0,003
DALY	2,75	1,38	-3,19*	-4,04; -2,34	Decrescente	<0,001
População total						
GIF 1						
YLL †	4,08	2,71	-2,63*	-3,13; -2,14	Decrescente	<0,001
YLD	0,05	0,03	-2,02*	-3,01; -1,01	Decrescente	0,001
DALY	4,13	2,74	-2,62*	-3,11; -2,13	Decrescente	<0,001
GIF 2						
YLL †	4,08	2,71	-2,63*	-3,13; -2,14	Decrescente	<0,001
YLD	0,11	0,07	-1,83*	-2,71; -0,95	Decrescente	<0,001
DALY	4,19	2,79	-2,61*	-3,10; -2,12	Decrescente	<0,001
GIF 1 e 2						
YLL †	4,08	2,71	-2,63*	-3,13; -2,14	Decrescente	<0,001
YLD	0,25	0,15	-1,97*	-2,93; -1,01	Decrescente	<0,001
DALY	4,33	2,86	-2,59*	-3,07; -2,11	Decrescente	<0,001

* p-valor <0,05.

† Os valores de YLL foram os mesmos para cada categoria de incapacidade e, por esse motivo, os valores de tendência foram os mesmos.

APC - Variação Percentual Anual; IC - Intervalo de Confiança; GIF - Grau de Incapacidade Física; DALY - Anos de Vida Ajustados por Incapacidade; YLL - Anos de Vida Perdidos; YLD - Anos vividos com deficiência.

Em relação à tendência temporal das taxas da carga relacionadas à hanseníase no Brasil e regiões (**Tabela 2**), a maioria delas apresentou tendência decrescente nos três indicadores de carga. Além disso, a região Norte, que apresentou as maiores taxas ao final do período, apresentou tendência decrescente nas três categorias. A região Nordeste apresentou tendências estáveis para YLL e DALY. A região Centro-Oeste, que apresentou as maiores taxas no início do período para YLL e DALY, apresentou tendências decrescentes para essas duas categorias, mas ficou estável para YLD. Mais importante ainda, para as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, os valores da carga no final do período ainda eram maiores do que os do Sul e Sudeste no início do período.

Tabela 2. Tendência temporal das taxas da carga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes relacionadas aos graus 1 e 2 de incapacidade física por região do Brasil, entre 2001 e 2021.

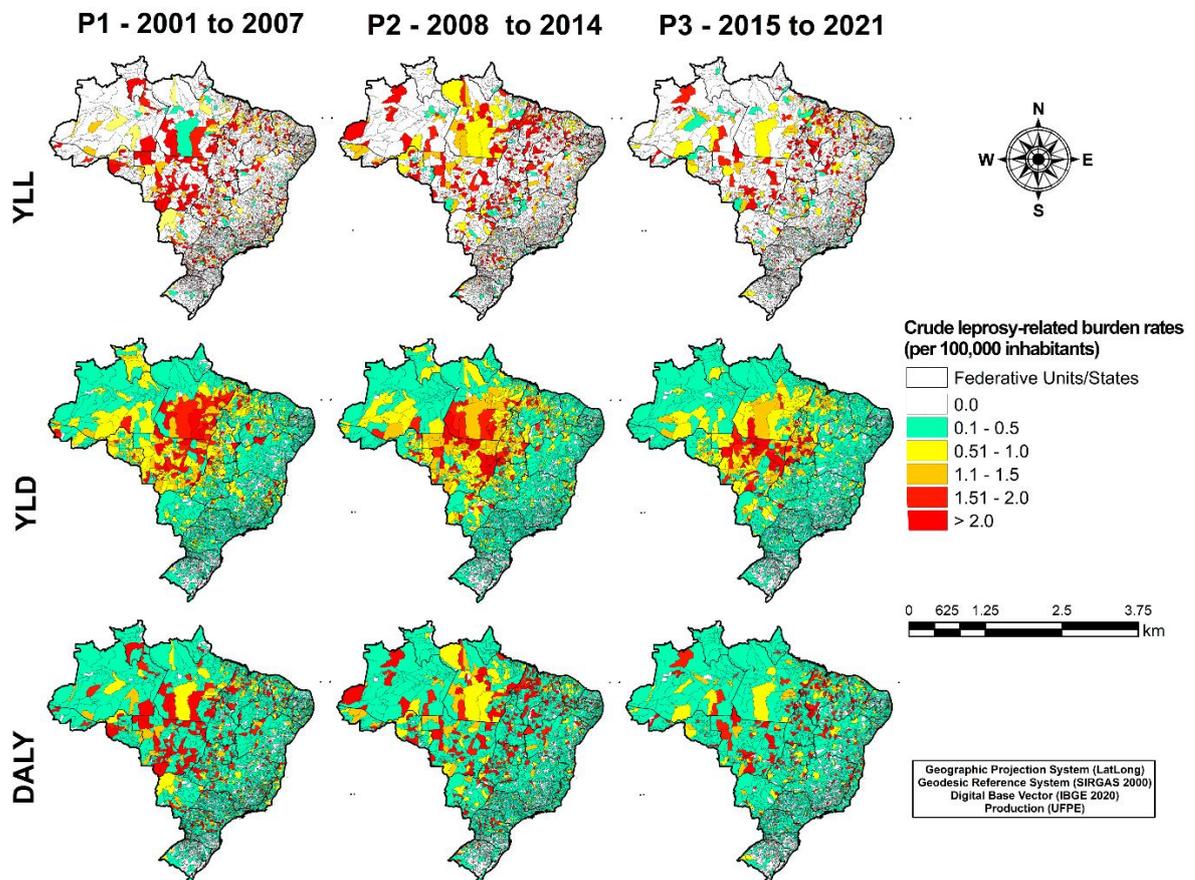
Variáveis	Taxa bruta		APC	IC 95%	Tendência	p-valor
	2001	2021				
YLL						
Brazil	4,17	2,71	-2,75*	-3,24; -2,25	Decrescente	<0,001
Norte	8,00	6,38	-1,75*	-3,36; -0,11	Decrescente	0,038
Nordeste	4,15	3,91	-0,34	-1,65; 0,98	Estável	0,591
Sudeste	3,22	1,14	-6,24*	-7,24; -5,22	Decrescente	<0,001
Sul	2,65	1,66	-4,41*	-6,39; -2,39	Decrescente	<0,001
Centro-Oeste	9,45	4,96	-3,75*	-5,13; -2,36	Decrescente	<0,001
YLD						
Brazil	0,25	0,15	-2,09*	-3,07; -1,11	Decrescente	<0,001
Norte	0,63	0,38	-1,85*	-2,97; -0,71	Decrescente	0,003
Nordeste	0,31	0,22	-1,87*	-2,97; -0,75	Decrescente	0,002
Sudeste	0,17	0,06	-5,33*	-5,99; -4,67	Decrescente	<0,001
Sul	0,10	0,05	-3,89*	-5,25; -2,52	Decrescente	<0,001
Centro-Oeste	0,42	0,36	0,77	-0,69; 2,25	Estável	0,284
DALY						
Brazil	4,42	2,86	-2,71*	-3,19; -2,22	Decrescente	<0,001
Norte	8,63	6,76	-1,75*	-3,26; -0,23	Decrescente	0,027
Nordeste	4,46	4,12	-0,44	-1,70; 0,84	Estável	0,481
Sudeste	3,39	1,20	-6,19*	-7,15; -5,23	Decrescente	<0,001
Sul	2,75	1,70	-4,40*	-6,30; -2,46	Decrescente	<0,001
Centro-Oeste	9,88	5,32	-3,46*	-4,69; -2,22	Decrescente	<0,001

*p-valor<0,05.

APC - Variação Percentual Anual; IC - Intervalo de Confiança; GIF - Grau de Incapacidade Física; DALY - Anos de Vida Ajustados por Incapacidade; YLL - Anos de Vida Perdidos; YLD - Anos vividos com deficiência.

A distribuição espacial das taxas estimadas de YLL, YLD e DALY por 100.000 habitantes nos municípios brasileiros entre 2001 e 2021 é apresentada na **Figura 3**. As maiores taxas de YLL e DALY foram distribuídas de forma heterogênea nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste ($>2,0/100.000$ habitantes). No entanto, ao observar as taxas de YLD, foi possível perceber um cluster central entre as regiões Norte e Centro-Oeste. Além disso, observou-se redução no número de municípios que apresentaram taxas elevadas à medida que os períodos analisados neste estudo avançavam.

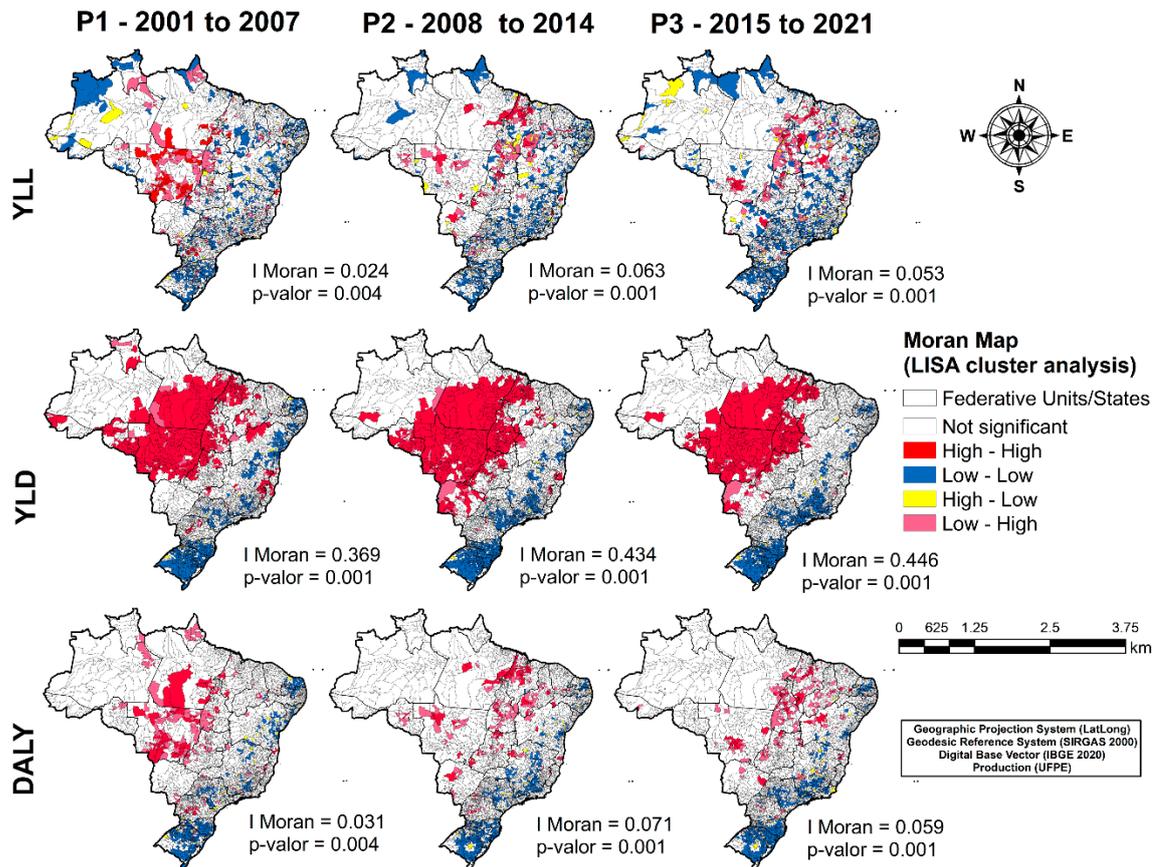
Figura 3. Distribuição espacial das taxas de carga relacionada à hanseníase por 100.000 habitantes nos municípios brasileiros, entre 2001 e 2021, em três períodos.



Por fim, os resultados da autocorrelação espacial das taxas da carga da hanseníase confirmaram as áreas de risco apresentadas nos mapas de distribuição espacial e mostraram correlação espacial positiva e significativa em todos os períodos avaliados (para as taxas de YLL, DALY e YLD; $I > 0,0$ e $p\text{-valor} < 0,01$; **Figura 4**). Houve predominância de clusters de alto risco para as taxas de YLD (alto/alto) abrangendo grandes áreas das regiões Norte e Centro-Oeste nos três períodos avaliados. Para as taxas YLL e DALY, observou-se uma mudança no padrão de ocorrência dos clusters de risco ao longo dos anos. Curiosamente, em

P1, os clusters se concentraram principalmente nas regiões Norte e Centro-Oeste, mas em P2 e P3 os clusters avançaram para a região Nordeste.

Figura 4. Análise de cluster com Indicadores Locais de Associação Espacial – LISA das taxas de carga relacionada à hanseníase por 100.000, nos municípios brasileiros, entre 2001 e 2021, em três períodos.



4 DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este estudo é a primeira avaliação abrangente da carga de hanseníase em todos os municípios brasileiros, em uma série histórica de 21 anos. Os principais achados aqui apresentados foram relacionados às mudanças temporais nas taxas de carga de hanseníase entre 2001 e 2021 e à ampla área de risco da doença no país. Mais importante, as taxas de carga de hanseníase mostraram uma redução significativa ao longo dos anos do período do estudo. No entanto, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram, ao final do período, valores de carga ainda maiores do que os do Sul e Sudeste no primeiro período considerado. Além disso, o país apresentou um grande aglomerado de municípios de alto risco, abrangendo principalmente as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, que são áreas historicamente endêmicas para hanseníase no Brasil.

De acordo com o GBD, em 2021, o Brasil registrou a maior taxa de DALY por 100.000 habitantes relacionados à hanseníase em todo o mundo (DALY = 1,55) (IHME, 2023a). Em relação ao YLD, o Brasil apresentou a mesma taxa do DALY, dada a ausência de dados do YLL, pois a mortalidade relacionada à hanseníase é considerada rara ou inexistente de acordo com o GBD. Neste estudo, a taxa de DALY em 2021 foi de 2,89 por 100.000 habitantes. Essa diferença é atribuída à inclusão das taxas de YLL no cálculo do DALY, o que é notável, uma vez que o DALY da hanseníase é impulsionado principalmente pelo YLD devido ao curso prolongado da doença e sua baixa taxa de mortalidade (ROTH et al., 2018).

Em complemento a esses achados, dados da OMS mostraram que a carga de hanseníase no Brasil apresentou uma diferença substancial, com uma taxa de DALY de 3,49, YLD de 1,52 e YLL de 1,95 (WHO, 2024). Isso indica que a desconsideração da mortalidade relacionada à hanseníase como contribuinte para a carga da doença, como feito pelo GBD (ROTH et al., 2018; TIWARI; RICHARDUS, 2016), pode levar à subestimação, como de fato ocorreu. A hanseníase está entre as cinco doenças tropicais negligenciadas (DTNs) com as maiores taxas de mortalidade no Brasil (MARTINS-MELO et al., 2016). Além disso, de acordo com os dados disponíveis da Organização Mundial da Saúde, o Brasil apresentou a maior taxa de YLL para hanseníase entre todos os países com informações disponíveis em 2021 (WHO, 2024), semelhante ao valor encontrado neste estudo (2,71 por 100.000 habitantes), embora ligeiramente inferior. Isso não indica necessariamente alta letalidade da doença, mas ressalta a importância da inclusão da mortalidade no cálculo do DALY para hanseníase no GBD.

No Brasil, a hanseníase é responsável por um número considerável de mortes (MARTINS-MELO et al., 2015), embora muitas delas não sejam diretamente atribuídos ao *Mycobacterium leprae*. Essas mortes geralmente resultam de complicações secundárias, como infecções graves, falência de órgãos e comorbidades pré-existentes, associadas ao diagnóstico tardio e ao manejo inadequado da doença (SOUZA et al., 2018; TIWARI; RICHARDUS, 2016). Além disso, os óbitos classificados como "sequelas da hanseníase" muitas vezes apontam falhas operacionais no diagnóstico, tratamento e acompanhamento da doença (FERREIRA et al., 2019; MARTINS-MELO et al., 2015).

As limitações observadas refletem fragilidades na continuidade do cuidado prestado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente após o término da poliquimioterapia (PQT), devido às limitações no acesso à atenção primária e especializada (FERREIRA et al., 2019). Embora essas limitações possam ser um entrave em diversas regiões, sobretudo em áreas remotas (BARBOSA et al., 2014), o desafio também reside na falta de integração entre os serviços de hanseníase e as outras unidades de saúde da rede, assim como diferenças nos padrões de cobertura e qualidade da vigilância dos casos (MARTINS-MELO et al., 2015). Isso aumenta a chance do desenvolvimento de incapacidades físicas, que podem ser agravadas por episódios reacionais e pela toxicidade medicamentosa, intensificando a gravidade clínica, elevando o risco de óbito e contribuindo para a carga da doença observada neste estudo (BARBOSA et al., 2014; FERREIRA et al., 2019). A sepse, reconhecida como a principal causa de morte relacionada à hanseníase, exemplifica essa realidade, ao lado de outras complicações, como efeitos adversos de medicamentos, doença hepática tóxica, úlceras em membros inferiores e insuficiência renal (MARTINS-MELO et al., 2015; RAMOS, 2011).

Além disso, a carga de mortalidade relacionada à hanseníase é mascarada por problemas no preenchimento dos registros de óbitos, principalmente devido à alta proporção de causas classificadas como mal definidas no Brasil (FERREIRA et al., 2019). As complicações da hanseníase, como infecções graves ou condições inflamatórias crônicas, muitas vezes não são reconhecidas ou registradas como causas secundárias ou contribuintes de morte. Isso subestima o verdadeiro impacto da hanseníase na mortalidade (RAMOS, 2011). Além disso, em regiões mais vulneráveis, onde o acesso a diagnósticos de qualidade é limitado, a subnotificação de óbitos relacionados à hanseníase é ainda mais grave. Essa combinação de imprecisões nas declarações de óbito e barreiras ao diagnóstico agrava a subnotificação de óbitos associados à doença (OLIVEIRA et al., 2007).

No Brasil, os dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) são considerados mais confiáveis do que os fornecidos pelo Global Burden of

Disease (GBD), pois, por serem atualizados em tempo real, refletem informações mais precisas e atualizadas sobre os casos de hanseníase no país (DATASUS, 2023). Embora o GBD utilize o SINAN como fonte de dados, ele aplica estimativas estatísticas e ajustes que podem introduzir distorções, e combina informações de outras fontes (VOS et al., 2020). Como consequência, as estimativas do GBD mostraram uma diferença substancial no número de casos registrados entre 2010 e 2019, com uma variação de 9.500 a 17.500 casos a mais do que os dados disponíveis no SINAN (IHME, 2023b), o que pode superestimar os resultados. Além disso, essas divergências podem ser agravadas por erros de tabulação, que afetam a comparabilidade dos dados. Esses fatores podem comprometer a precisão das estimativas internacionais e gerar distorções na análise real da carga da doença (MENDES; OLIVEIRA; SCHINDLER, 2023).

Neste estudo, as estimativas de carga de YLD foram significativamente menores em comparação com os dados de GBD, novamente refletindo a variação no número de casos usados para as estimativas (DATASUS, 2023). Para além dos pontos levantados, pode também explicar-se, em certa medida, pelas diferentes abordagens utilizadas para os cálculos. Existem várias maneiras de estimar a carga da doença, dependendo dos dados disponíveis e das metodologias empregadas (VOS et al., 2020). Ainda assim, outro fator contribuinte pode ser a "prevalência oculta", que se refere à subnotificação de casos, agravada pela pandemia de COVID-19, durante a qual houve uma redução significativa no acesso aos serviços de saúde e no diagnóstico de novos casos. Atrasos na atualização dos sistemas de informação, agravados pela sobrecarga do sistema de saúde, dificultaram a coleta e atualização adequadas de dados (SOUZA; SANTOS, 2019b).

Este estudo destaca que a carga de hanseníase no Brasil está entre as mais altas em comparação com outros países, resultante de uma combinação multifatorial dos aspectos supracitados. Além dos fatores discutidos, a desigualdade social é outra barreira para o controle e prevenção da hanseníase, pois a doença é frequentemente associada a condições de vida insalubres, baixos níveis de escolaridade e renda (CHAPTINI; MARSHMAN, 2015). Além disso, fatores como a falta de capacitação dos profissionais de saúde, o estigma social, o preconceito e a automedicação perpetuam a alta prevalência de formas avançadas da doença, incapacidades físicas e piora clínica (MARTINS; IRIART, 2014).

As menores taxas da carga do YLL e DALY de hanseníase e as maiores reduções percentuais anuais entre as mulheres, em comparação com os homens, podem ser atribuídos a diferenças biológicas (resposta imune mais eficiente nas mulheres e fatores hormonais), sociais (ocupações em ambientes vulneráveis e automedicação) e disparidades nos

comportamentos de busca de saúde e acesso aos serviços de saúde, que afetam os dois grupos de forma diferente. Normas socioculturais e campanhas de saúde voltadas para as mulheres também podem contribuir para a detecção mais precoce e eficaz da doença nesse grupo (DUARTE-CUNHA; MARCELO DA CUNHA; SOUZA-SANTOS, 2015; MENDES et al., 2024).

As maiores taxas de carga da hanseníase observadas entre as faixas etárias mais avançadas no Brasil não são inesperadas, uma vez que a prevalência da doença tende a ser maior nesse grupo populacional, refletindo o acúmulo de casos não diagnosticados ou não tratados precocemente ao longo do tempo. Em idosos, a presença de comorbidades crônicas, aliada à redução da eficácia do tratamento e imunossenescência, contribui para o aumento da vulnerabilidade a infecções, aumenta o risco de complicações relacionadas à hanseníase e eleva as taxas de mortalidade. Além disso, o longo período de incubação do *Mycobacterium leprae* contribui para o acúmulo de casos nessa população ao longo do tempo (BRASIL, 2021; SHUMET; DEMISSIE; BEKELE, 2015).

A redução da carga relacionada à hanseníase ao longo do tempo neste estudo segue o padrão observado de declínio dos indicadores de morbimortalidade relacionados à doença no Brasil (SCHREUDER; NOTO; RICHARDUS, 2016). Esse declínio se deve aos esforços dos programas de controle da hanseníase, expansão da saúde pública e melhorias nas condições socioeconômicas, contribuindo para o declínio da prevalência oculta em áreas endêmicas nos últimos anos (BARBIERI et al., 2016; LEANO et al., 2019). Apesar da redução das taxas de carga de hanseníase associadas a quase todas as variáveis sociodemográficas avaliadas ao longo dos anos, a região Nordeste apresentou estabilidade nas taxas de YLL e DALY. Da mesma forma, a região Centro-Oeste também apresentou estabilidade para a taxa YLD. Coletivamente, esses achados demonstram a persistência da doença nessas regiões endêmicas e que melhorias nos serviços de saúde são necessárias para otimizar o diagnóstico precoce da doença, especialmente entre os grupos socioeconômicos mais vulneráveis (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2016; SOUZA; SANTOS, 2019a).

A distribuição espacial das taxas de YLD concentrou-se em municípios das regiões Norte e Centro-Oeste do país. Várias explicações já foram levantadas que podem justificar esses achados, incluindo fatores relacionados à vulnerabilidade social que permeiam essas áreas geográficas e às diferenças na qualidade e eficiência dos serviços de saúde entre as regiões brasileiras (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017). Mais importante, essas são regiões historicamente endêmicas para hanseníase no Brasil e incluem o maior número de municípios hiperendêmicos. Essa alta endemicidade é explicada por fatores sociais e

históricos associados à colonização, migração e manutenção das desigualdades sociais (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2017). Desse modo, esses fatores em conjunto podem ser motivos que justificam os clusters de risco em períodos mais recentes deste estudo.

A distribuição espacial das taxas de YLL foi heterogênea neste estudo. Isso se explica pelo fato de que a distribuição da mortalidade por hanseníase no Brasil é resultado de uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de saúde pública localizados principalmente nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). Entre os estados brasileiros, Mato Grosso e Tocantins apresentaram as maiores taxas de sobrecarga do início ao final do período neste estudo, respectivamente, razão pela qual a análise de Moran revelou a maior área de risco nesses estados para YLD. Considerando isso, destaca-se que essas áreas devem ser prioritárias para o controle da doença no Brasil.

De fato, a distribuição geográfica da carga de hanseníase é desigual e corrobora a distribuição de sua taxa de detecção (PAZ et al., 2023) e taxa de mortalidade (MARTINS-MELO et al., 2015). A doença persiste em regiões com maiores taxas de pobreza e desnutrição, mostrando estreita relação com condições de vida precárias, baixos níveis de escolaridade, desigualdade social e também com movimentos migratórios (KERR-PONTES et al., 2006; SILVA et al., 2017). Portanto, o mapeamento de áreas com maior carga de hanseníase permite a identificação de municípios prioritários, constituindo-se em uma ferramenta que pode subsidiar a organização e planejamento de ações para melhorar a atenção à saúde e o controle da doença.

Por fim, é importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações quanto à cobertura e qualidade das bases de dados utilizadas. Realizamos uma análise ecológica de dados secundários obtidos do DATASUS e, portanto, não podemos excluir a possibilidade de que os casos e óbitos relacionados à hanseníase estejam abaixo ou mesmo acima dos notificados no Brasil. Com um impacto ainda maior em nosso estudo, o uso de dois bancos de dados diferentes para calcular as taxas de carga de hanseníase poderia limitar a precisão das análises epidemiológicas se os dados disponíveis não fossem totalmente representativos. No entanto, a incorporação do banco de dados de toda a base populacional em uma série histórica de 21 anos com abordagem ecológica, aliada à necessidade de estudos sobre a carga da doença no país, justifica sua utilização. Além disso, o SIM e o SINAN são os bancos de dados padronizados no Brasil para tabulação de todas as causas de morte e casos de notificação compulsória no Brasil, como a hanseníase.

5 CONCLUSÃO

Em conjunto, os achados deste estudo mostram que houve redução da carga de hanseníase ao longo dos anos no Brasil. No entanto, à medida que a faixa etária avança, a carga da doença também aumenta, principalmente nos homens. Os maiores valores da carga da hanseníase foram observados nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Nossos achados destacam a necessidade de avaliação constante de medidas para diagnóstico precoce, prevenção e controle da doença, adaptando-se às situações e necessidades específicas de diferentes áreas. Além disso, nossas análises podem contribuir para a definição de políticas de saúde e de estratégias direcionadas para reduzir a carga e controlar a doença no Brasil. Sugere-se a realização de novos estudos com foco na associação da carga da hanseníase com a organização e o desempenho dos serviços de saúde, bem como com os indicadores de vulnerabilidade social para subsidiar uma abordagem mais abrangente para o enfrentamento desse problema, atuando em todos os seus determinantes.

REFERENCES

- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- BARBIERI, R. R. et al. Impact of a Reference Center on Leprosy Control under a Decentralized Public Health Care Policy in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 10, p. e0005059, 12 out. 2016.
- BARBOSA, J. C. et al. Atenção pós-alta em hanseníase no Sistema Único de Saúde: aspectos relativos ao acesso na região Nordeste. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 351–358, dez. 2014.
- BRASIL, M. D. S. S. D. V. E. S. **Estratégia Nacional Para Enfrentamento Da Hanseníase 2019-2022**. 1. ed. Brasília, DF: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2021.
- CHAPTINI, C.; MARSHMAN, G. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden, and future research. **Leprosy review**, v. 86, n. 4, p. 307–15, dez. 2015.
- CHEN, Y. New Approaches for Calculating Moran's Index of Spatial Autocorrelation. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68336, 12 jul. 2013.
- DATASUS, D. DE I. E I. DO S. Ú. DE S. M. DA S. S. DE V. EM S. **Casos de Hanseníase - Desde 2001 (SINAN)**. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/casos-de-hansenia-se-desde-2001-sinan/>>.
- DUARTE-CUNHA, M.; MARCELO DA CUNHA, G.; SOUZA-SANTOS, R. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we eliminating the disease? **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 196, 2015.
- FERREIRA, A. F. et al. Mortalidade por hanseníase em contextos de alta endemicidade: análise espaço-temporal integrada no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, p. 1, 1 jun. 2019.
- FREITAS, L. R. S. DE; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001 - 2003 e 2010 - 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 702–713, dez. 2017.
- FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. **Tropical Medicine & International Health**, v. 19, n. 10, p. 1216–1225, 2014.

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

IBGE, I. B. DE G. E E. B. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>>.

IHME, I. FOR H. M. AND E. **Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde.**, 2010. Disponível em: <https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/GBD_GeneratingEvidence/IHME_GBD_GeneratingEvidence_FullReport_PORTUGUESE.pdf>

IHME, I. FOR H. M. AND E. **GBD results**. Disponível em: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>>.

IHME, I. FOR H. M. AND E. **GBD Data Availability**. Disponível em: <<https://ghdx.healthdata.org/about-ghdx/about-data-availability>>.

KERR-PONTES, L. R. et al. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case–control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 994–1000, 1 ago. 2006.

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

LEANO, H. A. DE M. et al. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, p. 1405–1415, out. 2019.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 10, p. 643–652, out. 2015.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 2, p. 103–110, 2016.

MARTINS, P. V.; IRIART, J. A. B. Itinerários terapêuticos de pacientes com diagnóstico de hanseníase em Salvador, Bahia. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 273–289, 2014.

MENDES, D. S. G. J. et al. As vulnerabilidades das mulheres na hanseníase: uma revisão integrativa de literatura. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 13, n. 2, p. 29–40, 1 jul. 2024.

MENDES, M. DA S.; OLIVEIRA, A. L. S. DE; SCHINDLER, H. C. Evaluation of completeness, consistency and non-duplication of leprosy notification data on the Notifiable Health Conditions Information System, João Pessoa, Paraíba, Brazil: a descriptive study,

2001-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 2, p. 1–12, 2023.

OLIVEIRA, C. R. DE et al. Fatores que influenciaram a inadequação do diagnóstico e do acompanhamento dos estados reacionais em hanseníase no estado de Rondônia, Brasil. **Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**, v. 32, n. 2, p. 185–196, 30 nov. 2007.

PAZ, W. S. et al. Temporal trend, high-risk spatial and spatiotemporal clustering of leprosy indicators in Brazil: A 20-year ecological and population-based study. **Tropical Medicine & International Health**, v. 28, n. 7, p. 517–529, 27 jul. 2023.

RAMOS, A. V. A. **Mortalidade relacionada à hanseníase e sua associação com Diabetes Mellitus e Hipertensão arterial sistêmica na população brasileira de 1999 a 2007**. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2011.

ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736–1788, nov. 2018.

SCHREUDER, P. A. M.; NOTO, S.; RICHARDUS, J. H. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 1, p. 24–31, jan. 2016.

SHUMET, T.; DEMISSIE, M.; BEKELE, Y. Prevalence of Disability and Associated Factors among Registered Leprosy Patients in All Africa Tb and Leprosy Rehabilitation and Training Centre (ALERT), Addis Ababa, Ethiopia. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 25, n. 4, p. 313, 2 out. 2015.

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

SOUZA, C. D. F.; SANTOS, F. G. B. Prevalência da hanseníase, taxa de grau II de incapacidade física e proporção de casos multibacilares: Um paradoxo que evidencia diagnóstico tardio e prevalência oculta? **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 1, 3 jan. 2019a.

SOUZA, C. D. F. DE; SANTOS, F. G. B. Prevalência da hanseníase, taxa de grau II de incapacidade física e proporção de casos multibacilares: Um paradoxo que evidencia diagnóstico tardio e prevalência oculta? **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 1, 3 jan. 2019b.

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

TIWARI, A.; RICHARDUS, J. H. Investment case concepts in leprosy elimination: A

systematic review. **Leprosy review**, v. 87, n. 1, p. 2–22, mar. 2016.

VELÔSO, D. S. et al. Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 10, n. 1, p. 1429–1437, 2018.

VOS, T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, out. 2020.

WANG, H. et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1160–1203, out. 2020.

WHO, W. H. O. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. **Weekly epidemiological record**, v. 95, n. 36, p. 417–440, 2020.

WHO, W. H. O. **The Global Health Observatory - Leprosy (Hansen's disease)**. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/leprosy-hansens-disease>>.

WHO, W. H. O. **Global health estimates: Leading causes of DALYs**. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>>. Acesso em: 15 ago. 2024.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo traçou um panorama abrangente da hanseníase no Brasil entre 2001 e 2021, revelando importantes aspectos clínico-epidemiológicos da população acometida. Observou-se que, apesar da tendência geral de redução no coeficiente de detecção, a hanseníase permanece como um relevante problema de saúde pública, com distribuição desigual entre regiões e grupos populacionais. Destacaram-se os maiores coeficientes entre homens adultos, com predomínio de casos multibacilares, o que pode refletir falhas no diagnóstico precoce, na vigilância ativa de contatos e no acesso oportuno aos serviços de saúde.

Quanto à carga da doença, os resultados evidenciaram elevadas taxas de DALYs nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, revelando a persistência da hanseníase em territórios historicamente mais vulneráveis. A análise dos componentes YLL e YLD demonstrou que a hanseníase, embora curável, ainda gera perdas significativas de anos de vida produtiva, especialmente entre homens, apontando para lacunas no acesso, rastreamento e adesão ao tratamento.

No que se refere aos padrões temporais, os modelos de regressão segmentada permitiram identificar inflexões importantes nas tendências dos indicadores ao longo dos 21 anos, sugerindo influências de políticas públicas, eventos econômicos e sanitários, como a pandemia de COVID-19, sobre o diagnóstico e a atenção à hanseníase. Tais achados reforçam a necessidade de manter sistemas de vigilância sensíveis e capazes de captar variações significativas ao longo do tempo.

Por fim, a análise espacial e espaço-temporal revelou a formação de clusters de alto risco em diversas microrregiões do país, com destaque para áreas hiperendêmicas no Norte, Centro-Oeste e Nordeste. A aplicação de métodos bayesianos e de estatísticas de varredura sugere que a distribuição da hanseníase não é aleatória, o que reforça a ideia de que a hanseníase está associada a fatores socioeconômicos, refletindo padrões persistentes de desigualdade social. Nesse contexto, os achados deste estudo oferecem subsídios relevantes para o fortalecimento das estratégias de controle, com foco em intervenções territorializadas, no diagnóstico precoce e no enfrentamento das iniquidades sociais que perpetuam a doença no Brasil.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos ao longo desta tese reforçam a importância da hanseníase como um agravo crônico e persistente no cenário da saúde pública brasileira. Embora tenha sido observada uma tendência geral de redução no coeficiente de detecção de casos ao longo dos anos, essa queda não foi homogênea entre as regiões, havendo manutenção de elevados indicadores em determinados territórios, especialmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste.

A partir da análise da carga de doença, observou-se que a hanseníase ainda representa um impacto substancial, refletido na quantidade de anos de vida perdidos por incapacidade e por mortalidade prematura. Esses achados evidenciam a necessidade de fortalecimento das ações de vigilância, com atenção especial à detecção precoce e ao monitoramento contínuo de casos.

Além disso, a incorporação de métodos espaciais e temporais demonstrou ser uma abordagem potente para identificação de áreas prioritárias, oferecendo suporte técnico e estratégico para gestores de saúde. As técnicas utilizadas podem e devem ser integradas às rotinas de vigilância em saúde, possibilitando intervenções mais direcionadas e custo-efetivas.

Embora este estudo não tenha investigado diretamente a relação entre hanseníase e determinantes sociais da saúde, a literatura científica consultada aponta fortemente para a influência de fatores como pobreza, saneamento básico precário e desigualdades regionais na distribuição da doença. Assim, recomenda-se que futuras pesquisas aprofundem essa relação por meio de estudos analíticos que incorporem variáveis socioeconômicas e ambientais.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, C. H. et al. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. **Tropical Medicine & International Health**, v. 17, n. 4, p. 518–525, abr. 2012.
- ANCHIETA, J. D. J. S. et al. Trend analysis of leprosy indicators in a hyperendemic Brazilian state, 2001–2015. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, n. 61, p. 1–15, 9 ago. 2019.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.
- ARAÚJO, K. M. DA F. A. et al. Epidemiological trends of leprosy in an endemic state. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 18, n. 6, p. 771, 9 jan. 2018.
- ATKINSON, S.; HARAN, D. Back to basics: does decentralization improve health system performance? Evidence from Ceara in north-east Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 11, p. 822–7, nov. 2004.
- BANERJEE, S. Spatial Data Analysis. **Annual Review of Public Health**, v. 37, n. 1, p. 47–60, 2016.
- BARBIERI, R. R. et al. Impact of a Reference Center on Leprosy Control under a Decentralized Public Health Care Policy in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 10, p. e0005059, 12 out. 2016.
- BARBOSA, J. C. et al. Atenção pós-alta em hanseníase no Sistema Único de Saúde: aspectos relativos ao acesso na região Nordeste. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 351–358, dez. 2014.
- BARRETO, J. G. et al. Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 527, 16 dez. 2015.
- BASSO, M. E. DE M.; ANDRADE, R. F. DE; SILVA, R. L. F. DA. Trend of epidemiological indicators of leprosy in an endemic state of the Amazon region. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 42, p. e20190520, 2021.
- BHAT, R. M.; PRAKASH, C. Leprosy: An Overview of Pathophysiology. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2012, p. 1–6, 2012.
- BRASIL, M. DA S. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública**. 2ª ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, 2007a.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Introdução à estatística espacial para a saúde pública**. 3

ed. ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, 2007b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010 aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase**. Brasília, 2010. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125_07_10_2010.html>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Hanseníase 2021: boletim epidemiológico**. 1ª Ed. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022**. 1. ed. Brasília: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico Especial: Hanseníase – janeiro 2025**. Brasília, 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2025/boletim-epidemiologico-de-hanseniase-numero-especial-jan-2025.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2025.

BRAZ, B. M. D. A. et al. Demographic and spatial study of visceral leishmaniasis in the state of Alagoas, Brazil, during 2007-2018. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. January, p. 1–8, 2021.

BRITO, K. K. G. DE et al. Análise epidemiológica da hanseníase em um estado endêmico do nordeste brasileiro. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 36, n. spe, p. 24–30, 2015.

CARMO, R. F.; DE SOUZA, C. D. F. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis C diagnosis in Brazil: Is the global hepatitis C elimination strategy at risk? **Journal of Hepatology**, 2021.

CARVALHO, M. S.; PINA, M. DE F. DE; SANTOS, S. M. DOS. **Conceitos básicos de sistemas de informação geográfica e cartografia aplicados a saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

CATELAN, D.; LAGAZIO, C.; BIGGERI, A. A hierarchical Bayesian approach to multiple testing in disease mapping. **Biometrical Journal**, v. 52, n. 6, p. 784–797, dez. 2010.

CHAPTINI, C.; MARSHMAN, G. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden, and future research. **Leprosy review**, v. 86, n. 4, p. 307–15, dez. 2015.

CHEN, Y. New Approaches for Calculating Moran's Index of Spatial Autocorrelation. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, p. e68336, 12 jul. 2013.

CONTIN, L. A. et al. Uso do teste ML-Flow como auxiliar na classificação e tratamento da

- hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 91–95, fev. 2011.
- CRUZ, R. C. DA S. et al. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 6, p. 761–773, dez. 2017.
- DAMASCENO, D. M. et al. High-risk transmission clusters of leprosy in an endemic area in the Northeastern Brazil: a retrospective spatiotemporal modelling (2001 - 2019). **Tropical Medicine & International Health**, p. tmi.13657, 19 jul. 2021.
- DATASUS, D. DE I. E I. DO S. Ú. DE S. M. DA S. S. DE V. EM S. **Casos de Hanseníase - Desde 2001 (SINAN)**. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/casos-de-hanseniasi-desde-2001-sinan/>>.
- DESJARDINS, M. R.; HOHL, A.; DELMELLE, E. M. Rapid surveillance of COVID-19 in the United States using a prospective space-time scan statistic: Detecting and evaluating emerging clusters. **Applied Geography**, v. 118, p. 102202, maio 2020.
- DUARTE-CUNHA, M.; MARCELO DA CUNHA, G.; SOUZA-SANTOS, R. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we eliminating the disease? **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 196, 2015.
- DUCZMAL, L.; KULLDORFF, M.; HUANG, L. Evaluation of Spatial Scan Statistics for Irregularly Shaped Clusters. **Journal of Computational and Graphical Statistics**, v. 15, n. 2, p. 428–442, jun. 2006.
- EICHELMANN, K. et al. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 104, n. 7, p. 554–563, set. 2013.
- FERREIRA, A. F. et al. Mortalidade por hanseníase em contextos de alta endemicidade: análise espaço-temporal integrada no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, p. 1, 1 jun. 2019.
- FREITAS, L. R. S. DE; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001 - 2003 e 2010 - 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 702–713, dez. 2017.
- FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. **Tropical Medicine & International Health**, v. 19, n. 10, p. 1216–1225, 2014.
- FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001-2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, 2016.
- GOMES, D. S. et al. Risk clusters of COVID-19 transmission in northeastern Brazil:

prospective space–time modelling. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. e188, 24 ago. 2020.

GOUVÊA, A. R. DE et al. Interrupção e abandono no tratamento da hanseníase. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10591–10603, 2020.

HENRY, M. et al. Factors Contributing to the Delay in Diagnosis and Continued Transmission of Leprosy in Brazil – An Explorative, Quantitative, Questionnaire Based Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004542, 15 mar. 2016.

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

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Portal cidades e estados**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 30 jul. 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>>.

IHME, Institute for Health Metrics and Evaluation. **Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde.** , 2010. Disponível em: <https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/GBD_GeneratingEvidence/IHME_GBD_GeneratingEvidence_FullReport_PORTUGUESE.pdf>

IHME, Institute for Health Metrics and Evaluation. **GBD results**. Disponível em: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>>.

IHME, Institute for Health Metrics and Evaluation. **GBD Data Availability**. Disponível em: <<https://ghdx.healthdata.org/about-ghdx/about-data-availability>>.

JÚNIOR, E. V. DE S. et al. Leprosy: epidemiology of the morbidity, mortality and public spending in the northeast of brazil. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 12, p. 1150–1156, 26 ago. 2020.

KAPATA, N. et al. Leprosy trends in Zambia 1991-2009. **Tropical Medicine and International Health**, v. 17, n. 10, p. 1289–1293, 2012.

KERR-PONTES, L. R. et al. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case–control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 994–1000, 1 ago. 2006.

KERR-PONTES, L. R. S.; ROUQUAYROL, M. Z. Medidas da saúde coletiva. In: ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA-FILHO, N. (Eds.). **Epidemiologia e Saúde**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 37–82.

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

- KUBO, H. K. L. et al. Impacto da pandemia do COVID19 no Serviço de Saúde: uma revisão de literatura. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. e202003046, 26 jul. 2020.
- KULLDORFF, M. Theory and Methods A spatial scan statistic. **Communications in Statistics**, v. 26, n. 6, p. 1481–1496, 1997.
- KULLDORFF, M. et al. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. **American Journal of Public Health**, v. 88, n. 9, p. 1377–1380, set. 1998.
- KULLDORFF, M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 164, n. 1, p. 61–72, 2001.
- KULLDORFF, M. et al. A Space–Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 3, p. e59, fev. 2005.
- LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. DE. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 2, p. 205–218, abr. 2014a.
- LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. DE. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 389–401, jun. 2014b.
- LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 145–152, nov. 2001.
- LEANO, H. A. DE M. et al. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, p. 1405–1415, out. 2019.
- MARTINS-MELO, F. R. et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 10, p. 643–652, out. 2015.
- MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 2, p. 103–110, 2016.
- MARTINS-MELO, F. R. et al. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990–2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006559, 4 jun. 2018.
- MARTINS, P. V.; IRIART, J. A. B. Itinerários terapêuticos de pacientes com diagnóstico de hanseníase em Salvador, Bahia. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 273–289,

2014.

MELO, G. C. et al. Spatial and temporal analysis of the human immunodeficiency virus (HIV) in an area of social vulnerability in northeast Brazil. **Geospatial Health**, v. 15, n. 2, p. 210–216, 2020.

MENDES, D. S. G. J. et al. As vulnerabilidades das mulheres na hanseníase: uma revisão integrativa de literatura. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 13, n. 2, p. 29–40, 1 jul. 2024.

MENDES, M. DA S.; OLIVEIRA, A. L. S. DE; SCHINDLER, H. C. Evaluation of completeness, consistency and non-duplication of leprosy notification data on the Notifiable Health Conditions Information System, João Pessoa, Paraíba, Brazil: a descriptive study, 2001-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 2, p. 1–12, 2023.

NANJAN CHANDRAN, S. L. et al. Revised estimates of leprosy disability weights for assessing the global burden of disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009209, 2 mar. 2021.

OLIVEIRA, D. T. et al. Neurological disability in leprosy: Incidence and gender association in Sergipe, Brazil. **Geospatial Health**, v. 6, n. 3 SUPPL., 2012.

OLIVEIRA, C. R. DE et al. Fatores que influenciaram a inadequação do diagnóstico e do acompanhamento dos estados reacionais em hanseníase no estado de Rondônia, Brasil. **Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**, v. 32, n. 2, p. 185–196, 30 nov. 2007.

OLIVEIRA, M. B. B. DE; DINIZ, L. M. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 2, p. 196–203, abr. 2016.

PANDEY, B. et al. Mortality due to dapsone hypersensitivity syndrome complicating multi-drug therapy for leprosy in Nepal. **Tropical Doctor**, v. 37, n. 3, p. 162–163, 1 jul. 2007.

PAZ, W. S. DA et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: An ecological and population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 9, n. 100181, p. 1–10, 2022.

PAZ, W. S. et al. Spatiotemporal clusters of schistosomiasis mortality and association with social determinants of health in the Northeast region of Brazil (1980–2017). **Acta Tropica**, v. 212, p. 105668, dez. 2020.

PAZ, W. S. et al. Population-based, spatiotemporal modeling of social risk factors and mortality from schistosomiasis in Brazil between 1999 and 2018. **Acta Tropica**, v. 218, n. January, p. 105897, 2021.

PAZ, W. S. et al. Temporal trend, high-risk spatial and spatiotemporal clustering of leprosy

- indicators in Brazil: A 20-year ecological and population-based study. **Tropical Medicine & International Health**, v. 28, n. 7, p. 517–529, 27 jul. 2023.
- PENNA, M. L. F.; WAND-DEL-REY DE OLIVEIRA, M. L.; PENNA, G. Spatial Distribution of Leprosy in the Amazon Region of Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 650–652, abr. 2009.
- PEREIRA, T. M. et al. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in the Brazilian Northeast. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, p. 1356–1362, out. 2019.
- PHILLIPS, D. A. et al. A tale of two neglected tropical infections: using GIS to assess the spatial and temporal overlap of schistosomiasis and leprosy in a region of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 4, p. 275–280, 2017.
- RAMOS, A. C. V. et al. Trends and forecasts of leprosy for a hyperendemic city from Brazil's northeast: Evidence from an eleven-year time-series analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 8, p. e0237165, 7 ago. 2020.
- RAMOS, A. V. A. **Mortalidade relacionada à hanseníase e sua associação com Diabetes Mellitus e Hipertensão arterial sistêmica na população brasileira de 1999 a 2007**. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2011.
- RICHARDUS, J. H.; HABBEMA, J. D. F. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? **Leprosy review**, v. 78, n. 4, p. 330–7, dez. 2007.
- 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. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 4, p. 1017–1026, abr. 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. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 277–286, jun. 2014.
- RODRIGUES, R. N. et al. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001-2015. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 3, p. 1–7, 2020.
- ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736–1788, nov. 2018.
- SANTOS, M. B. et al. Distinct Roles of Th17 and Th1 Cells in Inflammatory Responses Associated with the Presentation of Paucibacillary Leprosy and Leprosy Reactions. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 86, n. 1, p. 40–49, 2017.
- SANTOS, M. B. et al. Clinical and epidemiological indicators and spatial analysis of leprosy

- cases in patients under 15 years old in an endemic area of Northeast Brazil: an ecological and time series study. **BMJ Open**, v. 9, n. 7, p. e023420, 27 jul. 2019.
- SANTOS, S. D. et al. Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 6, p. 359–364, 2016.
- SASIDHARANPILLAI, S. et al. Childhood leprosy: a retrospective descriptive study from Government Medical College, Kozhikode, Kerala, India. **Leprosy review**, v. 85, n. 2, p. 100–10, jun. 2014.
- SCHREUDER, P. A. M.; NOTO, S.; RICHARDUS, J. H. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 1, p. 24–31, jan. 2016.
- SHUMET, T.; DEMISSIE, M.; BEKELE, Y. Prevalence of Disability and Associated Factors among Registered Leprosy Patients in All Africa Tb and Leprosy Rehabilitation and Training Centre (ALERT), Addis Ababa, Ethiopia. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 25, n. 4, p. 313, 2 out. 2015.
- SILVA, C. L. M. et al. Spatial distribution of leprosy in Brazil: A literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 4, p. 439–449, 2017.
- SILVA VELÔSO, D. et al. Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa Epidemiological Profile of Leprosy: An Integrative Review Perfil Clínico Epidemiológico de la Hanseniasis: Una Revisión Integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/ Electronic Journal Collection Health**, v. 10, n. 1, p. 1429–1437, 2018.
- SOUZA, C. D. F. et al. Spatial clustering, social vulnerability and risk of leprosy in an endemic area in Northeast Brazil: an ecological study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 8, p. 1581–1590, 2019a.
- SOUZA, C. D. F. et al. Pseudo eliminação da hanseníase em estado no nordeste brasileiro: análise a partir de regressão por pontos de inflexão e modelo bayesiano empírico local. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 1, 3 jan. 2019b.
- SOUZA, C. D. F.; SANTOS, F. G. B. Prevalência da hanseníase, taxa de grau II de incapacidade física e proporção de casos multibacilares: Um paradoxo que evidencia diagnóstico tardio e prevalência oculta? **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 1, 3 jan. 2019a.
- SOUZA, C. D. F. DE et al. Trend of leprosy detection rate in Brazil, 1990 to 2016. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 5, p. 603–607, 2019c.
- SOUZA, C. D. F. DE; LUNA, C. F.; MAGALHÃES, M. DE A. F. M. Spatial modeling of leprosy in the state of Bahia and its social determinants: a study of health inequities. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 2, p. 182–191, 9 maio 2019.

- SOUZA, C. D. F. DE; SANTOS, F. G. B. Prevalência da hanseníase, taxa de grau II de incapacidade física e proporção de casos multibacilares: Um paradoxo que evidencia diagnóstico tardio e prevalência oculta? **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 9, n. 1, 3 jan. 2019b.
- SOUZA, E. A. et al. Tendências e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à hanseníase no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil, 1999-2014. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 191–202, 2018a.
- SOUZA, E. A. et al. Leprosy and gender in Brazil: trends in an endemic area of the Northeast region, 2001–2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n. 20, p. 1–12, 26 fev. 2018b.
- SOUZA, M. DO R. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk? **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 2420, 29 jun. 2022.
- TIWARI, A.; RICHARDUS, J. H. Investment case concepts in leprosy elimination: A systematic review. **Leprosy review**, v. 87, n. 1, p. 2–22, mar. 2016.
- VELÔSO, D. S. et al. Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 10, n. 1, p. 1429–1437, 2018.
- VOS, T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, out. 2020.
- WANG, H. et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1160–1203, out. 2020.
- WHO, World Health Organization. **The Final push towards elimination of leprosy: strategic plan 2000-2005**. Geneva: World Health Organization, , 2000.
- WHO, World Health Organization. WHO Expert Committee on Leprosy. **World Health Organization technical report series**, v. 968, p. 1–61, 2012.
- WHO, World Health Organization. **Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and Evaluation Guide**. Geneva: New Delhi, 2016.
- WHO, World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. **Weekly epidemiological record**, v. 95, n. 36, p. 417–440, 2020a.
- WHO, World Health Organization. **Global Health Estimates 2020: Disease burden by**

Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>>. Acesso em: 5 out. 2021b.

WHO, World Health Organization. **Towards zero leprosy. Global leprosy (Hansen's Disease) strategy 2021–2030.** Geneva: World Health Organization, 2021.

WHO, World Health Organization. **The Global Health Observatory - Leprosy (Hansen's disease).** Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/leprosy-hansens-disease>>.

WHO, World Health Organization. **Global health estimates: Leading causes of DALYs.** Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>>. Acesso em: 15 ago. 2024.

WHO. World Health Organization. **Global leprosy (Hansen disease) update, 2023.** Geneva. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9822-237-248>>. Acesso em: 14 jun. 2025.

APÊNDICES**Apêndice A – Artigo publicado em periódico científico classificado como Qualis A1**

Temporal trend, high-risk spatial and spatiotemporal clustering of leprosy indicators in Brazil: A 20-year ecological and population-based study

Wandklebson Silva Paz¹ | Rosália Elen Santos Ramos¹ | Letícia Pereira Bezerra² | Dalton Ferreira Matos³ | Débora Santos Tavares⁴ | Carlos Dornels Freire Souza⁵ | Márcio Bezerra-Santos^{6,7} | Ricardo Arraes Alencar Ximenes⁸

¹Tropical Medicine Graduate Program, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

²Biosciences and Biotechnology in Health Graduate Program, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brazil

³Biotechnology Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Brazil

⁴Department of Health Education, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Brazil

⁵College of Medicine, Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil

⁶Health Science Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brazil

⁷Medical Science Center, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Brazil

⁸Department of Tropical Medicine, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Correspondence

Wandklebson Silva Paz, Laboratory of Human Parasitology and Malacology, Department of Biology, Universidade Estadual de Alagoas, Santana do Ipanema, Alagoas 57500-000, Brazil. Email: wandklebson.paz@gmail.com

Abstract

Objectives: Leprosy still represents a public health concern in Brazil. The country is the only one in America not to reach the global goal of leprosy disease control. Hence, this study aimed to assess the temporal, spatial and space–time patterns of leprosy cases in Brazil of the 20-year time series 2001–2020.

Methods: An ecological and population-based analysis was carried out, applying temporal and spatial techniques, and using the detection coefficient of sociodemographic and clinical–epidemiological variables of leprosy new cases in the 5570 municipalities of Brazil. Temporal trends were assessed using a segmented linear regression model. For spatial analysis, global and local Moran indexes were applied, and space–time scan statistics was used to identify risk clusters.

Results: The mean detection coefficient was 19.36/100,000 inhabitants, with a higher occurrence among men (21.29/100,000 inhabitants) and in the 60–69 age group (36.31/100,000). A decreasing temporal trend was observed in the country (annual percentage change: –5.20% per year). The North and Midwest regions were the most affected, exhibiting municipalities with a high/high standard, and with the highest annual percentage increase of multibacillary (MB) cases. Leprosy has a heterogeneous distribution throughout Brazil, but with high-risk spatiotemporal clusters, mainly located in the North and Midwest regions.

Conclusion: Although Brazil has shown a decreasing temporal trend during the past 20 years, the country is still classified as highly endemic for leprosy, showing an increase in the proportion of new MB cases over the years.

KEYWORDS

endemic disease, public health, spatial analysis, time series

INTRODUCTION

Leprosy is an infectious, contagious, stigmatised chronic disease caused by the intracellular bacillus *Mycobacterium leprae*. The disease usually presents a slow and progressive evolution, but if not treated soon enough, deformities and irreversible physical disabilities may be developed due to peripheral neural injury, that mainly affect the trunk and nerves of the upper and lower limbs [1, 2].

Although leprosy can affect people of any gender or age group, adults and the elderly are the most infected. Furthermore, men are the majority among the multibacillary (MB) forms [3, 4]. Likewise, according to WHO estimates, 208,619 new cases were reported in 2018 [5], among which, 28,660 were notified in Brazil, representing 92.6% of all cases in the America. Among the new cases diagnosed in the country, 1705 (5.9%) occurred in children under 15 years of age. As for the disability grading, 2109 (8.5%) had grade 2 disability (G2D) among the 24,780 (86.5%) cases assessed at the moment of diagnosis [6].

Sustainable Development Goal: Good Health and Wellbeing.

Notably, there has been a decrease in the number of new cases of leprosy during the last two decades in Brazil. The general detection coefficient went from 26.61 in 2001 to 12.23/100,000 in 2016, and the detection coefficient in children under 15 years old ranged from 6.96 to 3.63/100,000, respectively [5]. Nevertheless, the country has not achieved the goal of leprosy disease control (prevalence of less than 1 case per 10,000 inhabitants). Therefore, Brazil is still classified as a country with a high burden of the disease, occupying second place in the ranking of countries with the highest number of leprosy cases, only behind India [5].

Aiming to achieve the goal of disease elimination, the Brazilian Ministry of Health launched the National Strategy to Combat Leprosy (2019–2022), focused on reducing disease burden in the country by the end of 2022 (BRASIL, 2020). However, the main difficulties faced are related to economic and health disparities throughout the geographic regions and states, and those that involve socioeconomic inequalities between individuals, with greater impact on the most vulnerable groups [7].

Notwithstanding, a recent study conducted by our research group revealed the impact of the COVID-19 pandemic on leprosy diagnoses in Brazil during 2020 [8]. Our analyses revealed a reduction of 41.4% in the number of diagnoses, and this reduction was even greater in the population under 15 years of age (56.82%). Conversely, the diagnosis of MB forms increased (8.1%), showing that the irruption of the COVID-19 pandemic may have severely impacted leprosy control strategies throughout the country. Thereby, we herein aimed to analyse the sociodemographic, clinical and epidemiological profile, together with the temporal, spatial and spatiotemporal evaluation of the population affected with leprosy in Brazilian municipalities during the past 20 years (2001–2020).

MATERIALS AND METHODS

Study design

An ecological and population-based study was carried out on new diagnosed cases of leprosy in Brazil, between 2001 and 2020, using temporal and spatial analysis tools and space–time risk modelling. The study units of analysis included the five regions of the country and also all 5570 municipalities of Brazil.

Study area

Brazil has a population of approximately 211 million inhabitants according to the intercensal estimate of the Brazilian Institute of Geography and Statistics in 2020. The country is administratively divided into 27 federal units (UF) (26 states and a Federal District) and 5570 municipalities. For political and operational purposes, the states are grouped into five

regions (North, Northeast, Southeast, South and Midwest) with distinct geographic, economic and cultural characteristics [9] (Figure 1).

Variables and indicators

Sociodemographic variables

The following sociodemographic and clinical–epidemiological variables were used to describe the epidemiological profile of new leprosy cases in Brazil:

- i. Brazilian regions: North, Northeast, Southeast, South or Midwest.
- ii. Gender: male or female.
- iii. Age group: 0–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 or ≥ 70 years old.
- iv. Patient outcome: cure, transferred to another location, death, abandonment of treatment or misdiagnosis.
- v. Bacilloscopic: positive, negative or not examined.
- vi. Disability grading: Grade 0, Grade 1, Grade 2 or not examined.
- vii. Reaction episode: type 1 reaction, type 2 reaction or both types 1 and 2 reactions simultaneously.

Indicators related to new leprosy cases

To measure the magnitude of the leprosy problem and the quality of care provided in health services the following indicators, recommended by the Brazilian Ministry of Health [10], were used:

- i. Number of new leprosy cases registered in the 5570 Brazilian municipalities.
- ii. Crude leprosy detection coefficient. Rates were calculated by dividing the number of new cases for each year and location by the exposed population for each year and location, and the result was multiplied by 100,000 inhabitants.
- iii. Mean leprosy detection coefficient. First, the total number of new cases for each year and location was divided by the central population for a selected set of years. After that, this quotient was divided by the number of years selected from the same location and the result was multiplied by 100,000 inhabitants.
- iv. Leprosy detection coefficient with G2D at diagnosis. The number of new confirmed cases of leprosy with G2Ds was divided by the exposed population of each year and location and the result was multiplied by 100,000 inhabitants.
- v. Crude rate ratio. It was calculated by dividing the detection coefficient/prevalence rate of two different categories of the same variable.
- vi. Proportion of MB leprosy cases. The number of MB cases per year was divided by the total number of new



FIGURE 1 Map representing the study area (Brazil) divided into five geopolitical regions/states.

cases diagnosed for the same location and year. The result was multiplied by 100.

- vii. Proportion of household contacts (HHC) examined. The number of contacts examined of new leprosy cases was divided by the total number of registered contacts residing in the same place and year. The result was multiplied by 100.
- viii. Proportion of leprosy cure. The number of cured patients for each year was divided by the total number of new cases in the same year and location. The result was multiplied by 100.
- ix. Proportion of leprosy treatment abandonment. For this analysis, the number of new leprosy cases termed as treatment abandonment, per year of

diagnosis, was divided by the number of new leprosy cases reported, also per year of diagnosis. The result was multiplied by 100.

Data source

Data concerning to new cases of leprosy were provided by the Health Surveillance Secretariat of the Brazilian Ministry of Health registered in the Notifiable Diseases Information System database. Leprosy is a disease of compulsory notification and obligatory investigation in all municipalities in Brazil since 1975. The diagnosis is made in specialised centres for the disease in the country's municipalities with

clinical and laboratory confirmation. For each patient, a standard leprosy notification form must be completed, and cases must be notified by each municipality on the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS). When cases are diagnosed, there is an active search for household contacts. These data are in the public domain and can be obtained at the website of the DATASUS. Population data for the period of 2001–2020 were obtained at the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) web site, based on data from the 2010 national population census and official estimates for the intercensal years (2001–2009; 2011–2020). The digital cartographic grids, in shapefile format, were obtained from the latitude/longitude Geographical Projection System (Geodesic Reference System, SIRGAS 2000), also located at the IBGE web site.

Data processing and analysis

Characterisation of the sociodemographic and clinical–epidemiological profile

Initially, the characterisation of the population affected by leprosy was carried out according to sociodemographic variables. These variables were analysed according to the absolute number of cases, relative percentage, crude detection coefficient and the ratio between detection coefficients. The ratios of the coefficients and 95% confidence intervals (CI) were calculated to determine differences between groups for the same variable. For variables with only two categories, the comparison was done to each other, and for the ones with more than two categories, each category was compared to the one with the lowest rate. Statistical differences between groups were evaluated using the chi-square test with Yates correction (χ^2) and results were considered significant when p -values <0.05 . In addition, missing and/or ignored data were excluded from the analysis.

Descriptive analyses of leprosy cases were also evaluated according to clinical and epidemiological variables in relation to the absolute number of cases and relative percentage of leprosy form at the time of diagnosis (Paucibacillary [PB] or MB). Statistical differences between groups were evaluated using the chi-square test with Yates correction (χ^2) using the GraphPad Prism[®] (8.0) software and the results were considered significant when p -values <0.05 . All missing and/or ignored data were excluded from this analysis.

Time trend analysis

The leprosy detection coefficient and its clinical–epidemiological indicators were used to access temporal analysis. For that, the joinpoint regression model (segmented linear regression) was applied through the Joinpoint Regression Program (version 4.9.0.0). This method allows

checking changes in the indicators trend over time by adjusting the data from the smallest number of possible joinpoints (zero, which indicates a line without inflexion points) and tests whether the inclusion of more joinpoints is statistically significant. Thus, time series analysis can show an increasing, decreasing or stable trend and even different trends in sequential segments [11].

The Monte Carlo permutation test was used to choose the best time segment of each model by applying 9999 permutations, selecting the one with the highest residual determination coefficient (R^2). Then, the annual percentage change (APC) and its respective 95% CI were calculated. If more than one point of inflexion in the curve was observed, the average annual percentage change (AAPC) was also calculated [11, 12]. A positive and significant APC or AAPC (p -value <0.05) indicates an increasing trend. Alternatively, a negative and significant APC or AAPC indicates a decreasing trend. Temporal trends were considered stable if p -value >0.05 , regardless of APC or AAPC values.

Spatial analysis and data distribution

Initially, to show leprosy spatial distribution, maps of the leprosy detection coefficient in Brazilian municipalities were constructed, together with maps exhibiting the smoothed detection rates distribution using the Local Empirical Bayesian Estimator. This technique minimises the instability caused by random fluctuating of cases and smooths standardised rates by applying weighted averages, by creating a new corrected rate [13]. Leprosy indicators were classified into categories according to the following incidence rates: hyperendemicity ($\geq 40.00/100,000$ inhabitants); very high endemicity (20.00–39.99/100,000 inhabitants); high endemicity (10.00–19.99/100,000 inhabitants); medium endemicity (2.00–9.99/100,000 inhabitants) and low endemicity ($<2.00/100,000$ inhabitants) [10].

Regarding spatial analysis, the Global Moran Index (I) was calculated, which verifies the existence of spatial autocorrelation and the presence of spatial patterns of a given indicator. This analysis estimates the correlation of a variable with itself in space ranging from -1 to $+1$: values close to zero indicate spatial randomness; positive values mean positive spatial autocorrelation and negative values a negative autocorrelation [14]. Results with positive autocorrelation and p -value <0.05 suggest the existence of local spatial structures with greater risk of occurrence of a specific indicator.

Once the spatial autocorrelation was identified, the Local Univariate Moran Index (or Local Indicators of Spatial Association—LISA) was also calculated, that determines the existence of spatial dependence patterns and risk according to: Q1 (high/high) and Q2 (low/low), which indicate municipalities with similar values among their neighbours; and Q3 (high/low) and Q4 (low/high) that point municipalities with different values between neighbours and no spatial

association. Likewise, Q1 and Q2 categories are known to represent areas of agreement and Q3 and Q4 transition areas [15]. Statistical analyses were performed using TerraView software (version 4.2.2) with a p -value <0.05 considered significant. Maps were prepared using QGIS software (version 3.16). All maps were constructed based on the following periods: P1 (2001–2005); P2 (2006–2010); P3 (2011–2015); P4 (2016–2020).

Spatiotemporal scan analysis

To identify spatiotemporal risk clusters, space–time scanning statistics were done, through the Kulldorff retrospective analysis and the Poisson probability distribution model. The following parameters were used: aggregation time of 1 year, no geographic, temporal or overlapping of clusters, circular clusters, spatial cluster maximum size of 50% of the population at risk and maximum size of the temporal cluster of 50% of the studied period. The most likely cluster (primary cluster) and secondary clusters were identified using the log likelihood ratio (LLR) test and represented in the form of maps and table. Additionally, the relative risks (RR) of leprosy cases were calculated for each cluster, comparing observed and calculated expected cases. The results were considered statistically significant if p -value <0.05 , using 999 Monte Carlo simulations [16]. Analyses were performed

by SatScan software (version 9.6.1) and maps were prepared using QGIS software (version 3.16).

RESULTS

The analyses showed that 741,799 new leprosy cases were diagnosed in Brazil between 2001 and 2020. The average detection coefficient of leprosy new cases was 19.36/100,000 inhabitants, ranging from 29.28 in 2003 to 7.25 in 2020, the country being classified as highly endemic (Table 1). However, in 2020, when compared to the previous year, there was an abrupt drop of almost half of the detection coefficient in the general population (Figure S1a). Regarding the epidemiological characteristics of the population, a higher detection coefficient among men (21.29/100,000 inhabitants) and in the 60–69 age group (36.31/100,000 inhabitants) was depicted. In addition, the North and Midwest regions had the highest rates, with 45.53 and 45.28 leprosy cases/100,000 inhabitants, respectively.

The statistical analysis aiming at sociodemographic variables of leprosy cases in Brazil showed that men had a detection coefficient about 1.26 times higher than women (p -value <0.001). Concerning age group, individuals aged 60–69 years and those aged 70 years or more had the highest odds ratios (OR) for leprosy, 6.38 and 5.30 times higher, respectively. In addition, there was an increasing linear

TABLE 1 Sociodemographic characteristics and leprosy detection coefficient (per 100,000 inhabitants) by region of residence, gender and age group in Brazil between 2001 and 2020.

Variables ^a	New cases		Average detection coefficient	Detection coefficient ratio	95% CI	p -Value
	<i>n</i>	%				
Brazil	741,799	100.00	19.36	–	–	–
Region of residence						
North	149,062	20.09	45.53	8.69	8.57–8.79	<0.0001
Northeast	297,581	40.12	27.36	5.22	5.15–5.28	<0.0001
Southeast	134,810	18.17	8.17	1.56	1.53–1.57	<0.0001
Midwest	130,947	17.65	45.28	8.64	8.52–8.74	<0.0001
South	29,399	3.96	5.24	1	–	–
Gender						
Male	406,546	54.81	21.19	1.26	1.25–1.26	<0.0001
Female	335,103	45.17	16.78	1	–	–
Missing data	150	0.02	–	–	–	–
Age group (years)						
<15	54,415	7.34	5.69	1	–	–
15–29	160,961	21.70	15.46	2.72	2.69–2.74	<0.0001
30–39	127,866	17.24	21.08	3.70	3.66–3.74	<0.0001
40–49	133,005	17.93	26.23	4.61	4.56–4.65	<0.0001
50–59	123,030	16.59	32.45	5.70	5.64–5.76	<0.0001
60–69	85,169	11.48	36.31	6.38	6.31–6.45	<0.0001
≥70	57,335	7.73	30.13	5.30	5.23–5.35	<0.0001

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aThe missing data were not included in the analysis.

trend in the detection coefficient as age groups increased ($\chi^2 = 76.82$; p -value <0.001). Finally, the North and Midwest regions had the highest leprosy detection ratios, about 8.69 and 8.64 times higher than the South region of Brazil, respectively (Table 1).

As regards the association between the clinical and epidemiological leprosy variables, according to the operational classification (PB and MB), 445,016 (60.09%) new MB and 295,588 (39.91%) PB cases were registered, and most cases were considered cured (78.99% MB and 87.16% PB) during the studied period (Table 2). However, many patients abandoned treatment regardless of leprosy clinical form ($>5\%$) and another several patients have died due to the disease. Surprisingly, MB patients presented a 5.08 times higher chance of death compared to PB cases. The number of MB cases were approximately 8.6 times more likely to have a positive bacilloscopy than the PB ones. Notwithstanding, most patients were not even examined (43.42% MB and 56.57% PB patients).

Additionally, most PB and MB patients were classified as grade 0 disability (G0D). However, MB patients were 5.76 times more likely to develop G2D than PB ones. Finally, regarding reaction episodes, most patients did not develop any reactions or were not examined. However, MB patients had a 10.43- and 9.24-times higher odds ratio of developing type 2 and both type 1 and 2 reactions simultaneously than PB cases, respectively.

Time trends analysis of the leprosy detection coefficients in Brazil and its regions were evaluated in light of the socio-demographic variables listed previously (Table 3; Figure S2). There was a decreasing temporal trend in the general coefficient of the disease in Brazil (APC = -5.20% ; p -value <0.001), and a significant reduction in the disease detection coefficient, that ranged from 26.44/100,000 in 2001 to 7.25/100,000 in 2020. Likewise, there was a downward trend in all Brazilian geographic regions, for both genders and all age groups. Despite this general reduction, it is important to highlight that the North, Northeast and

TABLE 2 Clinical and epidemiological aspects of new cases of leprosy according to the operational classification (MB and PB) in Brazil between 2001 and 2020.

Variables ^a	New cases				Prevalence ratio	95% CI	p -Value
	MB	%	PB	%			
Total cases (N) ^b	445,016	60.09	295,588	39.91			
Outcome 740,604							
Cure	351,525	78.99	257,637	87.16	0.91	0.90–0.91	<0.0001
Transferred to another location	27,863	6.26	9012	3.05	2.05	2.00–2.10	<0.0001
Death	9651	2.17	1263	0.43	5.08	4.78–5.38	<0.0001
Abandonment	24,557	5.52	14,909	5.04	1.09	1.07–1.11	<0.0001
Misdiagnose	5382	1.21	4108	1.39	–	–	–
Not filled	26,038	5.85	8659	2.93	–	–	–
Bacilloscopy							
Positive	90,785	20.40	7016	2.37	8.60	8.38–8.81	<0.0001
Negative	75,591	16.99	66,199	22.40	0.76	0.74–0.76	<0.0001
Not examined	85,395	19.19	55,149	18.66	–	–	–
Missing data	193,245	43.42	167,224	56.57	–	–	–
Disability grading							
Grade zero	230,888	51.88	232,781	78.75	0.66	0.65–0.66	<0.0001
Grade 1	120,022	26.97	28,987	9.81	2.75	2.71–2.78	<0.0001
Grade 2	42,246	9.49	4875	1.65	5.76	5.58–5.93	<0.0001
Not examined	40,544	9.11	23,635	8.00	–	–	–
Missing data	11,316	2.54	5310	1.8	–	–	–
Reaction episode							
Type 1 reaction	42,964	9.65	8102	2.74	3.52	3.43–3.60	<0.0001
Type 2 reaction	12,814	2.88	816	0.28	10.43	9.71–11.20	<0.0001
Type 1 and 2 reaction	6136	1.38	441	0.15	9.24	8.39–10.18	<0.0001
No reaction	192,480	43.25	123,513	41.79	1.04	1.02–1.05	<0.0001
Not examined	190,622	42.83	162,716	55.05	–	–	–

Abbreviations: CI, confidence interval; MB, multibacillary; PB, paucibacillary.

^aThe missing data were not included in the analysis.

^bReference value.

TABLE 3 Temporal trend analysis of leprosy detection coefficients in Brazil and its regions, according to sociodemographic variables, between 2001 and 2020.

Variables	Period	Detection coefficient ^a		APC*	95% CI	p-Value
		Initial	Final			
Brazil	2001–2020	26.44	7.25	−5.20*	−5.96 to −4.43	<0.001
Region of residence						
North	2001–2020	73.61	16.17	−6.44*	−7.19 to −5.68	<0.001
Northeast	2001–2020	33.32	11.28	−4.14*	−5.03 to −3.25	<0.001
Southeast	2001–2020	14.22	2.15	−8.13*	−8.87 to −7.39	<0.001
South	2001–2020	7.41	1.64	−7.03*	−8.02 to −6.03	<0.001
Midwest	2001–2020	61.97	20.87	−3.81*	−4.75 to −2.85	<0.001
Gender						
Male	2001–2020	28.79	9.61	−4.84*	−5.47 to −4.21	<0.001
Female	2001–2020	23.03	6.94	−5.22*	−5.97 to −4.46	<0.001
Age group (years)						
<15	2001–2020	6.80	1.93	−4.57*	−5.58 to −3.54	<0.001
15–29	2001–2020	25.14	5.08	−7.99*	−8.84 to −7.14	<0.001
30–39	2001–2020	29.26	7.72	−5.73*	−6.53 to −4.92	<0.001
40–49	2001–2020	41.21	11.40	−5.57*	−6.26 to −4.88	<0.001
50–59	2001–2020	48.03	13.99	−5.26*	−5.96 to −4.55	<0.001
60–69	2001–2020	53.07	17.21	−4.78*	−5.36 to −4.19	<0.001
≥70	2001–2020	42.58	13.86	−4.82*	−5.45 to −4.19	<0.001

Abbreviations: APC, annual percentage change; CI, confidence interval.

^aDetection coefficient per 100,000 inhabitants.

*Statistically significant (*p*-value <0.05).

Midwest regions, at the end of the period, had higher detection coefficients than the South and Southeast regions at the beginning of the period. In addition, these three regions and age groups above 40 years had a detection coefficient classified as highly endemic (10–19.99/100,000).

As for the temporal trends of leprosy clinical variables (Table 4; Figure S3), there was a decreasing trend in Brazil and all its regions for the G2D. On the other hand, there was an increasing trend in the proportion of MB cases and the proportion of examined contacts in Brazil and its all regions, mainly on the North and Midwest regions. There has been a downward trend in the proportion of cured cases in Brazil and its regions since 2018, except in the South region, which showed a stable trend between 2001 and 2018. Decreasing trends were also observed in relation to treatment abandonment in Brazil and in most of its regions also in the first half of the period, between 2001 and 2012. The South and Southeast regions were stable in the same period. On the other hand, from the second half of the period, all regions of Brazil showed a significant increase in treatment abandonment. However, it is important to emphasise that in our results for all indicators, the year 2020 was atypical with an abrupt drop in values. The absolute numbers and annual rates and proportions of these indicators are presented in Figure S1b–f.

The spatial distribution of the crude detection coefficient among municipalities in Brazil (Figure 2) showed that the

disease was widely distributed, and also a slight decrease on the number of municipalities with registered cases between previously defined periods of time (P1 = 4751 [85.3%]; P2 = 4656 [83.6%]; P3 = 4538 [81.47%]; P4 = 4318 [77.52%]; Figure 2a). Notably, there was a concentration of municipalities with a detection coefficient classified as hyperendemic ($\geq 40.00/100,000$ inhabitants) and very high endemic (20.00–39.99/100,000 inhabitants) mainly located in the North and Midwest regions. It is also important to emphasise the high number of municipalities (between 400 and 1200) that presented a detection coefficient ranging from 40 to 900 leprosy cases/100,000 inhabitants in the four time periods.

Thereafter, analysing the spatial distribution results, there was a reduction in the number of municipalities with a detection coefficient classified as hyperendemic ($\geq 40/100,000$ inhabitants) for all periods of time, but mainly on P4. Conversely, there was a significant increase in the number of municipalities with coefficients classified as medium (2.00–9.99/100,000 inhabitants) and low endemic ($< 2.00/100,000$ inhabitants) in all studied periods (Figure 2b).

Subsequently, the spatial autocorrelation results on the leprosy detection rate by the Moran Global Univariate Index, showed a strong positive and significant spatial correlation in all assessed periods ($I > 0.5$; *p*-value <0.001; Figure 3a). There was a predominance of high-risk clusters for new cases of leprosy (High/High), covering large areas of

TABLE 4 Time trend analysis of leprosy cases according to clinical and epidemiological variables in Brazil and its regions between 2001 and 2020.

Variables	Period	Rate		APC*	95% CI	p-Value
		Initial	Final			
Detection coefficient with G2D ^a						
Brazil	2001–2020	1.41	0.69	−2.94*	−3.91 to −1.95	<0.001
North	2001–2020	3.38	1.40	−3.09*	−4.20 to −1.97	<0.001
Northeast	2001–2020	1.58	0.89	−1.99*	−3.33 to −0.64	0.010
Southeast	2001–2020	1.07	0.37	−5.35*	−6.10 to −4.60	<0.001
South	2001–2020	0.64	0.19	−5.33*	−7.05 to −3.58	<0.001
Midwest	2001–2020	2.17	1.90	−0.70	−2.00 to 0.61	0.280
Proportion of MB cases						
Brazil	2001–2020	0.53	0.92	3.05*	2.63 to 3.48	<0.001
North	2001–2020	0.50	0.82	3.06*	2.72 to 3.41	<0.001
Northeast	2001–2020	0.51	0.75	2.51*	2.24 to 2.78	<0.001
Southeast	2001–2020	0.55	0.77	1.90*	1.53 to 2.28	<0.001
South	2001–2020	0.61	0.84	1.87*	1.69 to 2.05	<0.001
Midwest	2001–2020	0.55	0.91	3.22*	3.02 to 3.41	<0.001
Proportion of HHC examined						
Brazil	2001–2020	0.68	0.70	2.41*	1.58 to 3.26	<0.001
North	2001–2020	0.61	0.70	3.16*	2.04 to 4.29	<0.001
Northeast	2001–2020	0.65	0.71	2.88*	2.10 to 3.68	<0.001
Southeast	2001–2020	0.71	0.71	2.12*	1.25 to 3.00	<0.001
South	2001–2020	0.78	0.78	1.22*	0.53 to 1.92	0.002
Midwest	2001–2020	0.76	0.68	1.74*	0.78 to 2.71	0.001
Proportion of cured cases						
Brazil	2001–2018	0.84	0.79	−0.38*	−0.54 to −0.21	<0.001
	2018–2020	0.79	0.49	−15.36*	−24.91 to −4.6	0.010
North	2001–2018	0.83	0.79	−0.31*	−0.46 to −0.15	0.001
	2018–2020	0.79	0.50	−14.36*	−23.23 to −4.47	0.009
Northeast	2001–2018	0.83	0.79	−0.33*	−0.51 to −0.14	0.002
	2018–2020	0.79	0.50	−15.87*	−25.72 to −4.71	0.010
Southeast	2001–2018	0.87	0.83	−0.26*	−0.45 to −0.08	0.008
	2018–2020	0.83	0.52	−15.12*	−28.27 to −0.46	0.020
South	2001–2018	0.88	0.81	−0.28	−0.61 to 0.06	0.100
	2018–2020	0.81	0.49	−18.97*	−41.26 to −11.78	0.001
Midwest	2001–2018	0.83	0.78	−0.47*	−0.75 to −0.19	0.003
	2018–2020	0.78	0.45	−14.46*	−28.37 to −2.14	0.040
Proportion of treatment dropout						
Brazil	2001–2011	0.06	0.04	−2.68*	−4.25 to −1.09	0.003
	2011–2020	0.04	0.07	5.62*	3.22 to 8.07	<0.001
North	2001–2012	0.07	0.05	−2.38*	−4.39 to −0.33	0.002
	2012–2020	0.05	0.06	4.13*	0.16 to 8.61	0.005
Northeast	2001–2012	0.07	0.05	−2.57*	−4.40 to −0.71	0.010
	2012–2020	0.05	0.06	4.73*	1.00 to 8.59	0.016
Southeast	2001–2012	0.05	0.03	−3.77*	−5.88 to −1.61	0.002
	2012–2020	0.03	0.05	7.72*	2.24 to 13.48	0.008
South	2001–2003	0.04	0.02	−30.07	−59.69 to 21.34	0.187
	2003–2020	0.02	0.03	3.71*	0.87 to 6.62	0.013
Midwest	2001–2010	0.06	0.04	−1.88	−5.28 to 1.63	0.268
	2010–2020	0.04	0.07	7.54*	4.32 to 10.87	<0.001

Abbreviations: APC, annual percentage change; CI, confidence interval; G2D, grade 2 disability; HHC, household contacts.

^aDetection coefficient per 100,000 inhabitants.*Statistically significant (p -value <0.05).

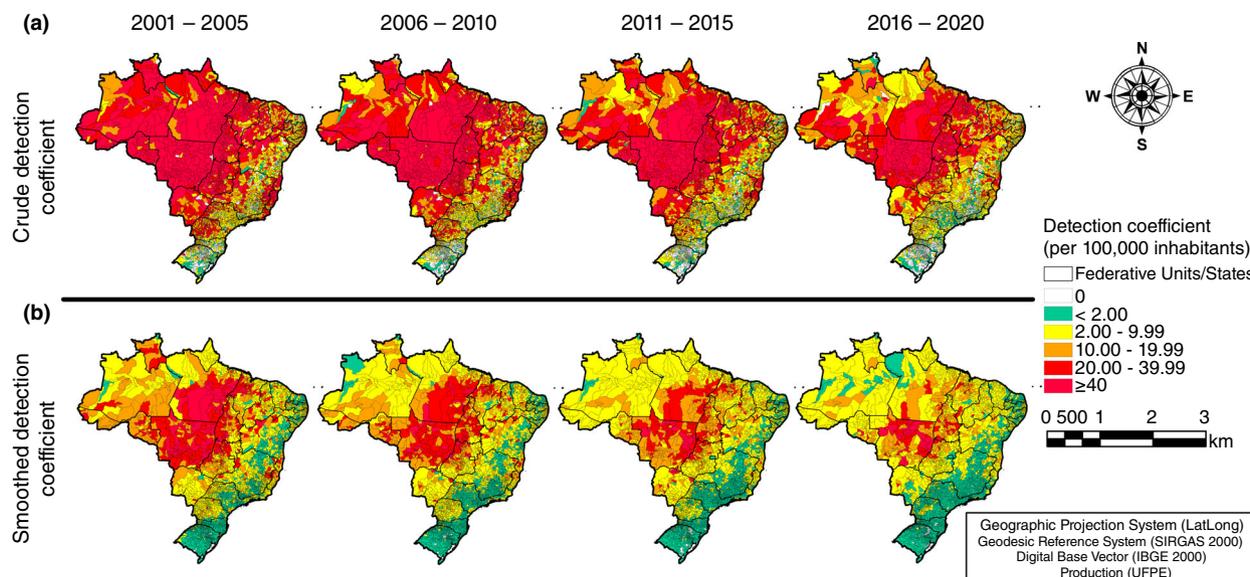


FIGURE 2 Spatial distribution of the detection coefficient (a) crude and (b) smoothed of leprosy cases in Brazil between 2001 and 2020, in the four periods of time (P1 = 2001–2005; P2 = 2006–2010; P3 = 2011–2015 and P4 = 2016–2020).

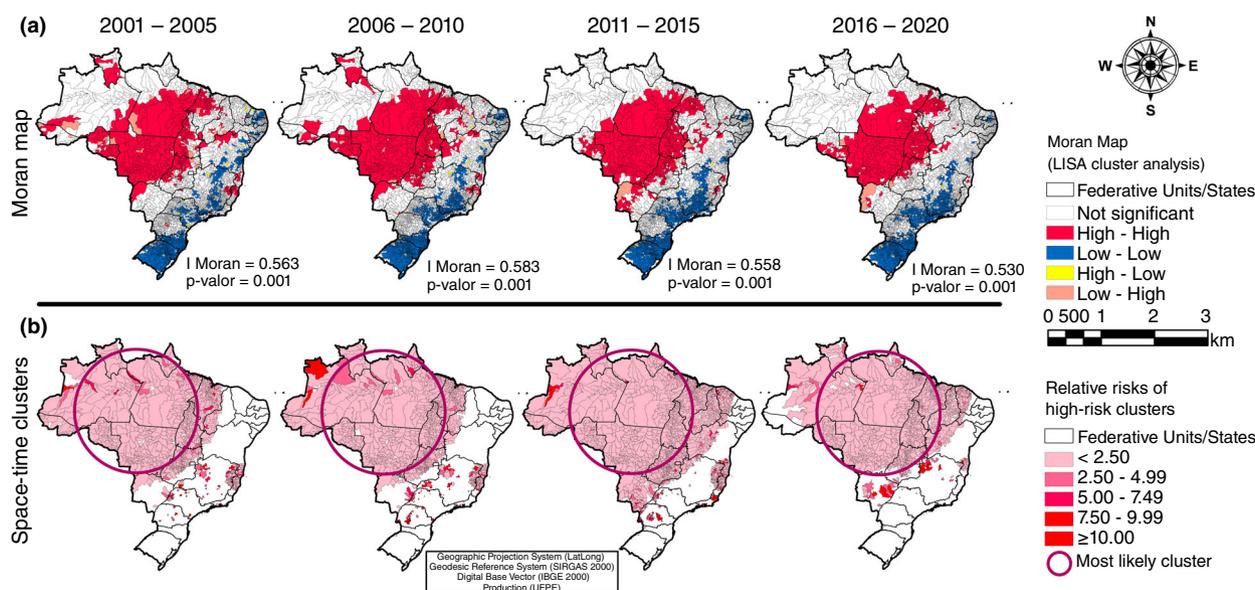


FIGURE 3 (a) spatial and (b) spatial-temporal analysis of the leprosy detection coefficient in Brazil between 2001 and 2020, in the four periods of time (P1 = 2001–2005; P2 = 2006–2010; P3 = 2011–2015 and P4 = 2016–2020).

the North and Midwest regions. Alternatively, clusters of municipalities with low rates (Low/Low) were found covering large areas in the South and Southeast regions and small areas in the Northeast region.

Lastly, the retrospective spatiotemporal scan statistics identified high-risk spatiotemporal leprosy clusters in the four periods of time (Figure 3b; Table 5). As for them, 36, 35, 25 and 20 clusters were identified, respectively. The most likely clusters (primary clusters) covered more

than 1000 municipalities, mainly encompassing the North, Northeast and Midwest regions. The annual detection coefficient during the primary cluster time segment ranged from 85.9 in P1 to 42.8/100,000 inhabitants in P4. However, the relative risk of the primary clusters gradually increased as the periods advanced, from 3.58 in P1 to 4.44 in P4. It is worth noting that many secondary clusters, despite covering fewer municipalities, had both high detection coefficients and relative risks.

TABLE 5 Spatiotemporal clusters of annual leprosy detection coefficients in Brazilian municipalities between 2001 and 2020.

Period	Clusters	Time segment	Municipalities	Observed cases	Expected cases	RR	Annual coefficient detection ^a	LLR	p-Value
P1	1	2002–2003	1025	47,050	15,230.17	3.58	85.90	23,544.77	<0.0001
	2	2003–2004	137	6120	2370.37	2.62	71.80	2084.21	<0.0001
	3	2004–2004	1	269	1.69	159.63	4432.00	1097.15	<0.0001
	4	2001–2002	8	357	84.78	4.22	117.00	241.18	<0.0001
	5	2001–2002	34	538	269.17	2	55.60	103.89	<0.0001
	6–36	–	–	–	–	–	–	–	–
P2	1	2006–2007	1028	40,846	12,906.88	3.71	67.80	21,278.02	<0.0001
	2	2006–2007	–138	4466	1930.81	2.34	49.60	1225.83	<0.0001
	3	2007–2008	1	145	18.57	7.81	167.30	171.61	<0.0001
	4	2009–2010	1	107	17.22	6.22	133.10	105.71	<0.0001
	5	2006–2007	16	317	153.56	2.07	44.20	66.39	<0.0001
	6–35	–	–	–	–	–	–	–	–
P3	1	2011–2013	–1594	62,045	20,901.32	4.18	40.40	32,984.7	<0.0001
	2	2011–2013	168	4725	2153.61	2.23	29.90	11,61.78	<0.0001
	3	2011–2013	–54	844	414.3	2.04	27.70	171.42	<0.0001
	4	2012–2014	1	38	2.31	16.42	223.40	70.65	<0.0001
	5	2011–2013	33	395	212.13	1.86	25.30	62.80	<0.0001
	6–25	–	–	–	–	–	–	–	–
P4	1	2018–2019	1300	33,271	9412.80	4.44	42.80	20,768.7	<0.0001
	2	2018–2019	33	629	202.9	3.11	37.50	286.28	<0.0001
	3	2018–2019	39	738	267.06	2.77	33.40	280.10	<0.0001
	4	2016–2017	1	64	1.21	53.10	641.90	191.41	<0.0001
	5	2016–2016	1	86	5.14	16.73	202.30	161.41	<0.0001
	6–20	–	–	–	–	–	–	–	–

Abbreviations: RR, Relative risk for the cluster comparing observed cases with expected cases; LLR, Likelihood ratio.

^aLeprosy-related detection coefficient (per 100,000 inhabitants) during the agglomeration period.

DISCUSSION

Our analyses show that over a period of 20 years, Brazil registered 741,799 new cases of leprosy, and despite the reduction in the leprosy detection coefficient, Brazil had a high incidence rate (19.36/100,000), and the North, Midwest and Northeast regions were the most affected by the disease. More importantly, Brazil and all its regions showed increasing temporal trends in the proportion of MB cases and also the proportion of patients who abandoned MDT treatment. To endorse this situation, there is the identification of spatial and spatiotemporal clusters of high risk of disease transmission in areas historically endemic in the country too [17]. Thus, this epidemiological scenario of leprosy in Brazil corroborates the serious difficulties that the country needs to overcome to achieve the disease control goals.

Since 1991, Brazil has been part of a group of countries that signed the WHO agreement that established a target to reduce and control leprosy cases [18]. From that landmark, public policies were adopted to improve the diagnosis of patients, the interest of patients to seek health services and the active search for HHC. These measures are, mainly, the promotion of campaigns throughout the national territory

and the treatment with MDT for all diagnosed cases [19]. As a result, there was a reduction in the detection of new annual cases in Brazil and its regions, as observed herein. Nevertheless, overall detection rates are still high, especially in the North and Midwest (classified as hyperendemic) and Northeast (classified as very high endemic) regions.

Corroborating our findings, two previous studies also showed a reduction in the average leprosy detection coefficient in Brazil and also in the three geographic regions with the highest detection coefficient rate of the disease [18, 20]. Despite the reported reductions, the authors also showed that the diagnosis rates remained above 20/100,000, reinforcing that, despite the advances achieved, the country and these regions are still classified as very high endemic or hyperendemic areas. In addition, Brazil is still the second country in relation to leprosy cases in the world and, therefore, health managers must adopt measures that strengthen disease control programs across the country [5].

For a better understanding of leprosy transmission dynamics, it is necessary to know the epidemiological factors associated with it [21]. Some studies have already demonstrated that sociodemographic features are linked to this process, such as geographic variations, gender and age [22,

23]. Regarding gender, leprosy can affect proportionally both men and women, but men are most patients with the MB form [3, 4]. Our national, population-based and 20-year time series study showed that men are significantly more affected by the disease in Brazil (54.81%; OR = 1.26; p -value <0.001). Other studies have already demonstrated the occurrence of MB cases and physical disabilities in men, which may be related to behavioural (such as late diagnosis), hormonal aspects and greater exposure to *M. leprae* through work and social activities [4, 7]. However, these aspects have not yet been well explored or fully clarified in the scientific literature.

As for the analysis by age groups, in children under 15 years old (7.34%) the coefficient decreased from 6.80 per 100,000 inhabitants (very high coefficient—5.00–9.99) to 1.93 (coefficient in the medium category—0.50–2.49) [10]. Despite the decrease, the rate is still worrying, and if we consider that 2020 was an atypical year for our results, due to the pandemic, the coefficient in this age group may be underestimated. Leprosy cases in this age group indicate an active transmission of the disease throughout the community, under-reporting of cases and late diagnosis of the disease [24]. The elderly had the highest detection coefficients and presented the highest risk of developing leprosy. Factors such as the long incubation period of *M. leprae*, lack of diagnosis and also the late diagnosis are related to the high number of elderly people with the disease in the country [25].

Regarding the clinical aspects of leprosy, the MB cases were the more prevalent than PB cases in this period ($n = 445.016$; 60.09%). Similar to our findings, previous studies had already reported the predominance of the MB form in Brazil [26, 27]. The authors justify that late diagnosis, mainly due to men's resistance to seek specialised clinical care, is probably the main factor associated with the high percentage of MB diagnoses. In addition, treatment abandonment, especially among men, is another main cause of the decrease in cured cases and, consequently, the increase in the proportion of MB cases [28]. It is important to note that in this study there was an increase in the proportion of patients who abandoned treatment, with a consequent drop in cured cases. This indicator is directly influenced by factors such as prolonged treatment, side effects of multidrug therapy and difficult geographical access to health centres [28].

The high frequency odds reported of treatment abandonment, death and the development of clinical complications, such as neurological disability and leprosy reaction, among MB patients, along with an increasing temporal trend in the proportion of MB cases, deserve attention. Notably, these findings reflect a worrying and insidious leprosy epidemiological scenario in Brazil, indicating fragility of the quality of health services and reflects social inequality. The high percentage of MB patients and those already diagnosed with physical disabilities and leprosy reactions corroborate the severity of the disease in the country, which is mainly associated with late diagnosis, lack of early treatment and/or treatment abandonment [10, 24, 29]. Furthermore,

MB patients are the main human sources of bacilli in the community, which maintains the disease transmission chain. Likewise, MB patients are also more likely to develop leprosy reactions and physical disabilities [18].

However, the increase in the proportion of household contacts examined and cured, as well as the decrease in the number of new patients with G2D observed in almost all regions, may be associated with improvements in the quality of public health services and surveillance measures of the Unified Health System (SUS), such as expansion of health education aimed at health teams, optimisation of epidemiological investigation for early diagnosis and follow-up of cases and HHC, guarantee of immediate treatment of diagnosed cases and prevention and treatment of disabilities [6, 10]. It is noteworthy that in Brazil, there is no active search for patients with leprosy, only HHC if someone in the family has been diagnosed with the disease. All reported cases are of patients who sought health services [10]. Nevertheless, the stable trend on G2D detection coefficient observed in the Midwest region cannot be ignored, because, despite the improvements pointed out, it is still far from ideal, indicating that there is still late diagnosis and failure to prevent the development of G2 physical disabilities [30], especially because this region presented the highest detection coefficient reported herein [31].

Another relevant point to be considered is the impact of the COVID-19 pandemic on the leprosy scenario in the country. Considering the spread of SARS-CoV-2 across the country, many clinics suspended or reduced specialised care for patients, there was also the allocation of health professionals to face COVID-19 and the suspension of several health programs and campaigns. Likewise, social distancing measures and the population fear of the pandemic affected the search for specialised clinical care [32]. In view of this, the atypical reduction in leprosy cases during the pandemic in this study was caused by the lack of patients seeking health services.

Other studies have demonstrated the impact of the pandemic on diagnoses and the risk that this may pose to infectious disease control programs such as tuberculosis [33] and hepatitis C [34]. Corroborating these findings, a study conducted by Paz and colleagues [8] showed a reduction of 11,357 (−41.4%) new cases of leprosy during 2020 in Brazil, considering the average rate of the prior 5 years (2015–2019), and also an increase in the proportion of MB cases (8.1%). This was a result of the reduction in the search for care by patients in specialised centres. The authors also speculated that this reduction in leprosy diagnoses will delay the opportune MDT treatment, increase the risk of intradomicile transmission and, at last, increase the number of cases in the next years.

Concerning the findings of leprosy cases spatial analysis in Brazil, concentric clusters comprising mainly municipalities in the Midwest and North regions were found in the four different analyses conducted in this study. This area is already described in the scientific literature as historically endemic for leprosy in Brazil, and concentrates the largest

number of municipalities considered hyperendemic [31]. Herein, almost all municipalities in this risk area had a detection coefficient greater than 40 cases/100,000 inhabitants. Furthermore, the occurrence of leprosy high-risk clusters in these municipalities reinforces the association between leprosy and social determinants of health. The geographic distribution of leprosy is uneven and the disease persists in regions with higher rates of poverty and malnutrition, showing a close relationship with precarious living conditions, low level of education, social inequality and also with migratory movements, ageing, population density, number of residents in the houses, distance between households and deforestation [35, 36].

However, we did not identify many high-risk clusters in the Northeast region, even though it has the third highest detection coefficient of the five regions and is the first with the worst socioeconomic indicators. This fact may be related to the reason that the region has few endemic municipalities for leprosy, but with very high coefficients, thus increasing the average coefficient in the region [35].

Lastly, this study has some limitations. Secondary data are vulnerable to biases resulting from misdiagnosis. The biggest problem with reporting errors is when health professionals do not fill in all the patients' clinical and socio-demographic information on the notification form. This can compromise the association analyses that take these variables into account, such as those in Tables 1 and 2 of this paper, and in parts the stratified temporal analyses stratified into sociodemographic variables in Tables 3 and 4, but it does not actually compromise the spatial analysis. All passive detection systems can harbour biases due to differential reporting, but we believe that these are important only with regards to the regional difference in trend discussed earlier, and the effect of the COVID-19 pandemic. Despite these limitations, the data evaluated here showed consistency and coherence with existing knowledge about leprosy, in addition to being highly representative, since they included all new cases reported over a wide period of time (20 years) in Brazil, a country of continental dimensions. Furthermore, studies that assess the quality of the information system on leprosy in Brazil mention that the degree of agreement between the number of registered cases and the medical records obtained is greater than 90%.

CONCLUSIONS

In light of the above, our findings demonstrate the impact and magnitude of leprosy as a serious public health concern in Brazil. Despite the decreasing trend of the leprosy detection coefficient, the country is still classified as highly endemic, exhibiting an increase in the proportion of MB cases and a decrease in the proportion of cured and treatment abandonment cases over the years. Data from spatial analyses showed that the disease has a heterogeneous distribution across the country, but with a predominance of high-

risk clusters in historically endemic areas (North, Midwest and Northeast regions). Lastly, to break the *M. leprae* transmission chain and reduce the number of new MB cases, leprosy reactions or physical disabilities, we strongly recommend that emergency measures should be implemented in these high-risk areas, to improve diagnosis and promptly treatment of patients and, therefore, get closer to achieving the WHO goal of disease control.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data sets analysed during the present study consisted of all leprosy confirmed cases in Brazil between 2001 and 2020. The data recorded in the Notifiable Diseases Information System, which supports the results of this study, are available on the website of the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS) '<https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/casos-de-hanseniose-desde-2001-sinan/>'. The data are available to anyone to access without the need for a request approval from any responsible agency. For the construction of spatial analysis maps, the cartographic base of Brazil was used, available at the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) website '<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-doterritorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html?edicao=27421&t=downloads>'.

REFERENCES

1. Silva Veloso D, Baima de Melo C, Bandeira L, de Sá T, Pereira dos Santos J, Ferreira do Nascimento E, et al. Perfil clínico epidemiológico da hanseníase: uma revisão integrativa epidemiological profile of leprosy: an integrative review perfil clínico epidemiológico de la hanseníasis. Una Revisión Integrativa Rev Eletrônica Acervo Saúde/Electron J Collect Heal. 2018;10(1):1429–37.
2. Cruz RC da S, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. An Bras Dermatol. 2017 Dec;92(6):761–73. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-0596-017000600761&lng=en&tng=en
3. Santos MB, de Oliveira DT, Cazzaniga RA, Varjão CS, dos Santos PL, Santos MLB, et al. Distinct roles of Th17 and Th1 cells in inflammatory responses associated with the presentation of paucibacillary leprosy and leprosy reactions. Scand J Immunol. 2017;86(1):40–9.
4. Oliveira DT, Bezerra MM, Almeida JAP, Duthie M, Reed S, de Jesus AR. Neurological disability in leprosy: incidence and gender association in Sergipe, Brazil. Geospat Health. 2012;6(3 SUPPL):125.
5. WHO. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. Wkly Epidemiol Rec. 2020;95(36):417–40.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Estratégia nacional para enfrentamento da hanseníase 2019–2022. 1st ed. Brasília, DF: Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis; 2021.
7. Duarte-Cunha M, Marcelo da Cunha G, Souza-Santos R. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we eliminating the disease? BMC Infect Dis. 2015;15(1):196.
8. Paz WS, Souza M d R, Tavares D d S, Ribeiro de Jesus A, Dantas dos Santos A, do Carmo RF, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on

- the diagnosis of leprosy in Brazil: an ecological and population-based study. *Lancet Reg Heal Am*. 2022;9(100181):1–10.
9. IBGE. Instituto brasileiro de geografia e estatística [Internet]. 2022. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. p. 58.
 11. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(3):565–76. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565>
 12. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joint-point regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000 Feb 15;19(3):335–51. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000215\)19:3<3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z)
 13. Catelan D, Lagazio C, Biggeri A. A hierarchical Bayesian approach to multiple testing in disease mapping. *Biom J*. 2010 Dec;52(6):784–97. <https://doi.org/10.1002/bimj.200900209>
 14. Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal*. 1995;27(2):93–115.
 15. New CY. Approaches for calculating Moran's index of spatial autocorrelation. *PLoS One*. 2013 Jul 12;8(7):e68336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068336>
 16. Kulldorff M. Theory and methods a spatial scan statistic. *Commun Stat*. 1997;26(6):1481–96.
 17. Martins-Melo FR, Assunção-Ramos AV, Ramos AN, Alencar CH, Montenegro RM, 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. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv069>
 18. de Souza CDF, Santos FGB, Leal TC, de Paiva JPS. Trend of leprosy detection rate in Brazil, 1990 to 2016. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):603–7.
 19. Oliveira MBB d, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. *An Bras Dermatol*. 2016 Apr;91(2):196–203. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000200196&lng=en&tlng=en
 20. Rodrigues RN, Leano HA d M, Bueno I d C, Araújo KM d FA, Lana FCF. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001–2015. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(3):1–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672020000300159&tlng=en
 21. Santos SD, Penna GO, Costa M d CN, Natividade MS, Teixeira MG. Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban Centre in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(6):359–64.
 22. Kapata N, Chanda-Kapata P, Grobusch MP, O'Grady J, Bates M, Mwaba P, et al. Leprosy trends in Zambia 1991–2009. *Trop Med Int Heal*. 2012;17(10):1289–93.
 23. Damasceno DM, Silva da Paz W, Freire D, de Souza C, Dantas dos Santos A, Bezerra-Santos M. High-risk transmission clusters of leprosy in an endemic area in the Northeastern Brazil: a retrospective spatiotemporal modelling (2001–2019). *Trop Med Int Heal*. 2021;26(11):1438–45. <https://doi.org/10.1111/tmi.13657>
 24. Henry M, GalAn N, Teasdale K, Prado R, Amar H, Rays MS, et al. Factors contributing to the delay in diagnosis and continued transmission of leprosy in Brazil—an explorative, quantitative, questionnaire based study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Mar 15;10(3):e0004542. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004542>
 25. Shumet T, Demissie M, Bekele Y. Prevalence of disability and associated factors among registered leprosy patients in all Africa Tb and leprosy rehabilitation and training Centre (ALERT). *Ethiop J Health Sci*. 2015 Oct 2;25(4):313. Available from:–20. <http://www.ajol.info/index.php/ejhs/article/view/122942>
 26. Souza CDF d, Luna CF, Magalhães M d AFM. Spatial modeling of leprosy in the state of Bahia and its social determinants: a study of health inequities. *An Bras Dermatol*. 2019 May 9;94(2):182–91. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962019000200182&lng=en&tlng=en
 27. Santos MB, Santos AD d, Barreto AS, Souza M d R, Goes MA d O, Barreto Alves JA, et al. Clinical and epidemiological indicators and spatial analysis of leprosy cases in patients under 15 years old in an endemic area of Northeast Brazil: an ecological and time series study. *BMJ Open*. 2019 Jul 2;9(7):e023420. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023420>
 28. Gouvêa AR d, Martins JM, Posclan C, Dias TAA, Pinto Neto JM, Rondina GP d F, et al. Interrupção e abandono no tratamento da hanseníase. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(4):10591–603. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/15141/12491>
 29. Anchieta JDJS, da Costa LMM, Campos LC, Vieira MDR, Mota OS, Morais Neto OL, et al. Trend analysis of leprosy indicators in a hyper-endemic Brazilian state, 2001–2015. *Rev Saude Publica*. 2019 Aug 9;53(61):1–15. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/160876>
 30. Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001–2012. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–10.
 31. Freitas LRS d, Duarte EC, Garcia LP. Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001–2003 e 2010–2012. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 Dec;20(4):702–13. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000400702&lng=pt&tlng=pt
 32. Kubo HKL, Campiolo EL, Ochikubo GT, Batista G. Impacto da pandemia do COVID19 no Serviço de Saúde: uma revisão de literatura. *Interam J Med Heal*. 2020 Jul;26(3):e202003046. Available from: <https://iajmh.emnuvens.com.br/iajmh/article/view/140>
 33. Souza MR, da Paz WS, Sales VB d S, Jesus GFH d, Tavares D d S, Lima SVMa, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of tuberculosis in Brazil: is the WHO end TB strategy at risk? *Front Pharmacol*. 2022 Jun 29;13:2420. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.891711/full>
 34. Carmo RF, de Souza CDF. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis C diagnosis in Brazil: is the global hepatitis C elimination strategy at risk? *J Hepatol*. 2021;76:470–488.
 35. Kerr-Pontes LR, 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 Aug 1;35(4):994–1000. Available from: <http://academic.oup.com/ije/article/35/4/994/686378/Socioeconomic-environmental-and-behavioural-risk>
 36. Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DDOQ. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(4):439–49.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Paz WS, Ramos RES, Bezerra LP, Matos DF, Tavares DS, Souza CDF, et al. Temporal trend, high-risk spatial and spatiotemporal clustering of leprosy indicators in Brazil: A 20-year ecological and population-based study. *Trop Med Int Health*. 2023. <https://doi.org/10.1111/tmi.13901>

Apêndice B – Artigo submetido em periódico científico classificado como Qualis A1



CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY
THE EDUCATIONAL JOURNAL OF THE BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS

**Temporal trends and identification of risk areas of the
global burden of leprosy in Brazil: an ecological study from
2001 to 2021**

Journal:	<i>Clinical and Experimental Dermatology</i>
Manuscript ID	CED-2025-0120
Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	17-Jan-2025
Complete List of Authors:	da Paz, Wandklebson; Universidade Federal de Pernambuco dos Reis, Erica; Universidade Federal de Sergipe Bezerra-Santos, Marcio; Universidade Federal de Alagoas Ximenes, Ricardo; Universidade Federal de Pernambuco; UPE
Keywords:	Epidemiology

SCHOLARONE™
Manuscripts

Abbreviated Abstract:

This study aimed to estimate the burden of leprosy in Brazil from 2001 to 2021, using Disability-Adjusted Life Years. Temporal trends and spatial patterns were analyzed using regression models and Moran's indices.

While the overall burden of the disease decreased, the North, Northeast, and Central-West regions had higher DALY values by the end of the third period compared to the South and Southeast in the first period. The disease burden significantly impacted older age groups and men. The spatial distribution was not random, with significant clustering of high-risk municipalities in poorer regions.

Despite the reduction, leprosy burden remains high, especially in poorer regions. Strengthening surveillance and improving access to early diagnosis are essential to reduce the impact.

Conflicts of interest:

CUST_NEW_CONFLICT_OF_INTEREST_-_DETAILS :No data available.

Data availability:

The analyzed datasets related to leprosy and which support the results of this study are registered in the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) and the Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) and are available on the website of the Departamento de Informática do Sistema Nacional de Saúde (DATASUS).

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>

<https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>. Data related to GBD is also available for anyone can access it without the need to request any responsible body.

<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. To construct the spatial analysis maps, the cartographic base of Brazil was used, available in the electronic database of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). <https://www.ibge.gov.br/>.

Ethics Approval:***Ethics Confirmation:***

CUST_ETHICS_APPROVAL_CONFIRMATION :No data available.

Funding:

FUNDREF :No data available.

Temporal trends and identification of risk areas related to the burden of leprosy in Brazil: an ecological study from 2001 to 2021

Wandklebson Silva da Paz^{1*}, Erica Santos dos Reis², Márcio Bezerra-Santos^{2,3}, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes^{4,5}

1. Tropical Medicine Graduate Program, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.
2. Health Science Graduate Program, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.
3. Medical and Nursing Science Complex, Federal University of Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brasil
4. Department of Tropical Medicine, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.
5. Department of Internal Medicine, State University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

Corresponding author: Wandklebson Silva da Paz. E-mail: wandklebson.paz@gmail.com

Funding Source Declaration

The authors declare that no specific funding was received from public, commercial, or not-for-profit funding agencies for the conduct of this study.

Conflict of Interest Declaration

We declare that there are no conflicts of interest regarding the authorship or publication of this article.

Word count: 4205

Figure count: 4

Table count: 2

What is already known about this topic?

- Leprosy in Brazil disproportionately affects less developed regions, such as the North and Northeast, where the disease is endemic. Despite control efforts, the country still exhibits high morbidity and mortality rates associated with the disease.
- Previous studies have utilized Disability-Adjusted Life Years (DALY) to measure the burden of leprosy, revealing regional disparities and underscoring the need for detailed analyses to formulate more effective control strategies.

What does this study add?

- This study demonstrates a significant reduction in the leprosy burden over two decades but highlights that the North, Northeast, and Midwest regions still exhibit concerning rates.
- It was identified that the disease burden is higher among men and older age groups, with the largest contribution to DALY coming from Years of Life Lost (YLL), emphasizing the importance of mortality in the overall leprosy burden.

ABSTRACT

Background: Leprosy is a neglected chronic disease that can cause physical disabilities if left untreated. Despite ongoing efforts, Brazil continues to face a high burden of the disease.

Objective: This study aimed to estimate the burden of leprosy and evaluate its temporal and spatial patterns in Brazilian municipalities, from 2001 to 2021.

Methods: We estimated the burden of leprosy in Brazil using Disability-Adjusted Life Years (DALY). Temporal trend analyses were performed using the joinpoint regression model. For spatial analysis we used the Global Moran and the Local Univariate Moran Indexes.

Results: Although the overall burden of leprosy decreased over the two decades, the North, Northeast, and Central-West regions exhibited, by the end of the third period, higher values compared to the South and Southeast regions in the first period. Additionally, the disease burden had a significant impact on older age groups and men. The country did not exhibit random spatial distribution, as there was a substantial clustering of high-risk municipalities, particularly in the North, Central-West, and Northeast regions. Interestingly, the primary factor contributing to the DALY of leprosy was YLL (Years of Life Lost), which resulted in a high burden rate, potentially indicating a significant number of deaths from leprosy.

Conclusions: Leprosy burden is still important in Brazil, particularly in poorer regions. Strengthening surveillance and improving access to early diagnosis are essential to mitigate the burden of leprosy, but interventions need to be adapted to the specific situations and needs of different areas.

KEYWORDS: Leprosy Burden, Prevalence, Mortality, Disability-Adjusted Life-Years.

1 INTRODUCTION

Leprosy is an ancient infectious disease caused by the bacillus *Mycobacterium leprae* and is also part of the group of neglected tropical diseases (NTDs). The illness affects people of any sex or age group, presents a slow and progressive evolution and, if left untreated, can cause deformities and physical disabilities, often irreversible, involving the skin and peripheral nerves¹. Remarkable, it mainly affects people from lower socioeconomic classes and in a greater state of social vulnerability, due to multiple exposure, low level of education, nutritional status, and housing conditions².

Around 210,000 new cases of the disease were reported worldwide in 2021, of which 18,318 were in Brazil (more than 90% of the total in the Americas)³. Of the total number of new cases diagnosed in the country, 4,723 presented Grade Physical Disability 1 (GPD1), 1,767 presented Grade 2 (GPD2) with visible deformities, assessed at diagnosis, and 183 deaths occurred in the country for the same year⁴. Additionally, Brazil has not achieved the goal of eliminating leprosy as a public health problem (defined as a prevalence of less than 1 case per 10,000 inhabitants). As a result, Brazil is classified as a country with a high burden of the disease, ranking second in the list of countries with the highest number of cases, behind only India².

The burden of a disease is the result of the human and economic costs caused by it and, in addition to indicators of morbidity and mortality, reflects the relative importance of the disease and disability for the entire population⁵. An existing unit of measurement that combines these two components to quantify this impact is the DALY (Disability Adjusted Life Years). This measure takes into account the years of life lost due to premature death (YLL) and the years lived with disability (YLD) and seeks to simultaneously measure the impact of morbidity and mortality and health problems that affect the quality of life of individuals⁶.

Notably, although the leprosy burden in Brazil has been quantified at the national level, clear disparities are observed between its regions⁷. The 2019 Global Burden of Disease (GBD) estimated a total of almost 29,000 years of life lost due to premature death or disability related to leprosy (DALYs) in Brazil in 2019, with the Central-West, North and Northeast regions being the most affected⁸.

1
2
3 Regardless of the availability of raw GBD data, detailed regional, state, and even municipal
4 analyses are required as they can help design more effective strategies to control the disease. In
5 addition, there are no YLL data, nor even general municipal leprosy data in the GBD to allow
6 such analyses ⁷. Also importantly, measuring levels, temporal trends, and spatial analyses of
7 the leprosy burden can help health authorities plan interventions, monitor processes and assess
8 the impact and effectiveness of disease control measures adopted ⁵. Considering all this, we
9 aimed herein to estimate the leprosy burden and to assess its temporal and spatial patterns in
10 Brazil between 2001 and 2021.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Study design

An ecological study considering all prevalent cases and deaths related to leprosy in Brazil was conducted. Herein, we calculated disease burden rates from 2001 to 2021 and assessed their temporal trends and spatial distribution. The units of spatial analysis were all 5,570 municipalities in Brazil.

2.2 Study Area

Brazil is the largest country in Latin America and the fifth largest in the world in territorial extension, with 8,515,759 km² (equivalent to 47% of the South American territory). The country has a population of approximately 216 million inhabitants according to the intercensal estimate of the Brazilian Institute of Geography and Statistics in 2022. It is politically and administratively divided into 27 federative units (UF) (26 states and a Federal District) and 5,570 municipalities. For political and operational purposes, the states are grouped into five regions (North, Northeast, Southeast, South and Central-West) with distinct geographic, economic and cultural characteristics ⁹.

2.3 Leprosy burden indicators

The estimation of the leprosy burden was conducted through the calculation of disability-adjusted life years, which comprises the sum of years of life lost due to premature death and years lived with disability ⁷.

Years of Life Lost (YLL) reflects the impact of premature deaths within the population and is calculated by multiplying the number of leprosy-related deaths, categorized by age group and sex, by the standard life expectancy for the Brazilian population at the age of death within each age and sex group. For life expectancy estimation, the GBD 2019 life table was used, which applies a life expectancy of 72.3 years for men and 79.4 years for women ⁶.

Years Lived with Disability (YLD) represents the health loss within a population due to years lived with a particular disease or disability and is expressed as the product of the number of prevalent leprosy cases by the disability weight assigned to this condition. These weights were derived from the GBD 2019, which assigned values of 0.011 for "disability grade 1 due to leprosy" and 0.067 for "disability grade 2 due to leprosy." ⁷. Since no general weight is available

1
2
3 to categorize leprosy broadly or to account for Grade 0 physical disability (GPD0), the
4 arithmetic mean of the weights was applied to categorize leprosy under both GPD1 and GPD2
5 simultaneously. Thereby, only prevalent cases classified as grade 1 and grade 2 were included
6 in this estimation. All leprosy burden estimates were calculated per 100,000 inhabitants.
7
8
9

10 11 12 **2.4 Data source**

13 The data on leprosy-related cases and deaths were provided by the Health Surveillance
14 Secretariat of the Ministry of Health (SVS/MS) through the databases of the Notifiable Diseases
15 Information System (SINAN) and the Mortality Information System (SIM). The underlying
16 causes of death corresponding to category A30 (leprosy) and B92 (sequelae of leprosy) in the
17 Tenth Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health
18 Problems (ICD-10) were selected. These data are publicly available and can be accessed
19 through the website of the Department of Informatics of the Unified Health System
20 (DATASUS).
21
22
23
24
25
26
27
28

29 The population data for the period from 2001 to 2021 were obtained from the Brazilian Institute
30 of Geography and Statistics (IBGE), based on data from the 2010 national population census
31 and official estimates for the intercensal years (2001 to 2009; 2011 to 2021). The digital
32 cartographic boundaries, in shapefile format, were obtained from the Geographic Projection
33 System latitude/longitude (Geodetic Reference System, SIRGAS 2000) on the IBGE website.
34
35
36
37
38

39 40 **2.5 Data Processing and Analysis**

41 42 *2.5.1 Characteristics of the Population*

43 Descriptive analyses of YLL, YLD, and DALY rates were conducted. Seven age groups were
44 standardized for this purpose: <15 years, 15-29 years, 30-39 years, 40-49 years, 50-59 years,
45 60-69 years, and ≥ 70 years, for each sex. Subsequently, the leprosy burden rates were
46 categorized by year and to sex according to disability grade, as well as by age groups comparing
47 three different periods of time. Additionally, simple linear regression was performed to assess
48 the correlation between disease burden indicators and the studied age groups. Slope coefficients
49 (β) were calculated along with their respective 95% confidence intervals (CI), using GraphPad
50 Prism 8.0 software. Statistical significance was assessed based on 95% CI. Data were plotted
51 in graphs.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

2.5.2 Temporal trend analysis

For the temporal analysis, leprosy burden rates categorized by sex, age group, Brazil and region of residence were used. For this aim, the joinpoint regression model was used through the Joinpoint Regression Program (version 4.9.0.0). This method allows the verification of changes in the indicator's trend over time by adjusting data from the smallest possible number of joinpoints (zero, which indicates a line without inflexion points) and tests whether the inclusion of more joinpoints is statistically significant.

The Monte Carlo permutation test was used to select the optimal temporal segment for each model, applying 9,999 permutations. The model considered most appropriate was the one that presented the highest coefficient of determination of the residuals (R^2). Subsequently, the Annual Percent Change (APC) and its respective 95% confidence interval (CI) were calculated for each segment, aiming to describe and quantify the trend, as well as assess its statistical significance^{10,11}. Trends were considered statistically significant when the APC had a p-value <0.05 and its 95% CI did not include zero. Thus, time series may present an increasing (APC+ and p-value <0.05), decreasing (APC- and p-value <0.05) or stable (p-value >0.05) trend and even different trends in sequential sections¹¹.

2.5.3 Spatial analysis and data distribution

Initially, maps representing disease burden rates (YLL, YLD and DALY) caused by leprosy in Brazilian municipalities were constructed, illustrating the spatial distribution of the crude rates of these indicators.

For spatial analysis, the Global Moran Index (I) was calculated, which verifies the existence of spatial autocorrelation and the presence of spatial patterns of some indicators. This analysis estimates the correlation of a variable with itself in space oscillating from -1 to +1: values close to zero indicate spatial randomness; positive values mean positive spatial autocorrelation; and negative values a negative autocorrelation¹². Results with positive autocorrelation and p-value <0.05 suggest the existence of local spatial structures with greater risk of occurrence of a specific indicator.

Once the spatial autocorrelation was identified, the Local Univariate Moran Index (or Local Indicators of Spatial Association - LISA) was also calculated. It determines the existence of spatial dependence patterns and risk according to: Q1 (high/high) and Q2 (low/low), which

1
2
3 indicate municipalities with similar values among their neighbors; and Q3 (high/low) and Q4
4 (low/high) that point municipalities with different values between neighbors and no spatial
5 association. Likewise, Q1 and Q2 categories are known to represent areas of agreement and Q3
6 and Q4 transition areas¹³. Statistical analysis was performed using TerraView software (version
7 4.2.2) and considered statistically significant when $p\text{-value} < 0.05$. Maps were prepared using
8 QGIS software (version 3.16). All maps were built in three time periods (P1: 2001 to 2007; P2:
9 2008 to 2014 and P3: 2015 to 2021).
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

3 RESULTS

In Brazil, approximately 141,751 years of life lost, 9,856 years lived with disability and 151,607 disability-adjusted life years related to leprosy GPD1 and GPD 2 were estimated in the general population, during 2001 and 2021. When considering the annual rates of burden per 100,000 inhabitants in the different GPD, we observed that men had higher rates in relation to women in all levels of disability. In addition, the burden rates were higher in the initial years of the time frame, peaking in 2003 for men (**Figures 1A, 1C and 1E**) and 2001 for women (**Figures 1B, 1D and 1F**).

Considering the leprosy burden rates per 100,000 inhabitants by age group for disability grades 1 and 2 (**Figure 2**), it was observed that YLL values (**Figure 2A**) progressively increase with ages, with the highest rates in P1, followed by P2 and P3. **Figure 2B**, which illustrates YLD, shows a similar pattern, although the values are lower compared to YLL. **Figure 2C**, which combines both indicators to calculate DALY, reflects a higher disease burden in P1 across all age groups, particularly between 60 and 69 years. Finally, for all three indicators, there was a decrease across all age groups in the most recent period.

Subsequently, we assessed the temporal trend of leprosy-related burden rates in Brazil by sex and according to the GPD. As no inflexion points were detected the results are presented for the whole period. We observed a decreasing trend in the burden rates in all disability categories, in the population of men and women. When we analyzed the APC of YLL and DALY by sex, we noticed that there was a greater decrease in these rates for women compared to men. Also, the decreases in YLD rates for each sex was similar in the different physical disability grades (**Table 1**).

Regarding the time trend of leprosy-related burden rates in Brazil and its regions (**Table 2**), most of them depicted a decreasing trend in the three burden indicators. Interestingly, the North region, which presented the highest rates at the end of the period, presented a decreasing trend in all three categories. The Northeast region showed stable trends for YLL and DALY. The Central-West region, that presented the highest rates at the beginning of the period for YLL and DALY, showed decreasing trends for these two categories, but it was stable for YLD. More importantly, for the North, Northeast and Central-West regions the burden values at the end of

1
2
3 the period were still higher than those from the South and Southeast at the beginning of the
4 period.
5
6
7

8 The spatial distribution of the estimated YLL, YLD, and DALY rates per 100,000 inhabitants
9 in Brazilian municipalities between 2001 and 2021 are presented in **Figure 3**. The highest YLL
10 and DALY rates were heterogeneously distributed in the North, Northeast, and Central-West
11 regions ($>2.0/100,000$ inhabitants). Nevertheless, when observing the YLD rates, it was
12 possible to perceive a central cluster between the North and Central-West regions. Additionally,
13 we observed a reduction in the number of municipalities that presented high rates as the periods
14 analyzed in this study progressed.
15
16
17
18
19
20

21 Lastly, the results of the spatial autocorrelation of leprosy burden rates confirmed the risk areas
22 presented in the spatial distribution maps and showed a positive and significant spatial
23 correlation in all assessed periods (for the YLL, DALY and YLD rates; $I >0.0$ and p -value
24 <0.01 ; **Figure 4**). There was a predominance of high-risk clusters for the YLD rates (high/high)
25 covering large areas of the North and Central-West regions in the three periods evaluated. For
26 the YLL and DALY rates, we observed a change in the pattern of occurrence of risk clusters
27 over the years. Interestingly, in P1, the clusters were concentrated mainly in the North and
28 Central-West regions, but in P2 and P3 the clusters advanced to the Northeast region.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4 DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first comprehensive assessment of the leprosy burden in all Brazilian municipalities, in a historical series spanning two decades. The main findings herein were related to the temporal changes in leprosy burden rates between 2001 and 2021 and the broad area at risk of the disease in the country. More importantly, the burden rates showed a significant reduction over the years of the study period. However, the North, Northeast, and Central-West regions presented, at the end of the period, burden values that were even higher than those of the South and Southeast in the first period considered. Furthermore, the country presented a large cluster of high-risk municipalities covering mainly the North, Central-West, and Northeast regions, which are historically endemic areas for leprosy in Brazil.

According to the GBD, in 2021, Brazil reported the highest DALY rate per 100,000 inhabitants related to leprosy worldwide (DALY = 1.55)⁸. Regarding YLD, Brazil presented the same rate as DALY, given the absence of YLL data, as leprosy-related mortality is considered rare or nonexistent according to the GBD. In this study, the DALY rate in 2021 was 2.89 per 100,000 inhabitants. This difference is attributed to the inclusion of YLL rates in the DALY calculation, which is notable, since leprosy's DALY is primarily driven by YLD due to the prolonged course of the disease and its low mortality rate¹⁴.

However, according to WHO data, the leprosy burden in Brazil showed a substantial difference, with a DALY rate of 3.49, YLD of 1.52, and YLL of 1.95¹⁵. This indicates that disregarding leprosy-related mortality as a contributor to the disease burden, as done by the GBD^{14,16}, may lead to underestimation, as indeed occurred. Leprosy ranks among the five neglected tropical diseases (NTDs) with the highest mortality rates in Brazil¹⁷. Additionally, according to the available data from the World Health Organization, Brazil had the highest YLL rate for leprosy among all countries with available information in 2021¹⁵, similar to the value found in this study (2.71 per 100,000 inhabitants), though slightly lower. This does not necessarily indicate high lethality of the disease but underscores the importance of including mortality in the calculation of DALY for leprosy in the GBD.

1
2
3 In Brazil, leprosy is responsible for a considerable number of deaths ¹⁸, although many of these
4 are not directly attributed to *Mycobacterium leprae*. These deaths often result from secondary
5 complications such as severe infections, organ failures, and pre-existing comorbidities,
6 associated with late diagnosis and inadequate management of the disease ^{16,19}. Furthermore,
7 deaths classified as "sequelae of leprosy" often point to operational failures in the diagnosis,
8 treatment, and follow-up of the disease ^{18,20}. These failures reflect deficiencies in the
9 comprehensive care provided by the Unified Health System (SUS), particularly after the
10 completion of multi-drug therapy (MDT), due to limitations in access to both primary and
11 specialized healthcare. This can lead to physical disabilities and deformities, often exacerbated
12 by reactional episodes and side effects of MDT, significantly increasing the severity of the
13 clinical condition and, consequently, raising the risk of death and the associated burden
14 evidenced in this study ^{20,21}. An example of this is the recognition of sepsis as the leading cause
15 of death associated with leprosy, alongside other associated causes such as drug side effects,
16 toxic liver disease, lower limb ulcers, and renal failure ^{18,22}.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29 Additionally, the mortality burden related to leprosy is masked by issues in death registration,
30 particularly due to the high proportion of causes classified as poorly defined in Brazil ²⁰.
31 Leprosy complications, such as severe infections or chronic inflammatory conditions, are often
32 not recognized or recorded as secondary or contributing causes of death. This underestimates
33 the true impact of leprosy on mortality ²². Furthermore, in more vulnerable regions, where
34 access to quality diagnostics is limited, the underreporting of deaths related to leprosy is even
35 more severe. This combination of inaccuracies in death certificates and barriers to diagnosis
36 exacerbates the underreporting of deaths associated with the disease ²³.

37
38
39
40
41
42
43
44
45 In Brazil, the data available in the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)
46 is considered more reliable than that provided by the Global Burden of Disease (GBD) as, being
47 updated in real-time, it reflects more accurate and up-to-date information on leprosy cases in
48 the country ⁴. Although the GBD uses SINAN as a data source, it applies estimates and
49 adjustments that may introduce distortions, as it combines information from other sources ⁷. As
50 a consequence, the GBD estimates showed a substantial difference in the number of cases
51 recorded between 2010 and 2019, with a variation of 9,500 to 17,500 more cases than the data
52 available in SINAN ²⁴. Furthermore, the higher prevalence and incidence of leprosy in Brazil,
53 according to the GBD, may also be due to data tabulation errors, changes in health information
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 systems, or the absence of complete morbidity records in the official system ²⁵, which can lead
4 to inaccurate estimates of the disease burden.
5
6
7

8 In this study, the YLD burden estimates were significantly lower compared to the GBD data,
9 again reflecting the variation in the number of cases used for the estimates ⁴. In addition to the
10 points raised, it may also be explained, to some extent, by different approaches used for the
11 calculations. There are various ways to estimate the disease burden, depending on the available
12 data and the methodologies employed ⁷. Still, another contributing factor could be the "hidden
13 prevalence," which refers to underreporting of cases, exacerbated by the COVID-19 pandemic,
14 during which there was a significant reduction in access to healthcare services and the diagnosis
15 of new cases. Delays in updating information systems, on both sides, compounded by the
16 healthcare system's overload, hindered proper data collection and updates ²⁶.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 This study highlights that the leprosy burden in Brazil is among the highest compared to other
27 countries, resulting from a multifactorial combination of the aforementioned aspects. Beyond
28 the discussed factors, social inequality is another barrier to leprosy control and prevention, as
29 the disease is often associated with unhealthy living conditions, low levels of education, and
30 income ²⁷. Moreover, factors such as the lack of healthcare professional training, social stigma,
31 prejudice, and self-medication perpetuate the high prevalence of advanced forms of the disease,
32 physical disabilities, and clinical worsening ²⁸.
33
34
35
36
37
38
39

40 The lower leprosy burden rates and the higher percentage of reduction among women,
41 compared to men, can be attributed to biological differences (more efficient immune response
42 in women and hormonal factors), social factors (occupations in vulnerable environments and
43 self-medication), and disparities in health-seeking behaviors and access to healthcare services,
44 which affect both groups differently. Sociocultural norms and health campaigns targeting
45 women may also contribute to earlier and more effective disease detection in this group ^{29,30}.
46
47
48
49
50

51 The higher leprosy burden rates in the older age groups in Brazil were not unexpected, as the
52 disease generally shows greater prevalence in these age groups. In elderly individuals, the
53 presence of chronic comorbidities, combined with reduced treatment efficacy and
54 immunosenescence, contributes to increased vulnerability to infections, heightens the risk of
55 leprosy-related complications, and raises mortality rates. Additionally, the long incubation
56
57
58
59
60

1
2
3 period of *Mycobacterium leprae* contributes to the accumulation of cases in this population
4 over time ^{31,32}.

5
6
7
8 The reduction in the burden related to leprosy over time in this study follows the observed
9 pattern of decline in morbidity and mortality indicators related to the disease in Brazil ³³. This
10 decline is due to efforts by leprosy control programs, expansion of public health, and
11 improvements in socioeconomic conditions, contributing to the decline in hidden prevalence in
12 endemic areas in recent years ^{34,35}. Despite the reduction in leprosy burden rates in almost all
13 sociodemographic variables assessed over the years, the Northeast region showed stability in
14 YLL and DALY rates. Likewise, the Central-West region also showed stability for the YLD
15 rate. Collectively, these findings demonstrates the persistence of the disease in these endemic
16 regions and that improvements in health services are required to optimize early diagnosis of the
17 disease, especially among more vulnerable socioeconomic groups ^{36,37}.

18
19
20
21
22
23
24
25
26
27 Herein, the spatial distribution of YLD rates was concentrated in municipalities in the North
28 and Central-West regions of the country. Several explanations have already been raised that
29 may justify these findings, including factors related to social vulnerability that permeate these
30 geographic areas and the quality and efficiency of health services being different between
31 Brazilian regions. ³⁸. More importantly, these are regions that have been historically endemic
32 for leprosy in Brazil and include the largest number of hyperendemic municipalities. This high
33 endemicity is explained by social and historical factors associated with colonization, migration
34 and the maintenance of social inequalities ³⁸. Thereby, these factors together may be reasons
35 that justify the clusters of risk in more recent periods in this study.

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45 In addition, the spatial distribution of YLL rates was heterogeneous in this study. This is
46 explained by the fact that the distribution of leprosy mortality in Brazil is the result of a complex
47 interaction of socioeconomic, demographic, environmental, and public health factors located
48 mainly in the Central-West, North, and Northeast regions ³⁹. Among the Brazilian states, Mato
49 Grosso and Tocantins presented the highest burden rates from the beginning to the end of the
50 period in this study, respectively, which is why Moran's analysis revealed the greatest risk area
51 in these states for YLD. Considering this, we highlight that these areas should be priorities for
52 disease control in Brazil.

53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 In fact, the geographic distribution of the leprosy burden is uneven and corroborates the
4 distribution of its detection rate ⁴⁰ and mortality rate ¹⁸. The disease persists in regions with
5 higher rates of poverty and malnutrition, showing a close relationship with precarious living
6 conditions, low education levels, social inequality and also with migratory movements ^{41,42}.
7
8 Therefore, mapping with a higher leprosy burden areas allows the identification of priority
9 municipalities, which can serve as scientific support for the organization and planning of actions
10 to improve health care and disease control.
11
12
13
14
15
16

17 Finally, it is important to point out that this study has some limitations regarding the coverage
18 and quality of the databases used. We conducted an ecological analysis of secondary data
19 obtained from DATASUS and therefore cannot exclude the possibility that leprosy-related
20 cases and deaths are below or even above those reported in Brazil. With an even greater impact
21 on our study, the use of two different databases to calculate the leprosy burden rates could
22 potentially limit the accuracy of the epidemiological analyses if the available data were not
23 fully representative. However, the incorporation of the database of the entire population base
24 in a 21-year historical series with an ecological approach, combined with the need for studies
25 on the burden of the disease in the country, justifies its use. In addition, SIM and SINAN are
26 the standardized databases in Brazil for tabulating all causes of death and cases of compulsory
27 notification in Brazil, such as leprosy.
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 **5 CONCLUSION**

38
39
40
41 Taken together, the findings of this study show that there has been a reduction in the burden of
42 leprosy over the years in Brazil. Nonetheless, as the age group advances, the burden of the
43 disease also increases, especially in men. The highest values of the burden of leprosy were
44 observed in the North, Central-West, and Northeast regions. Our findings highlight the need for
45 constant evaluation of measures for early diagnosis, prevention and control of the disease,
46 adapting to the specific situations and needs of different areas. Besides, our analyses contribute
47 to current health policies and can help reduce the burden and control the disease in Brazil. We
48 suggest that further studies be carried out focusing on the association of the leprosy burden with
49 the organization and performance of health services, as well as with social vulnerability
50 indicators to subsidize a more comprehensive approach to face this problem, acting on all is
51 determinants.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to express our sincere gratitude to CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) for their support and the valuable opportunity for academic development provided during the course of this study

DATA AVAILABILITY

The analyzed datasets related to leprosy and which support the results of this study are registered in the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) and the Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) and are available on the website of the Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def> <https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/>. Data related to GBD is also available for anyone can access it without the need to request any responsible body. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. To construct the spatial analysis maps, the cartographic base of Brazil was used, available in the electronic database of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). <https://www.ibge.gov.br/>.

REFERENCES

1. Velôso DS, Melo CB de, Sá TLB de, Santos JP dos, Nascimento EF do, Costa FAC. Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2018;**10**(1):1429–37. Available from: <http://acervosaud.dominiotemporario.com/doc/REAS146.pdf>
2. WHO. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Wkly Epidemiol Rec*. 2020;**95**(36):417–440.
3. WHO. World Health Organization. The Global Health Observatory - Leprosy (Hansen's disease). 2023. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/leprosy-hansens-disease>
4. DATASUS. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos de Hanseníase - Desde 2001 (SINAN) [Internet]. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2023. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/casos-de-hanseniaese-desde-2001-sinan/>
5. IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde [Internet]. 2010. p. 1–29. Available from: https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/GBD_GeneratingEvidence/IHME_GBD_GeneratingEvidence_FullReport_PORTUGUESE.pdf
6. Wang H, Abbas KM, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;**396**(10258):1160–203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309776>
7. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;**396**(10258):1204–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>
8. IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD results [Internet]. University of Washington. 2023. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
9. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2022. Available from:

- 1
2
3 <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>
4
5 10. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression
6 with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;**19**(3):335–51. Available from:
7 [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3%3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z)
8 [0258\(20000215\)19:3%3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3%3C335::AID-SIM336%3E3.0.CO;2-Z)
9
10
11 11. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos
12 epidemiológicos. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;**24**(3):565–76. Available from:
13 [http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565)
14 [49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565)
15
16
17 12. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geogr Anal*. 1995;**27**(2):93–
18 115.
19
20
21 13. Chen Y. New Approaches for Calculating Moran’s Index of Spatial Autocorrelation.
22 Schumann GJP, editor. *PLoS One*. 2013;**8**(7):e68336. Available from:
23 <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068336>
24
25
26 14. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional,
27 and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and
28 territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study
29 2017. *Lancet*. 2018;**392**(10159):1736–88. Available from:
30 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322037>
31
32
33 15. WHO. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of DALYs.
34 2024. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys)
35 [health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys)
36
37
38 16. Tiwari A, Richardus JH. Investment case concepts in leprosy elimination: A systematic
39 review. *Lepr Rev*. 2016;**87**(1):2–22. Available from:
40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255054>
41
42
43 17. Martins-Melo FR, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality from neglected
44 tropical diseases in Brazil, 2000–2011. *Bull World Health Organ*. 2016;**94**(2):103–10.
45 Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/94/2/15-152363.pdf>
46
47
48 18. Martins-Melo FR, Assunção-Ramos AV, Ramos AN, Alencar CH, Montenegro RM,
49 Wand-Del-Rey de Oliveira ML, et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected
50 condition of a neglected disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;**109**(10):643–52.
51 Available from: [https://academic.oup.com/trstmh/article-](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trv069)
52 [lookup/doi/10.1093/trstmh/trv069](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trv069)
53
54
55 19. Souza EA, Boigny RN, Oliveira HX, Oliveira MLWDR de, Heukelbach J, Alencar CH,
56
57
58
59
60

- 1
2
3 et al. Tendências e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à hanseníase
4 no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil, 1999-2014. *Cad Saúde Coletiva*.
5 2018;**26**(2):191–202. Available from:
6 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2018000200191&lng=pt&tlng=pt)
7 [462X2018000200191&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2018000200191&lng=pt&tlng=pt)
8
9
10
11
12 20. Ferreira AF, de Souza EA, Lima M da S, García GSM, Corona F, Andrade ESN, et al.
13 Mortalidade por hanseníase em contextos de alta endemicidade: análise espaço-temporal
14 integrada no Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2019;**43**:1. Available from:
15 <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/51659>
16
17
18 21. Barbosa JC, Ramos Junior AN, Alencar OM, Pinto MSP, Castro CGJ de. Atenção pós-
19 alta em hanseníase no Sistema Único de Saúde: aspectos relativos ao acesso na região
20 Nordeste. *Cad Saúde Coletiva*. 2014;**22**(4):351–8. Available from:
21 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2014000400351&lng=pt&tlng=pt)
22 [462X2014000400351&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2014000400351&lng=pt&tlng=pt)
23
24
25
26 22. Ramos AVA. Mortalidade relacionada à hanseníase e sua associação com Diabetes
27 Mellitus e Hipertensão arterial sistêmica na população brasileira de 1999 a 2007.
28 Universidade Federal do Ceará; 2011.
29
30
31 23. Oliveira CR de, Alencar M de JF de, Santana SC de, Neto SA de S, Ramos Jr AN. Fatores
32 que influenciaram a inadequação do diagnóstico e do acompanhamento dos estados
33 reacionais em hanseníase no estado de Rondônia, Brasil. *Hansen Int Hansen e outras*
34 *doenças Infecç*. 2007;**32**(2):185–96. Available from:
35 <https://periodicos.saude.sp.gov.br/hansenologia/article/view/36304>
36
37
38
39 24. IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Data Availability [Internet].
40 University of Washington. 2023. Available from: [https://ghdx.healthdata.org/about-](https://ghdx.healthdata.org/about-ghdx/about-data-availability)
41 [ghdx/about-](https://ghdx.healthdata.org/about-ghdx/about-data-availability)
42 [ghdx/about-data-availability](https://ghdx.healthdata.org/about-ghdx/about-data-availability)
43
44
45 25. Mendes M da S, Oliveira ALS de, Schindler HC. Evaluation of completeness,
46 consistency and non-duplication of leprosy notification data on the Notifiable Health
47 Conditions Information System, João Pessoa, Paraíba, Brazil: a descriptive study, 2001-
48 2019. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2023;**32**(2):1–12.
49
50
51
52 26. Souza CDF de, Santos FGB. Prevalência da hanseníase, taxa de grau II de incapacidade
53 física e proporção de casos multibacilares: Um paradoxo que evidencia diagnóstico
54 tardio e prevalência oculta? *Rev Epidemiol e Control Infecção*. 2019;**9**(1). Available
55 from: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11765>
56
57
58
59 27. Chaptini C, Marshman G. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden,
60

- 1
2
3 and future research. *Lepr Rev.* 2015;**86**(4):307–15. Available from:
4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964426>
5
6
7 28. Martins PV, Iriart JAB. Itinerários terapêuticos de pacientes com diagnóstico de
8 hanseníase em Salvador, Bahia. *Physis Rev Saúde Coletiva.* 2014;**24**(1):273–89.
9
10 29. Duarte-Cunha M, Marcelo da Cunha G, Souza-Santos R. Geographical heterogeneity in
11 the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we
12 eliminating the disease? *BMC Infect Dis.* 2015;**15**(1):196.
13
14 30. Mendes DSGJ, Soares FDS, Da Silva MV, Alves SMC, Montagner MI. As
15 vulnerabilidades das mulheres na hanseníase: uma revisão integrativa de literatura. *Cad*
16 *Ibero-Americanos Direito Sanitário.* 2024;**13**(2):29–40. Available from:
17 <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/1268>
18
19 31. Shumet T, Demissie M, Bekele Y. Prevalence of Disability and Associated Factors
20 among Registered Leprosy Patients in All Africa Tb and Leprosy Rehabilitation and
21 Training Centre (ALERT), Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2015;**25**(4):313.
22 Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ejhs/article/view/122942>
23
24 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Estratégia Nacional Para
25 Enfrentamento Da Hanseníase 2019-2022. 1st ed. Brasília, DF: Departamento de
26 Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis; 2021.
27
28 33. Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st
29 century. *Clin Dermatol.* 2016;**34**(1):24–31. Available from:
30 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X15001996>
31
32 34. Leano HA de M, Araújo KM da FA, Bueno I de C, Niitsuma ENA, Lana FCF.
33 Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev Bras*
34 *Enferm.* 2019;**72**(5):1405–15. Available from:
35 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672019000501405&tlng=en)
36 [71672019000501405&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672019000501405&tlng=en)
37
38 35. Barbieri RR, Sales AM, Hacker MA, Nery JA da C, Duppre NC, Machado A de M, et
39 al. Impact of a Reference Center on Leprosy Control under a Decentralized Public Health
40 Care Policy in Brazil. Johnson C, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;**10**(10):e0005059.
41 Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005059>
42
43 36. Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian
44 municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001-2012. *BMC Infect Dis.*
45 2016;**16**(1).
46
47 37. Souza CDF, Santos FGB. Prevalência da hanseníase, taxa de grau II de incapacidade

- 1
2
3 física e proporção de casos multibacilares: Um paradoxo que evidencia diagnóstico
4 tardio e prevalência oculta? *Rev Epidemiol e Control Infecção*. 2019;**9**(1). Available
5 from: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11765>
6
7
- 8 38. Freitas LRS de, Duarte EC, Garcia LP. Análise da situação epidemiológica da hanseníase
9 em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001 - 2003 e 2010
10 - 2012. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;**20**(4):702–13. Available from:
11 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000400702&lng=pt&tlng=pt)
12 [790X2017000400702&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000400702&lng=pt&tlng=pt)
13
14
15
16
- 17 39. Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP. Leprosy in Brazil and its association with
18 characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop Med Int Heal*.
19 2014;**19**(10):1216–25.
20
21
- 22 40. Paz WS, Ramos RES, Bezerra LP, Matos DF, Tavares DS, Souza CDF, et al. Temporal
23 trend, high-risk spatial and spatiotemporal clustering of leprosy indicators in Brazil: A
24 20-year ecological and population-based study. *Trop Med Int Heal*. 2023;**28**(7):517–29.
25 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13901>
26
27
28
- 29 41. Kerr-Pontes LR, Barreto ML, Evangelista CM, Rodrigues LC, Heukelbach J, Feldmeier
30 H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east
31 Brazil: results of a case–control study. *Int J Epidemiol*. 2006;**35**(4):994–1000. Available
32 from: [http://academic.oup.com/ije/article/35/4/994/686378/Socioeconomic-](http://academic.oup.com/ije/article/35/4/994/686378/Socioeconomic-environmental-and-behavioural-risk)
33 [environmental-and-behavioural-risk](http://academic.oup.com/ije/article/35/4/994/686378/Socioeconomic-environmental-and-behavioural-risk)
34
35
36
- 37 42. Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DDOQ. Spatial distribution of leprosy in
38 Brazil: A literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;**50**(4):439–49.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

Figure 2. Leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in physical disability grades 1 and 2, per age group, in Brazil, in three time periods: P1 - 2001 to 2007; P2 - 2008 to 2014 and P3 - 2015 to 2021. (A) Years of life lost (YLL). (B) Years lived with disability (YLD). (C) Disability-adjusted life years (DALY).

Figure 3. Spatial distribution of the leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in Brazilian municipalities, between, 2001 and 2021, in three time periods.

Figure 4. Cluster analysis with Local Indicators of Spatial Association – LISA of the leprosy-related burden rates per 100,000, in Brazilian municipalities, between 2001 and 2021, in three time periods.

Table 1. Temporal trend of leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in physical disability grades 1 and 2 by sex, Brazil, between 2001 and 2021.

Variables	Crude rate		APC*	CI 95%	Trend	p-value
	2001	2021				
Male						
GPD1						
YLL †	5.47	4.09	-2.34*	-2.97; -1.71	Decreasing	<0.001
YLD	0.07	0.04	-2.16*	-3.09; -1.21	Decreasing	<0.001
DALY	5.53	4.12	-2.34*	-2.96; -1.71	Decreasing	<0.001
GPD2						
YLL †	5.47	4.09	-2.34*	-2.97; -1.71	Decreasing	<0.001
YLD	0.16	0.11	-1.81*	-2.59; -1.01	Decreasing	<0.001
DALY	5.63	4.19	-2.33*	-2.94; -1.71	Decreasing	<0.001
GPD1 and 2						
YLL †	5.47	4.09	-2.34*	-2.97; -1.71	Decreasing	<0.001
YLD	0.33	0.19	-2.06*	-2.94; -1.17	Decreasing	<0.001
DALY	5.80	4.28	-2.33*	-2.94; -1.72	Decreasing	<0.001
Female						
GPD1						
YLL †	2.58	1.27	-3.30*	-4.23; -2.37	Decreasing	<0.001
YLD	0.04	0.02	-1.79*	-2.90; -0.67	Decreasing	0.003
DALY	2.62	1.29	-3.28*	-4.19; -2.36	Decreasing	<0.001
GPD2						
YLL †	2.58	1.27	-3.30*	-4.23; -2.37	Decreasing	<0.001
YLD	0.06	0.04	-1.86*	-3.03; -0.68	Decreasing	0.004
DALY	2.64	1.31	-3.26*	-4.16; -2.36	Decreasing	<0.001
GPD1 and 2						
YLL †	2.58	1.27	-3.30*	-4.23; -2.37	Decreasing	<0.001
YLD	0.17	0.11	-1.81*	-2.91; -0.71	Decreasing	0.003
DALY	2.75	1.38	-3.19*	-4.04; -2.34	Decreasing	<0.001
Total population						
GPD1						
YLL †	4.08	2.71	-2.63*	-3.13; -2.14	Decreasing	<0.001
YLD	0.05	0.03	-2.02*	-3.01; -1.01	Decreasing	0.001
DALY	4.13	2.74	-2.62*	-3.11; -2.13	Decreasing	<0.001
GPD2						
YLL †	4.08	2.71	-2.63*	-3.13; -2.14	Decreasing	<0.001
YLD	0.11	0.07	-1.83*	-2.71; -0.95	Decreasing	<0.001
DALY	4.19	2.79	-2.61*	-3.10; -2.12	Decreasing	<0.001
GPD1 and 2						
YLL †	4.08	2.71	-2.63*	-3.13; -2.14	Decreasing	<0.001
YLD	0.25	0.15	-1.97*	-2.93; -1.01	Decreasing	<0.001
DALY	4.33	2.86	-2.59*	-3.07; -2.11	Decreasing	<0.001

* p-value <0,05.

† The YLL values were the same for each disability category and, for this reason, the trend values were the same. APC - Annual Percentage Change; CI - Confidence Interval; DALY - Disability Adjusted Life Years; YLL - Years of Life Lost; YLD - Years Lived with Disability.

Table 2. Temporal trend of leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants related to the in physical disability grades 1 and 2 by region in Brazil, between 2001 and 2021.

Variables	Crude rate		APC	CI 95%	Trend	p-value
	2001	2021				
YLL						
Brazil	4.17	2.71	-2.75*	-3.24; -2.25	Decreasing	<0.001
North	8.00	6.38	-1.75*	-3.36; -0.11	Decreasing	0.038
Northeast	4.15	3.91	-0.34	-1.65; 0.98	Stable	0.591
Southeast	3.22	1.14	-6.24*	-7.24; -5.22	Decreasing	<0.001
South	2.65	1.66	-4.41*	-6.39; -2.39	Decreasing	<0.001
Central-West	9.45	4.96	-3.75*	-5.13; -2.36	Decreasing	<0.001
YLD						
Brazil	0.25	0.15	-2.09*	-3.07; -1.11	Decreasing	<0.001
North	0.63	0.38	-1.85*	-2.97; -0.71	Decreasing	0.003
Northeast	0.31	0.22	-1.87*	-2.97; -0.75	Decreasing	0.002
Southeast	0.17	0.06	-5.33*	-5.99; -4.67	Decreasing	<0.001
South	0.10	0.05	-3.89*	-5.25; -2.52	Decreasing	<0.001
Central-West	0.42	0.36	0.77	-0.69; 2.25	Stable	0.284
DALY						
Brazil	4.42	2.86	-2.71*	-3.19; -2.22	Decreasing	<0.001
North	8.63	6.76	-1.75*	-3.26; -0.23	Decreasing	0.027
Northeast	4.46	4.12	-0.44	-1.70; 0.84	Stable	0.481
Southeast	3.39	1.20	-6.19*	-7.15; -5.23	Decreasing	<0.001
South	2.75	1.70	-4.40*	-6.30; -2.46	Decreasing	<0.001
Central-West	9.88	5.32	-3.46*	-4.69; -2.22	Decreasing	<0.001

*p-value <0,05.

APC - Annual Percent Change; CI - Confidence Interval; DALY - Disability Adjusted Life Years; YLL - Years of Life Lost; YLD - Years Lived with Disability.

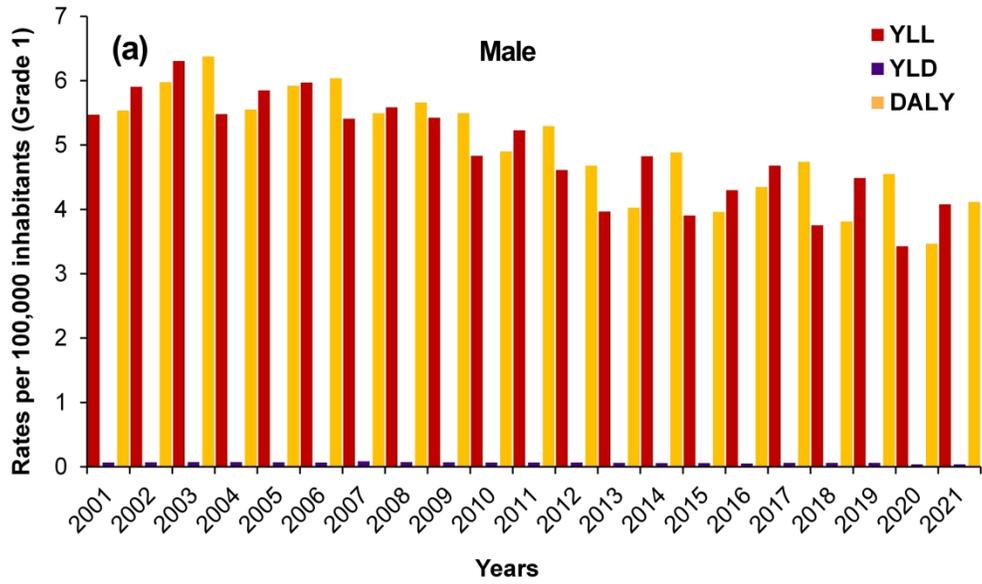


Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

126x76mm (600 x 600 DPI)

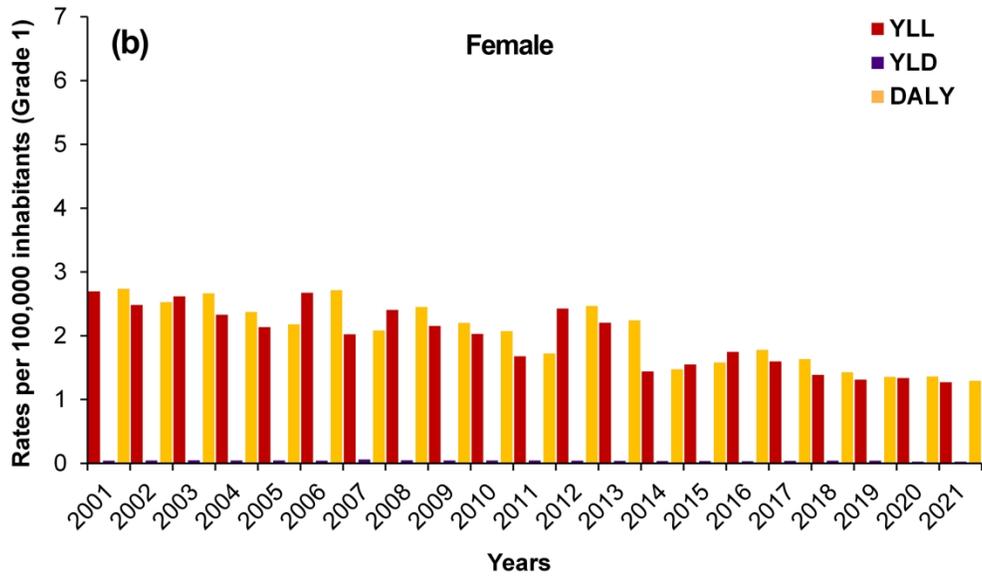


Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

126x76mm (600 x 600 DPI)

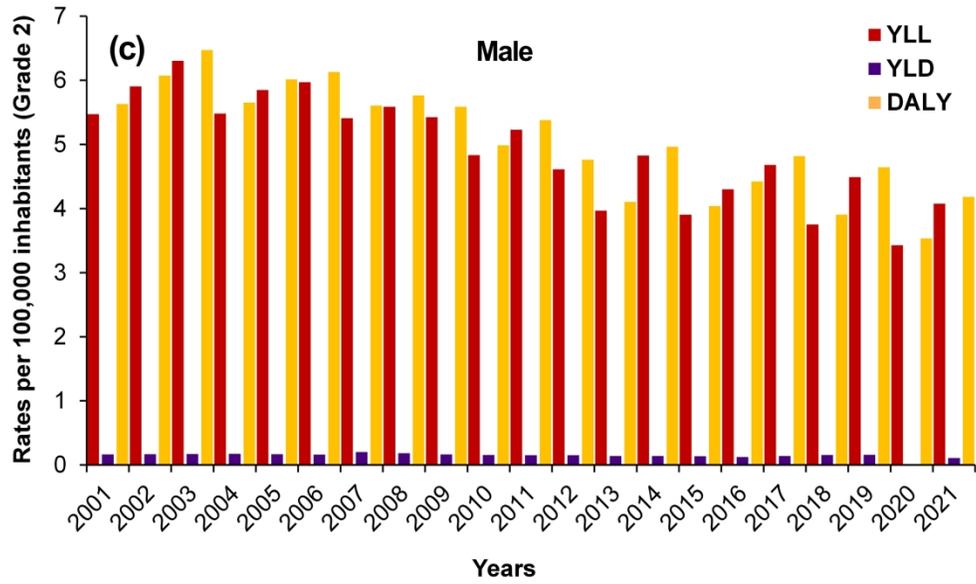


Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

126x76mm (600 x 600 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

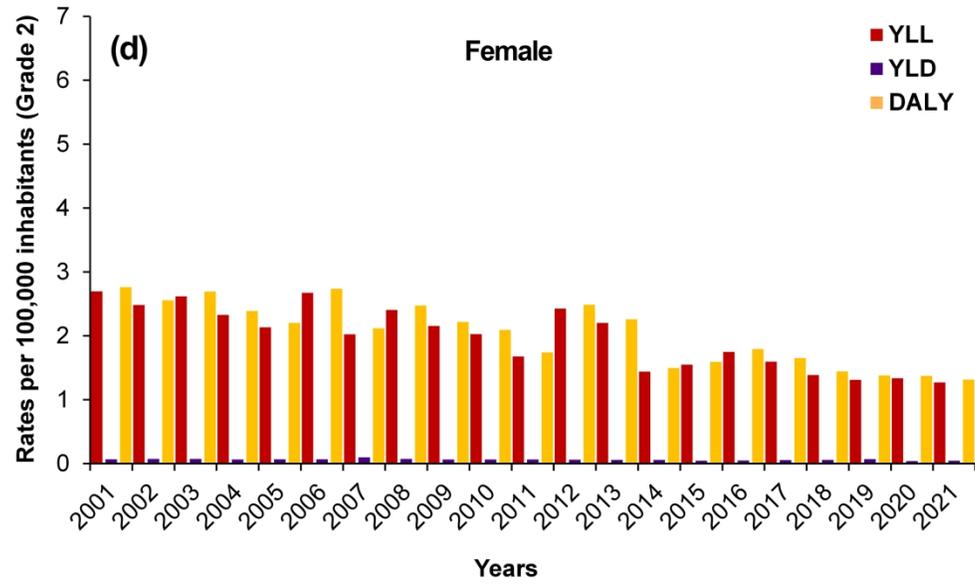


Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

126x76mm (600 x 600 DPI)

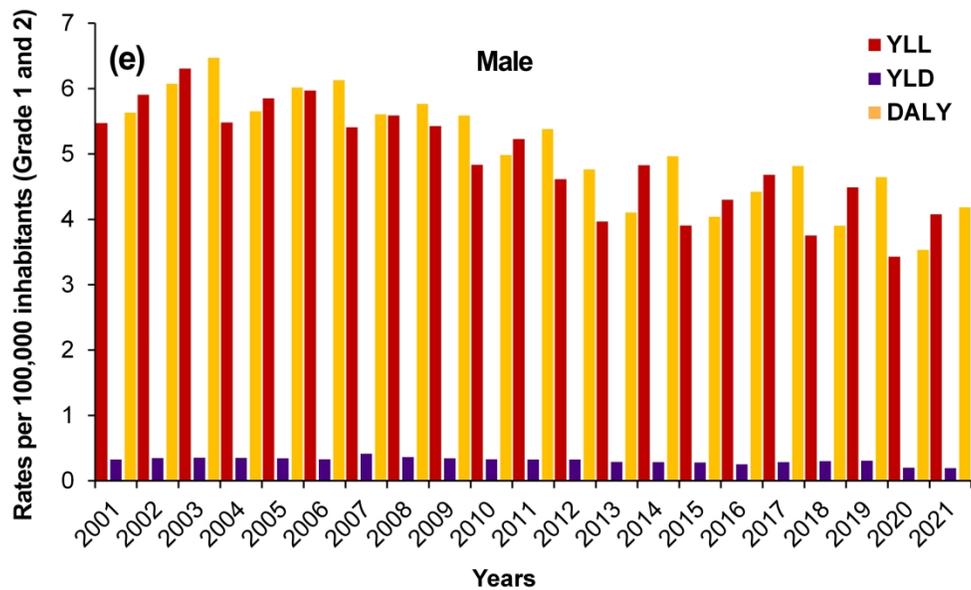


Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

126x76mm (600 x 600 DPI)

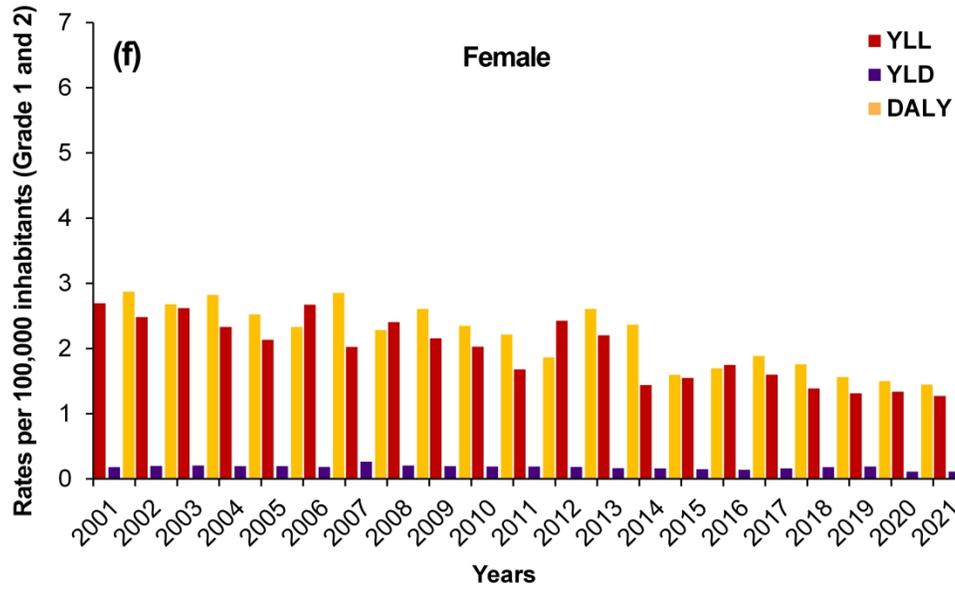


Figure 1. Annual rates per 100,000 inhabitants of years of life lost (YLL), years lived with disability (YLD) and disability-adjusted life years (DALY) by sex in Brazil, 2001-2021. (A) and (B) Grade 1 disability. (C) and (D) Grade 2 disability. (E) and (F) Grade 1 and 2 disability.

126x76mm (600 x 600 DPI)

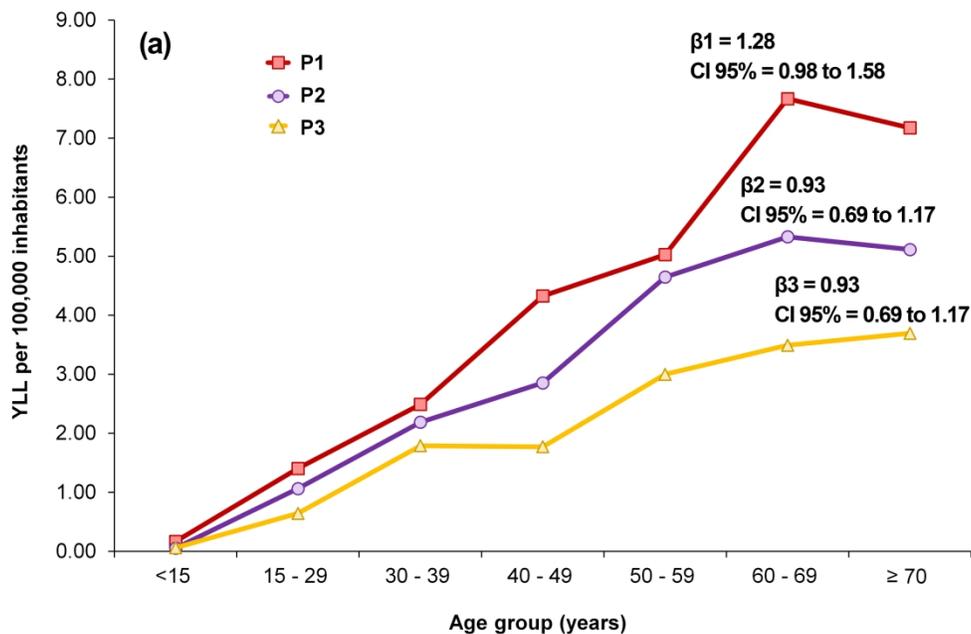


Figure 2. Leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in physical disability grades 1 and 2, per age group, in Brazil, in three time periods: P1 - 2001 to 2007; P2 - 2008 to 2014 and P3 - 2015 to 2021. (A) Years of life lost (YLL). (B) Years lived with disability (YLD). (C) Disability-adjusted life years (DALY).

141x92mm (600 x 600 DPI)

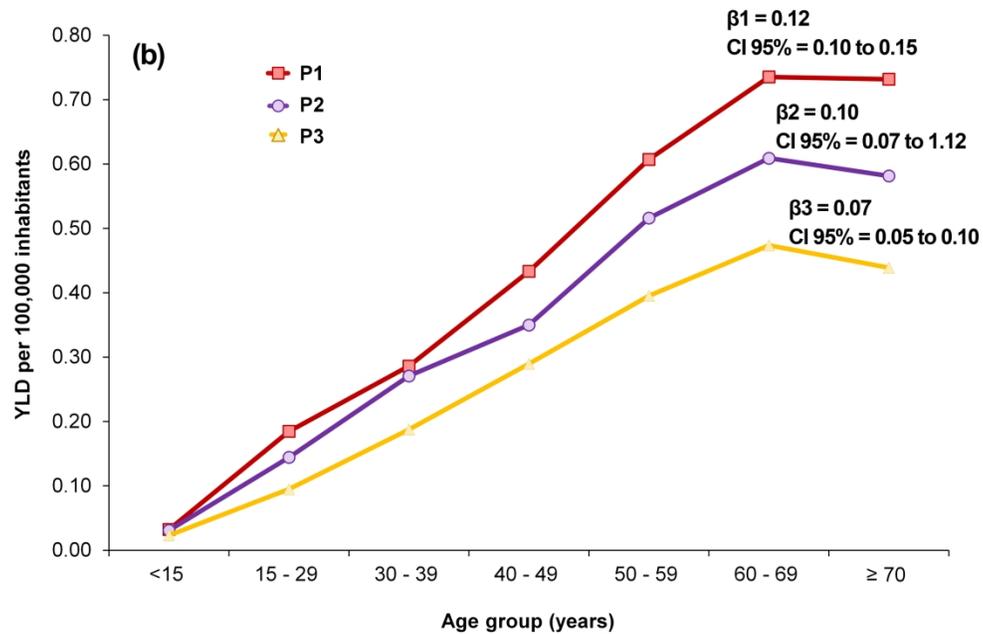


Figure 2. Leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in physical disability grades 1 and 2, per age group, in Brazil, in three time periods: P1 - 2001 to 2007; P2 - 2008 to 2014 and P3 - 2015 to 2021. (A) Years of life lost (YLL). (B) Years lived with disability (YLD). (C) Disability-adjusted life years (DALY).

145x95mm (600 x 600 DPI)

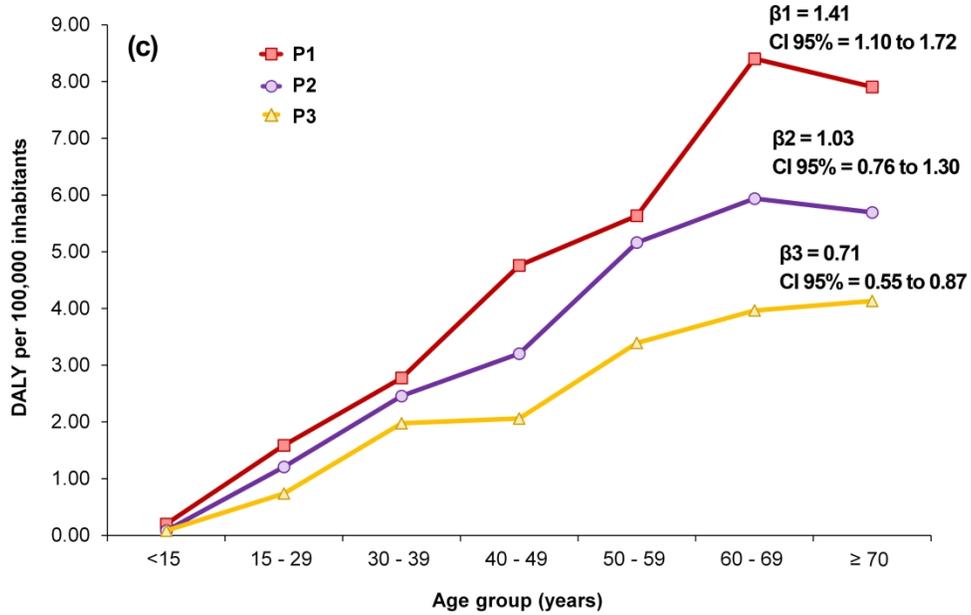


Figure 2. Leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in physical disability grades 1 and 2, per age group, in Brazil, in three time periods: P1 - 2001 to 2007; P2 - 2008 to 2014 and P3 - 2015 to 2021. (A) Years of life lost (YLL). (B) Years lived with disability (YLD). (C) Disability-adjusted life years (DALY).

147x95mm (600 x 600 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

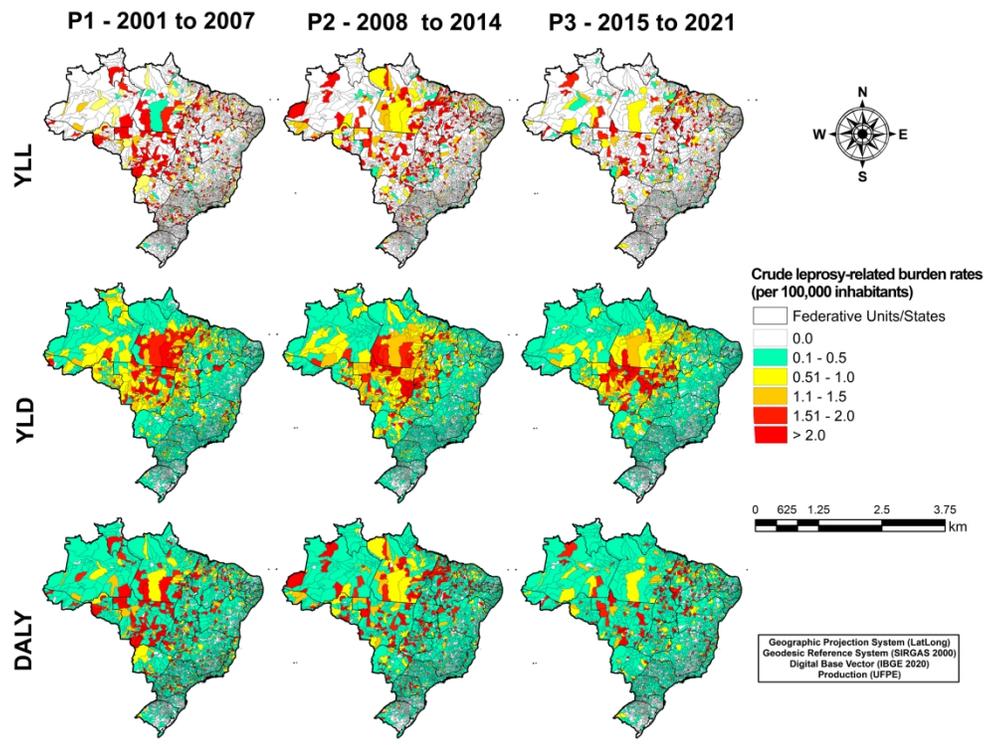


Figure 3. Spatial distribution of the leprosy-related burden rates per 100,000 inhabitants in Brazilian municipalities, between, 2001 and 2021, in three time periods.

127x95mm (600 x 600 DPI)

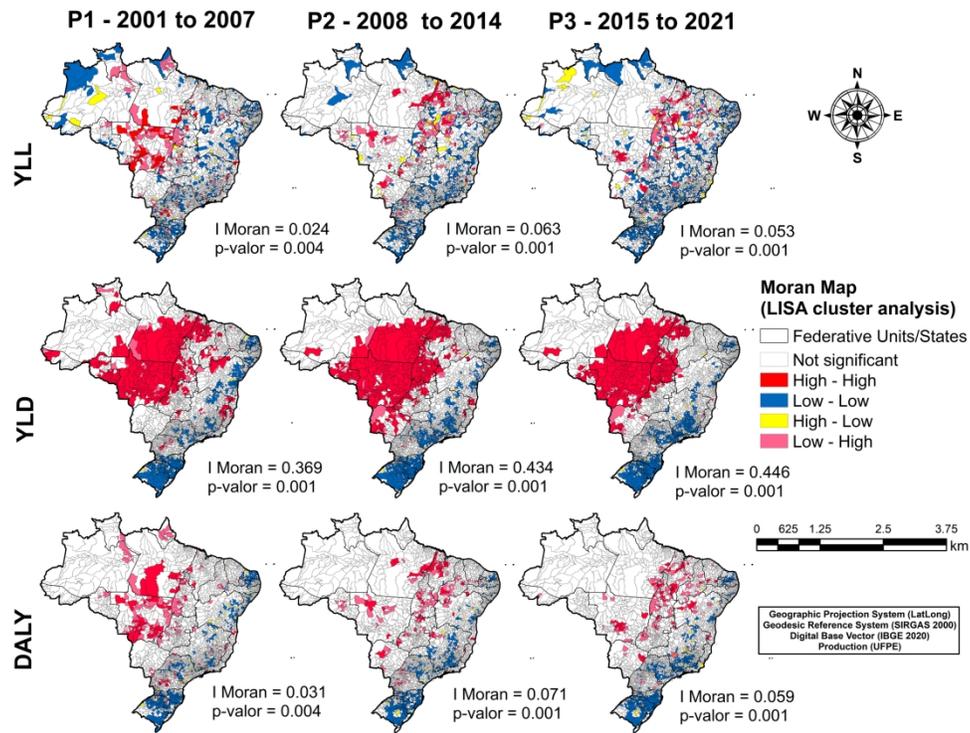


Figure 4. Cluster analysis with Local Indicators of Spatial Association – LISA of the leprosy-related burden rates per 100,000, in Brazilian municipalities, between 2001 and 2021, in three time periods.

126x101mm (600 x 600 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Temporal trends and identification of risk areas related to the burden of leprosy in Brazil: an ecological study from 2001 to 2021

Context

Despite ongoing efforts, Brazil continues to face a high burden of leprosy, a neglected chronic disease that can cause physical disabilities if left untreated.



Given this, what is the current burden of leprosy in Brazil? How has it evolved over the years in the country?

Results

Our results primarily indicated that:

- **Global reduction:** The disease burden has decreased over two decades but it is still a public health problem.
- **Regional distribution:** The North, Northeast, and Central-West regions exhibited the highest rates and clustering of high-risk municipalities.
- **Impact by sex and age:** The impact was more pronounced in older age groups and among men.
- **Main DALY Factor:** Years of Life Lost was the predominant component, reflecting a substantial number of deaths.

Methods

For this purpose, we utilized the following:

- Metric: Disability-adjusted life years
- Temporal analysis: Joinpoint regression model
- Spatial analysis: Global Moran and the Local Univariate Moran Indexes, Choropleth maps.

WHAT CAN BE CONCLUDED FROM ALL OF THIS?

Leprosy burden is still important in Brazil, particularly in poorer regions. Strengthening surveillance and improving access to early diagnosis are essential, but national policies must be adapted to the specific needs of each area.

Created by: Wandklebson S. Paz, MSc in Parasitology; Erica S. Reis, MSc in Parasitology; Márcio Bezerra-Santos, PhD in Health Sciences; Ricardo A. A. Ximenes, PhD in Epidemiology

132x78mm (600 x 600 DPI)