

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ANTÔNIO CARLOS VIEIRA RAMOS

Estudo epidemiológico da hanseníase em dois cenários brasileiros: abordagem espacial, temporal e dos determinantes sociais

RIBEIRÃO PRETO

2021

ANTÔNIO CARLOS VIEIRA RAMOS

Estudo epidemiológico da hanseníase em dois cenários brasileiros: abordagem espacial, temporal e dos determinantes sociais

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Processo saúde-doença e epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio

RIBEIRÃO PRETO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Biblioteca e Documentação

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Ramos, Antônio Carlos Vieira

Estudo epidemiológico da hanseníase em dois cenários brasileiros: abordagem espacial, temporal e dos determinantes sociais. Ribeirão Preto, 2021.

213 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientador: Ricardo Alexandre Arcêncio

1. Hanseníase.
2. Determinantes Sociais da Saúde.
3. Estudos Ecológicos.
4. Análise Espacial.
5. Análise de Séries Temporais.

RAMOS, ANTÔNIO CARLOS VIEIRA

Estudo epidemiológico da hanseníase em dois cenários brasileiros: abordagem espacial, temporal e dos determinantes sociais

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Aos meu pais, **Antônio Carlos Ramos** e
Maria Elena Vieira Ramos,
Aos meus irmãos **Lucas Vieira Ramos** e
Gabriel Vieira Ramos,

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela presença em minha vida.

Aos meus pais, **Antônio Carlos Ramos** e **Maria Elena Vieira Ramos**, por serem minhas maiores inspirações, meu porto seguro, pelo incentivo em minhas escolhas e, acima de tudo, por sempre acreditarem em mim. Essa conquista também é de vocês.

Aos meus irmãos **Lucas Vieira Ramos** e **Gabriel Vieira Ramos**, pelo companheirismo, amizade e incentivo. Sem vocês não teria chegado a lugar algum.

À minha sobrinha **Beatriz Neves Ramos**, por compartilhar sua alegria diária.

As minhas cunhadas **Vanessa** e **Júlia**, pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. **Ricardo Alexandre Arcêncio**, que me acolheu desde a graduação, me inseriu no grupo de pesquisa e conduziu todo meu aprendizado. Sua ousadia enquanto professor e pesquisador são os maiores exemplos que levarei.

Ao amigo e Prof. Dr. **Marcelino Santos Neto**, que depositou sua confiança em mim, ampliou meu horizonte na pesquisa e pela amizade construída no percurso do doutorado.

À amiga e Profa. Dra. **Mellina Yamamura**, pela amizade, confiança, incentivo e por todo o aprendizado proporcionado. Se hoje tenho condições de “escrever” devo muito a você.

À Profa. Dra. **Dulce Gomes**, pelos ensinamentos, pela sua disponibilidade e por sempre compartilhar seus conhecimentos. A vinda da Profa. Dulce ao Brasil foi um dos momentos mais importantes de minha formação acadêmica.

À amiga e colega de grupo **Thaís Zamboni Berra**, pela amizade construída durante o percurso da Pós-graduação, pelo companheirismo e por ser uma das minhas principais parceiras na pesquisa. Você foi essencial em todas as etapas do meu doutorado. Sua dedicação, responsabilidade e capacidade de enfrentar desafios me inspiram muito.

À amiga **Luana Seles Alves**, pelo incentivo e pelo aprendizado. Os maiores ensinamentos que levo de você é nunca me acomodar com as injustiças e jamais desistir de meus sonhos.

Ao amigo **Luiz Henrique Arroyo**, por ter permitido que eu trilhasse grande parte dos caminhos das Pós-Graduação junto a você.

À amiga **Clara Ferreira de Souza**, pela serenidade, pelos ensinamentos de vida e por ser um exemplo de humanidade e responsabilidade. Clara, obrigado por me ensinar, em qualquer situação, a enxergar o lado bom das coisas e pessoas.

Ao amigo **José Francisco Martoreli Júnior (Júnior)**, que desde a sua iniciação científica permitiu a construção de uma parceria e forte laço de amizade. Sua postura quanto aos novos desafios e escolhas me inspiram muito. Obrigado por compartilhar comigo assuntos de temática “*nerd*” dentro do grupo de pesquisa.

Ao amigo **Yan Mathias Alves**, pela sua generosidade, companheirismo e alegria compartilhada. Obrigado pela sua contribuição na conclusão desse trabalho.

Ao amigo **Felipe Lima dos Santos**, por permitir a construção de uma amizade, confiança, e por me incentivar a encarar novos desafios. Obrigado por me proporcionar reflexões sobre o que é a Pós-Graduação, a ciência e a saúde.

À amiga **Ludmilla Leidianne Limirio Souza**, pelo incentivo, pela amizade e por ser um exemplo de que, mesmo quando as coisas não vão bem, jamais devemos desistir. Obrigado pela sua contribuição na minha revisão de literatura.

À amiga Dra. **Juliane de Almeida Crispim**, pelas orientações e ensinamentos que vêm desde o período de graduação e que foram essenciais para a conclusão dessa etapa.

À Profa. Dra. **Flávia Meneghetti Pieri**, pela parceria e estímulo no desenvolvimento deste e outros trabalhos. Você é uma das minhas maiores referências em hanseníase

À amiga **Ivaneliza Simionato de Assis (Iza)**, pelos momentos bons compartilhados durante sua estadia em Ribeirão Preto e pela forte amizade.

Aos amigos egressos da “sala 53” e “sala 34” **Marcela, Michelle, Tatiane, Ana Angélica, Aylana, Concy (in memoriam), Josy, Marcos, Laura, Hamilton, Danielle, Miguel, Denisse, Alessandro e Alexandre**, obrigado pela convivência e aprendizado.

A todos colegas do grupo de pesquisa **Clóvis, Fernanda, Márcio, Tatiana, Sávio, Adélia e Titilade**, pelo apoio, pela convivência (presencial e virtual) e pela troca de conhecimentos.

Aos alunos de iniciação científica **Alicia, Paulo, Geovanna e Heloísa**, por permitirem que eu participa-se de uma etapa da vida de vocês.

Aos professores **Pedro Fredemir Palha, Ione Carvalho Pinto, Flávia Azevedo Gomes-Sponholz, Susana Segura Munõz, Aline Aparecida Monroe e Lucila Castanheira Nascimento**, pelo aprendizado oportunizado durante os períodos em que fui Representante Discente junto a Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

A todos os membros do **Grupo de Estudos Epidemiológico-Operacional em Tuberculose (GEOTB)**, pelos conhecimentos transmitidos.

À **Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, a todos os docentes e funcionários.

Ao **Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública**, aos docentes credenciados e funcionários.

À secretária do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública **Edilene Aparecida Foletto**, por sua disponibilidade em sempre esclarecer minhas dúvidas e pelo incentivo ao desenvolvimento do doutorado.

À ex-secretária do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública **Shirley Figueiredo**, pelo incentivo e por ter participado de várias etapas durante minha Pós-graduação.

À **Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto** e À **Unidade Gestora Regional de Imperatriz**, pela autorização, fornecimento dos dados e incentivo à pesquisa.

A todos as **pessoas com hanseníase**, motivo maior pelo desenvolvimento do trabalho.

A **todos** que nesta ocasião deixo de citar, os quais, direta ou indiretamente, tornaram possível este trabalho.

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

Queremos saber

Queremos saber
O que vão fazer
Com as novas invenções
Queremos notícia mais séria
Sobre a descoberta da antimatéria
E suas implicações
Na emancipação do homem
Das grandes populações
Homens pobres das cidades
Das estepes, dos sertões
Queremos saber
Quando vamos ter
Raio laser mais barato
Queremos de fato um relato
Retrato mais sério
Do mistério da luz
Luz do disco-voador
Pra iluminação do homem
Tão carente e sofredor
Tão perdido na distância
Da morada do Senhor
Queremos saber
Queremos viver
Confiantes no futuro
Por isso faz necessário
Prever qual o itinerário da ilusão
A ilusão do poder
Pois se foi permitido ao homem
Tantas coisas conhecer
É melhor que todos saibam
O que pode acontecer
Queremos saber
Queremos saber
Todos queremos saber

Música de autoria do cantor e compositor Gilberto Gil, álbum “O Viramundo, Vol. 2 (Ao Vivo)”, 1976.

RESUMO

Ramos, Antônio Carlos Vieira. **Estudo epidemiológico da hanseníase em dois cenários brasileiros: abordagem espacial, temporal e dos determinantes sociais**. 2021. 213f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão, Universidade de São Paulo, 2021

No ano de 2019, dos 23 países de prioridade global da hanseníase, a Índia, o Brasil e a Indonésia foram responsáveis por mais de 80% dos casos reportados da doença no mundo, com o Brasil ocupando a segunda posição no *ranking* dos países de maior carga da doença. A hanseníase apresenta distribuição espacial heterogênea, possuindo forte relação com as desigualdades sociais, em que as regiões com piores indicadores socioeconômicos são espaços de manutenção da doença. Assim, considerando esse contexto, buscou-se analisar a associação da hanseníase com determinantes sociais em Imperatriz/MA e Ribeirão Preto/SP. Trata-se de um estudo ecológico, realizado no período de 2006 a 2016 considerando os casos de hanseníase notificados nos dois municípios. Em relação aos determinantes sociais, foram exploradas as dimensões do Censo Demográfico referentes a Aglomeração, Alfabetização, Condições de ocupação do domicílio, Condições sanitárias, Renda do domicílio, Raça/Etnia e Idade. Em Imperatriz, identificou-se áreas de risco de hanseníase com aplicação da Estatística de Varredura, e em seguida, verificou-se a associação com determinantes sociais através da regressão logística binária. Em Ribeirão Preto, foram computados a quantidade de casos de hanseníase de acordo com setores censitários e a associação com determinantes sociais foi verificada através da aplicação de modelos aditivos generalizados para localização, escala de forma (*generalized additive model for location, scale and shape* – GAMLSS). Como resultados, em Imperatriz, a estatística de varredura identificou áreas de alto risco da doença ($RR > 1$), e o modelo logístico evidenciou que as dimensões compostas pelos determinantes: sexo, escolaridade, alto número de moradores por domicílio e baixa renda foram associados a áreas de alto risco ($OR = 1,25$; $IC\ 95\% = 1,07-1,49$; $ROC = 0,65$). Em Ribeirão Preto, os resultados do melhor modelo indicaram que homens e mulheres sem escolaridade e pessoas com renda de 1 a 2 salários mínimos estavam associados a um aumento relativo no número de casos de hanseníase (7,37% [$p=0,0086$], 7,10% [$p=0,0057$] e 2,44% [$p=0,0268$], respectivamente). Homens negros e mulheres pardas sem escolaridade tiveram associação com um aumento relativo do número de casos da doença (10,77% [$p=0,0162$] e 4,02% [$p=0,0081$], respectivamente). O estudo permitiu evidenciar a relação dos determinantes sociais ao risco de hanseníase em dois cenários distintos. Pessoas sem escolaridade e níveis reduzidos de renda foram associados à doença em ambos os cenários. Esses resultados reforçam que situações de vulnerabilidade são uma das principais responsáveis pela manutenção do quadro de endemicidade da hanseníase nesses cenários, e conseqüentemente, no Brasil.

Palavras-chave: Hanseníase, Determinantes Sociais da Saúde, Estudos Ecológicos, Análise Espacial, Análise de Séries Temporais.

ABSTRACT

Ramos, Antônio Carlos Vieira. **Epidemiological study of leprosy in two Brazilian scenarios: spatial, temporal and social determinants approach**. 2021. 213f. Thesis (Doctorate) – Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, 2021.

In 2019, of the 23 countries with global priority for leprosy, India, Brazil and Indonesia were responsible for more than 80% of the reported cases of the disease in the world, with Brazil occupying the second position in the ranking of countries with the highest burden of disease. Leprosy has a heterogeneous spatial distribution, presenting a strong relationship with social inequalities, in which regions with the worst socioeconomic indicators are areas for the maintenance of the disease. Thus, considering this context, we aimed to analyze the association of leprosy with social determinants in Imperatriz/MA and Ribeirão Preto/SP. This is an ecological study, carried out from 2006 to 2016, considering the cases of leprosy reported in the two municipalities. Regarding social determinants, the dimensions of the Demographic Census referring to Agglomeration, Literacy, Conditions of occupation of the household, Sanitary conditions, Income of the household, Race/Ethnic group and Age were explored. In Imperatriz, risk areas for leprosy were identified through the Scan Statistics, and then the association with social determinants was verified through binary logistic regression. In Ribeirão Preto, the number of leprosy cases was computed according to census tracts and the association with social determinants was verified by applying generalized additive model for location, scale and shape (GAMLSS). As a result, in Imperatriz, the scanning statistic identified areas of high risk for the disease ($RR > 1$), and the logistic model showed that the dimensions composed by the determinants: gender, education, high number of residents per household and low income were associated to high-risk areas ($OR = 1.25$; $95\% CI = 1.07-1.49$; $ROC = 0.65$). In Ribeirão Preto, the results of the best model indicated that men and women with no education and people with an income of 1 to 2 minimum wages were associated with a relative increase in the number of leprosy cases (7.37% [$p=0.0086$], 7.10% [$p=0.0057$] and 2.44% [$p=0.0268$], respectively). Black men and uneducated brown women were associated with a relative increase in the number of cases of the disease (10.77% [$p=0.0162$] and 4.02% [$p=0.0081$], respectively). The study made it possible to evidence the relationship of social determinants to the risk of leprosy in two different scenarios. People with no education and low-income levels were associated with illness in both scenarios. These results reinforce that situations of vulnerability are one of the main factors responsible for maintaining the endemicity of leprosy in these scenarios, and consequently, in Brazil.

Key words: Leprosy, Social Determinants of Health, Ecological Studies, Spatial Analysis, Time Series Analysis.

RESUMEN

Ramos, Antônio Carlos Vieira. **Estudio epidemiológico de la lepra en dos escenarios brasileños: enfoque espacial, temporal y determinantes sociales**. 2021. 213f. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, 2021.

En 2019, de los 23 países con prioridad mundial para la lepra, India, Brasil e Indonesia fueron responsables de más del 80% de los casos notificados de la enfermedad en el mundo, ocupando Brasil la segunda posición en el ranking de países con mayor carga de enfermedad. La lepra tiene una distribución espacial heterogénea, teniendo una fuerte relación con las desigualdades sociales, en las que las regiones con peores indicadores socioeconómicos son áreas para el mantenimiento de la enfermedad. Así, considerando este contexto, buscamos analizar la asociación de la lepra con determinantes sociales en Imperatriz / MA y Ribeirão Preto / SP. Se trata de un estudio ecológico, realizado de 2006 a 2016, considerando los casos de lepra reportados en los dos municipios. En relación a los determinantes sociales, se exploraron las dimensiones del Censo Demográfico referentes a Aglomeración, Alfabetización, Condiciones de ocupación del hogar, Condiciones sanitarias, Ingresos del hogar, Raza / Grupo étnico y Edad. En Imperatriz se identificaron las áreas de riesgo de lepra a través de la Estadística de Escaneo y luego se verificó la asociación con los determinantes sociales mediante regresión logística binaria. En Ribeirão Preto, se calculó el número de casos de lepra según las secciones censales y se verificó la asociación con los determinantes sociales mediante la aplicación del modelo aditivo generalizado de ubicación, escala y forma (GAMLSS). Como resultado, en Imperatriz, la estadística de barrido identificó áreas de alto riesgo de la enfermedad ($RR > 1$), y el modelo logístico mostró que las dimensiones compuestas por los determinantes: género, educación, alto número de residentes por hogar y bajos ingresos se asociaron a áreas de alto riesgo ($OR = 1,25$; $IC\ 95\% = 1,07-1,49$; $ROC = 0,65$). En Ribeirão Preto, los resultados del mejor modelo indicaron que hombres y mujeres sin educación y personas con un ingreso de 1 a 2 salarios mínimos se asociaron con un aumento relativo en el número de casos de lepra (7,37% [$p=0,0086$], 7,10% [$p=0,0057$] y 2,44% [$p=0,0268$], respectivamente). Los hombres negros y las mujeres marrones sin educación se asociaron con un aumento relativo en el número de casos de la enfermedad (10,77% [$p=0,0162$] y 4,02% [$p=0,0081$], respectivamente). El estudio permitió evidenciar la relación de los determinantes sociales con el riesgo de lepra en dos escenarios diferentes. Las personas sin educación y con bajos niveles de ingresos se asociaron con enfermedades en ambos escenarios. Estos resultados refuerzan que las situaciones de vulnerabilidad son uno de los principales factores responsables de mantener la endemicidad de la lepra en estos escenarios y, en consecuencia, en Brasil.

Palabras claves: Lepra, Determinantes Sociales de la Salud, Estudios Ecológicos, Análisis Espacial, Análisis de Series Temporales.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Formas clínicas da hanseníase de acordo com a classificação de Madri.	32
Quadro 2 – Indicadores de monitoramento do progresso da eliminação da Hanseníase enquanto problema de saúde pública.....	40
Quadro 3 – Determinantes da saúde com impacto na hanseníase	52
Quadro 4 - Componentes da questão de pesquisa, segundo acrônimo PICO.	57
Quadro 5- Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.	59
Quadro 6- Caracterização das publicações dos artigos incluídos na revisão.....	62
Quadro 7 – Descrição das formas clínicas da hanseníase, segundo Classificação Internacional de Doenças	89
Quadro 8 – Variáveis selecionadas do Censo Demográfico 2010 (IBGE).....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases e Atividades do Processo do Mapeamento Sistemático.....	56
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos segundo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).	60
Figura 3- Determinantes sociais da saúde: Modelo de Dahlgren e Whitehead, 1991	79
Figura 4- Modelo proposto no marco conceitual da Comissão de Determinantes Sociais da Saúde, 2010.....	81
Figura 5 - Mapa de localização do município de Imperatriz/MA, Brasil (2006 – 2016)	86
Figura 6 – Mapa de localização do município de Ribeirão Preto/SP, Brasil (2006 - 2016).....	88

ARTIGO 1

Fig 1. Map of the location of the Imperatriz, Maranhão, Brazil.....	98
Fig 2. Leprosy high risk areas, Imperatriz, Maranhão, Brazil (2006 - 2016).	107

ARTIGO 2

Fig 1. Location map of the study setting, Imperatriz, MA, Brazil.....	126
Fig 2. Trend of leprosy total detection rates and detection rates among men and women, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).....	132
Fig 3. Ratio between detection rates for men and women, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).....	133
Fig 4. Trends of leprosy according to sex and age groups, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).....	135
Fig 5. ARIMA model (3,1,0) adjusted for leprosy total detection rates (2006-2016) and forecast of leprosy detection rates (2017-2020), Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).	138
Fig 6. SARIMA model (9,1,0) (1,0,0) ₁₂ adjusted for leprosy detection rates among men (2006-2016) and forecast of leprosy detection rates among men (2017-2020), Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).	139

Fig 7. ARIMA model (0,1,3) adjusted for leprosy detection rates among women (2006-2016) and forecast of leprosy detection rates among women (2017-2020), Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016). **140**

ARTIGO 3

Figure 1. Map of the location of the city of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.**161**

Figure 2. Spatial distribution and density of leprosy cases according to census tracts, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006 - 2016). **169**

Figure 3. Diagnostic graphs of the adjusted model.**173**

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1. Variables selected from the 2010 Demographic Census (IBGE) for the construction of the social determinants, Imperatriz, Maranhão, Brazil.	100
Table 2. Main characteristics of the leprosy cases and respective rates per 100,000 inhabitants, Imperatriz, Maranhão, Brazil (2006-2016).	104
Table 3. Matrix of the original variables and the dimensions of the social determinants, Imperatriz, Maranhão, Brazil.	108
Table 4. Predictive analysis of the social determinants associated with the areas at risk of leprosy, Imperatriz, Maranhão, Brazil (2006-2016).	109

ARTIGO 2

Table 1. Profile of leprosy cases according to sex, age group, and average percentage of rates, Imperatriz, MA, Brazil (2006 – 2016).	131
Table 2. Analysis of residuals of temporal modeling of detection rates, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).	136
Table 3. Predictive analysis of the detection rates models, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016)	137

ARTIGO 3

Table 1. Variables selected from the Demographic Census, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.	163
Table 2. Main characteristics of the georeferenced leprosy cases, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006 - 2016).	170
Table 3. Fit of the final model for comprehending the association of social inequalities and the leprosy burden in a scenario of low endemicity, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006 - 2016).	171

LISTA DE SIGLAS

APS	Atenção Primária à Saúde
BCG	Bacilo de Calmette-Guerin
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCP	Comissão Coordenadora do Programa
CGHDE	Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação
CNDSS	Comissão Nacional Sobre Determinantes Sociais
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CSE FMRP/USP	Centro Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EERP/USP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GAMLSS	<i>Generalized Additive Models for Location Scale and Shape</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MA	Maranhão
MB	Multibacilar
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PNEH	Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase

PQT	Poliquimioterapia
PQT-U	Poliquimioterapia Única
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSE	Programa de Saúde Escolar
PubMed	<i>National Library of Medicine and the National Institutes of Health</i>
RD	Representante Discente
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFMA	Universidade Federal Do Maranhão
UGRSI	Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	22
INTRODUÇÃO.....	29
Breve caracterização da hanseníase	30
Principais estratégias para a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.....	35
Epidemiologia da hanseníase no Brasil	45
Estudos ecológicos na hanseníase.....	48
MAPEAMENTO SISTEMÁTICO DA LITERATURA.....	54
Processo de Condução do Mapeamento Sistemático.....	55
ETAPA 1 - Elaboração da questão de pesquisa	57
ETAPA 2 – Critérios de inclusão, exclusão e a busca na literatura.....	57
ETAPA 3 - Extração das informações dos estudos	60
ETAPA 4 - Análise dos estudos incluídos.....	61
ETAPA 5 - Interpretação dos resultados	61
ETAPA 6 – Apresentação da Revisão	61
OBJETIVOS.....	76
Objetivo geral	77
Objetivos específicos	77
Artigo 1	77
Artigo 2	77
Artigo 3	77
QUADRO TEÓRICO.....	78
MATERIAIS E MÉTODOS.....	84
Delineamento da Pesquisa	85
Cenários da Pesquisa	85
Imperatriz.....	85
Ribeirão Preto	86
Unidade de análise	88
População da pesquisa	89
Fontes de dados e variáveis do estudo	89

Plano de análise	91
Aspectos éticos	92
ARTIGOS.....	93
Artigo 1	94
Artigo 2.....	121
Artigo 3.....	156
CONCLUSÃO.....	193
REFERÊNCIAS	196
ANEXOS	212

APRESENTAÇÃO

Minha aproximação e interesse com a hanseníase ocorreu no ano de 2013 na disciplina Estágio Curricular Supervisionado na Atenção Básica, da grade curricular do curso de Bacharelado em Enfermagem da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP). Nessa disciplina, o campo de estágio era a unidade Centro Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (CSE FMRP/USP), cujo docente responsável pela disciplina era o Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio e a supervisora de campo a Enfermeira Ivana Astolpho Gandra Passeri.

Nesse estágio, fiquei responsável pelo ambulatório de hanseníase, e devo dizer que foi um momento muito importante em minha formação enquanto estudante de enfermagem, pois o contato com essa temática me possibilitou várias reflexões e indagações que, até os dias de hoje, não foram totalmente respondidas. Como uma doença infectocontagiosa, curável, com tratamento gratuito disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ser um grave problema de saúde pública no Brasil? Sendo o Brasil o segundo país com maior quantidade de casos da doença no mundo, porque a hanseníase é pouco divulgada, pouco debatida e não é incluída nas principais agendas de prioridade em saúde?

Ainda no estágio pude me deparar com dois conceitos intrínsecos a doença: o estigma e o fato de ser uma Doença Tropical Negligenciada. O estigma pude perceber em pacientes que, em pleno verão, frequentavam o serviço de saúde para receber a Poliquimioterapia (PQT) com agasalhos ou camisas de manga longa, com medo de que suas lesões/manchas fossem percebidas por terceiros; também em pacientes que tinham preferência por se consultar e buscar a PQT próximo ao horário de fechamento da unidade, em que a circulação de pessoas era menor, com medo de que fossem vistas em tratamento da hanseníase. A questão de ser uma doença negligenciada pude perceber, sobretudo, pelas escassas campanhas na grande mídia sobre a doença (lembrando que o Brasil é o segundo país em número de casos da doença), o pouco investimento em novos tratamentos e medicamentos, e acima de tudo, que as pessoas em vulnerabilidade social eram as que estavam em maior risco de acometimento pela doença. Essas questões e a rotina de atendimentos no ambulatório foram despertando cada vez mais meu interesse na hanseníase.

Nessa época, semanalmente me reunia com o Prof. Ricardo em campo de estágio tratando sobre as atividades do ambulatório, e em um desses momentos, manifestei meu interesse em desenvolver um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) na temática hanseníase e que ele me orientasse, o qual prontamente aceitou. Nesse momento, o Prof. Ricardo estava orientando a tese

de doutorado da Profa. Flávia Meneguetti Pieri, cujo tema de investigação era hanseníase, ficando acordado entre nós que meu TCC fosse oriundo de um objetivo específico da tese da Profa. Flávia. Com a orientação do TCC passei a frequentar o grupo de pesquisa, participando de discussões e convivendo com os alunos de Pós-Graduação orientados pelo Prof. Ricardo.

Desde o início da construção do TCC e participação no grupo fui me identificando com as atividades de pesquisa, e mesmo sem ter finalizado esse trabalho (e a própria graduação) já estava pensando na possibilidade de uma Pós-Graduação, especificamente o mestrado, cujo objeto de investigação fosse a hanseníase. Devo destacar que o estágio no ambulatório me incentivou a querer compreender cada vez mais a hanseníase no município de Ribeirão Preto, uma vez que, apesar do município ser de baixa prevalência e média detecção da doença, era perceptível que grande parcela dos pacientes atendidos eram oriundos de determinados bairros, que a hanseníase era “localizada” no município.

Essa minha indagação sobre a distribuição da hanseníase em Ribeirão Preto se alinhou perfeitamente com as metodologias que o grupo de pesquisa estava se aprimorando, os estudos ecológicos e a utilização da análise espacial, que inicialmente, estavam sendo aplicados no contexto da tuberculose, principal tema de investigação do Prof. Ricardo. Assim, em 2014, com a orientação do Prof. Ricardo e a colaboração dos colegas de grupo, especialmente Mellina Yamamura, Juliane de Almeida Crispim, Michele Mosna Touse e Luiz Henrique Arroyo, construí meu projeto e concorri a uma vaga no mestrado pelo Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública da EERP/USP, com o projeto intitulado: “Áreas de Risco para ocorrência de hanseníase no município de Ribeirão Preto/SP”, sendo aprovado, com a concessão de uma bolsa de mestrado do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

O período do mestrado foi muito importante em minha formação, especialmente pela oportunidade de cursar disciplinas que contribuíram com meu aprimoramento teórico-metodológico e por assumir as responsabilidades no grupo de pesquisa destinadas aos Pós-Graduandos, em que pude contribuir com orientações de TCC e iniciação científica de alunos de graduação, participação na construção de projetos e relatórios científicos, participação em disciplinas de graduação e no processo de escrita e submissão de artigos científicos.

Um ponto que devo destacar no mestrado diz respeito à minha participação enquanto Representante Discente (RD) junto a Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública. Nessa comissão, como RD, meu papel era trazer as

demandas/reivindicações dos pós-graduandos junto a Comissão, bem como participar das decisões, avaliações e gestão do Programa. A participação nessa comissão foi fundamental para minha formação enquanto pós-graduando, onde pude ver, na prática, a gestão de um Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu*, e nesse processo devo destacar as figuras do Prof. Dr. Pedro Fredemir Palha, Profa. Dra. Ione Carvalho Pinto, Profa. Dra. Flávia Azevedo Gomes-Sponholz, Profa. Dra. Susana Segura Munõz e a Secretaria Shirley Ferreira de Figueiredo, que sempre, prontamente e pacientemente, me auxiliaram no entendimento dos processos e atividades, sanando minhas dúvidas.

Quanto ao meu projeto de mestrado, os resultados demonstraram que a hanseníase apresentava um comportamento heterogêneo em Ribeirão Preto, sendo os bairros com maiores vulnerabilidades sociais os locais com maior quantidade de casos e aglomerados de risco da doença, respondendo até então minha hipótese levantada desde o período de estágio no ambulatório de hanseníase. Destaca-se também que os resultados de minha dissertação foram publicados no importante periódico *PLOS Neglected Tropical Diseases* (RAMOS et al., 2017) em 2017. Apesar da publicação em um importante periódico científico e a defesa da dissertação, os resultados da pesquisa ainda me despertam alguns questionamentos. Sendo os aglomerados de risco localizados em bairros com maiores vulnerabilidades sociais, quais seriam os principais determinantes sociais que estavam relacionados com a hanseníase no município de Ribeirão Preto?

Baseado nessa pergunta de pesquisa, e considerando a incipiente quantidade de estudos relacionados a hanseníase com condições socioeconômicas em cenários de baixa endemicidade da doença, após minha defesa de mestrado, comecei a elaborar meu projeto de doutorado cujo objetivo de investigação era verificar a associação da hanseníase com determinantes sociais no município de Ribeirão Preto.

Ao passo que estava na elaboração de meu projeto de doutorado, frequentemente me reunia com o Prof. Dr. Marcelino Santos Neto, docente da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e egresso de doutorado do Prof. Ricardo. Nessas reuniões, discutíamos e compartilhávamos as metodologias de análise utilizadas pelo grupo, bem como, questões relacionadas a epidemiologia da tuberculose e hanseníase nos cenários de Ribeirão Preto e Imperatriz – Maranhão, local de inserção do Prof. Marcelino. O Prof. Marcelino esboçava interesse em realizar um estudo sobre a distribuição espacial da hanseníase e determinantes sociais em Imperatriz, município hiperendêmico da doença, utilizando as técnicas analíticas empregadas pelo grupo de pesquisa.

A partir de várias reuniões e discussões, e conjuntamente com o Prof. Ricardo, firmamos uma parceria de que meu projeto de doutorado, além de Ribeirão Preto, incluísse o município de Imperatriz, objetivando para os dois cenários a verificação da associação entre hanseníase e determinantes sociais.

Em um primeiro momento parecia estranho, e pouco comum, investigar dois cenários com perfil epidemiológico tão distinto e geograficamente tão distantes, contudo, essa proposta também poderia responder a uma lacuna de conhecimento: Será que os determinantes sociais da hanseníase de um município hiperendêmico e um município de baixa endemicidade seriam semelhantes? Outro aspecto, poucos estudos se propõem a analisar a hanseníase em dois cenários distintos, além do fato de serem escassas as investigações sobre a epidemiologia da hanseníase a nível municipal, e a proposta de uma tese com esses dois cenários e essa unidade de análise responderia essas lacunas. A partir disso, ao final do ano de 2017, me inscrevi no processo seletivo de doutorado com o projeto, até então, intitulado: “Marcadores de desigualdade social e sua associação ao risco de hanseníase: uma abordagem geo-epidemiológica”, obtendo aprovação em novembro desse ano, com a concessão de uma bolsa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) ao início de 2018.

O período do doutorado foi essencial para meu aprimoramento nas atividades de pesquisa e docência, participando da elaboração projetos de pesquisa, na construção de artigos científicos e atividades junto a disciplinas de graduação. Ocupei por uma segunda vez o cargo de RD junto à Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública, participando do momento em que o Programa alcançou a nota 7 da CAPES.

No ano de 2019, devo destacar um aspecto muito importante que ocorreu no grupo de pesquisa e que impactou diretamente em minha formação, a visita da Profa. Dra. Dulce Gomes da Universidade de Évora – Portugal, em Ribeirão Preto, para ministrar uma série de palestras e minicursos sobre a aplicação da análise de séries temporais na área da saúde. As discussões com a Profa. Dulce no grupo de pesquisa possibilitou uma ampliação do nosso horizonte investigativo, uma vez que o grupo de pesquisa se debruçava na compreensão dos agravos (tuberculose e hanseníase) de acordo com o “espaço”, e a Profa. Dulce nos trouxe a importância do “tempo” na epidemiologia dessas doenças. Inicialmente, em meu projeto, não estava previsto a utilização de séries temporais, contudo, com os conhecimentos e participação da Profa. Dulce, percebemos a

importância de ser mensurar a evolução da hanseníase ao longo do tempo, bem como, seu potencial de aplicação na epidemiologia e pesquisa científica.

Como outro acontecimento marcante, contudo negativo, devo destacar a pandemia da COVID-19, declarada em março de 2020, que trouxe impactos nas atividades acadêmico-científicas da pós-graduação. Até então, tínhamos uma rotina presencial no grupo de pesquisa e na EERP/USP, bruscamente interrompida devido às medidas de isolamento social adotadas para a contenção da COVID-19. As atividades de pesquisas se mantiveram através de recursos virtuais, contudo, a interrupção da rotina presencial e o distanciamento físico de colegas, professores e parceiros de pesquisa trouxe prejuízos no aprendizado e compartilhamento de conhecimentos.

Em relação ao projeto, destaco que até o presente momento publiquei três artigos científicos em importantes periódicos. Sobre o cenário de Imperatriz, tenho uma publicação no periódico *Leprosy Review* (RAMOS et al., 2020a) e outra na PLOS ONE (RAMOS et al., 2020b), ambas em 2020; em Ribeirão Preto, obtive uma publicação no periódico *Acta Tropica* (RAMOS et al., 2021) em 2021, e a submissão de um manuscrito na *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, também em 2021. Dessas publicações, como principais conclusões, destaca-se que a hanseníase apresenta associação com determinantes sociais em ambos os cenários, e que independentemente de se tratar de um local hiperendêmico e outro de baixa endemicidade, a nível municipal, os determinantes encontrados se assemelham.

Esta tese foi elaborada conforme as normas do Programa de Pós-Graduação Enfermagem e Saúde Pública, apresentada em formato de artigo. Das publicações oriundas, sou o primeiro autor em todas, juntamente com meu orientador. Foi definido como formato de apresentação desta tese:

1. Introdução delimitando o objeto de estudo;
2. Revisão de literatura acerca da temática estudada;
3. Objetivos gerais do projeto de pesquisa e objetivos específicos dos artigos apresentados;
4. Marco Teórico do projeto de pesquisa;
5. Materiais e Métodos;
6. Apresentação dos três artigos que compõe a tese de doutorado, que estão no formato requerido pelas revistas em que foram publicados;
7. Conclusão.

Os três artigos publicados durante o percurso de doutoramento e apresentados nesta tese são:

- **Artigo 1** - Publicado na *Leprosy Review* no ano de 2020, intitulado: “Magnitude of social determinants in high risk areas of leprosy in a hyperendemic city of northeastern Brazil: an ecological study”.
- **Artigo 2** - Publicado na PLOS ONE no ano de 2020, intitulado “Trends and forecasts of leprosy for a hyperendemic city from Brazil’s northeast: Evidence from an eleven-year time-series analysis”.
- **Artigo 3** – Publicado na *Acta Tropica* no ano de 2021, intitulado: “Social inequalities and their association with the leprosy burden in a Brazilian city of low endemicity: an ecological study”.

Ressalta-se que, de acordo com normas citadas anteriormente, os artigos publicados podem ser apresentados nos idiomas português, inglês ou espanhol.

No mais, a presente tese finaliza uma importante etapa de minha formação acadêmica, iniciada a partir de indagações de um aluno de graduação de enfermagem, que, após alguns anos, se transformaram em uma tese de doutorado. Espero, a partir desse trabalho, trazer contribuições para a temática da hanseníase, doença tão presente e ao mesmo tempo tão invisível no Brasil.

Breve caracterização da hanseníase

A hanseníase, conhecida desde os tempos bíblicos como lepra, é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica que se manifesta, principalmente, por lesões cutâneas com diminuição da sensibilidade (EICHELMANN, 2013; EIDT, 2004). A terminologia hanseníase é uma iniciativa brasileira para minimizar o preconceito atribuído às pessoas acometidas pela doença, adotada pelo Ministério da Saúde em 1976, e com isso, o nome Lepra e seus adjetivos passam a ser proibidos no País (BRASIL, 2019a, EIDT, 2004).

O agente etiológico da hanseníase é o *Mycobacterium leprae*, um bacilo parasita intracelular álcool-ácido resistente. É a única espécie de micobactéria que infecta nervos periféricos, especificamente as células de Schwann, possuindo a capacidade de infectar grande número de indivíduos (alta infectividade), embora poucos adoeçam (baixa patogenicidade). O período de incubação é longo, em média, de dois a sete anos, podendo variar de períodos inferiores a dois e superior a dez anos (BRASIL, 2019a; WHO, 2018; EICHELMANN, 2013).

Em decorrência do acometimento do sistema nervoso periférico (terminações nervosas livres e troncos nervosos) surgem a perda de sensibilidade, as atrofias, parestias e paralisias musculares que, se não diagnosticadas e tratadas adequadamente, podem evoluir para incapacidades físicas permanentes. As manifestações clínicas da hanseníase dependem mais da resposta imunocelular do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae* que da capacidade de multiplicação bacilar (EICHELMANN, 2013; BRASIL, 2002).

Considera-se um caso de hanseníase quando um ou mais dos seguintes achados encontram-se presentes: lesão de pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil, espessamento de tronco nervoso associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas ou presença de bacilos *Mycobacterium leprae* confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biopsia de pele (WHO, 2018; BRASIL, 2016). A hanseníase é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional e de investigação obrigatória, devendo as Fichas de Notificação/Investigação serem preenchidas pelas unidades assistenciais para cada paciente quando da suspeita da ocorrência da doença e registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (SINAN, 2020).

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, baseado na história clínica, nas condições de vida do indivíduo e no exame dermatológico e neurológico. Estes dois últimos tem o objetivo de identificar lesões ou áreas da pele com diminuição ou perda de

sensibilidade, comprometimento de nervos periféricos, além de alterações sensitivas, motoras ou autonômicas. A baciloscopia de esfregaço intradérmico e o exame histopatológico (biópsia de pele) também devem ser utilizados como exames complementares para o diagnóstico da doença (BRASIL, 2002).

O homem é reconhecido como a única fonte de infecção da hanseníase, e estima-se que 90% da população tenha defesa natural que confere imunidade contra o *Mycobacterium leprae*, e sabe-se que a suscetibilidade ao bacilo tem influência genética (BRASIL, 2002). A transmissão ocorre por meio de contato íntimo (próximo) e prolongado de um doente sem tratamento que elimina o bacilo para o meio exterior através das vias aéreas superiores (gotículas), infectando pessoas suscetíveis. Destaca-se que o domicílio é um dos mais importantes espaços para a propagação da infecção, sendo que o maior risco é observado em contatos intradomiciliares que residem ou tenham residido com o doente nos últimos cinco anos (BRASIL, 2019a).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), para fins operacionais de tratamento, os doentes são classificados em paucibacilares (PB – presença de até cinco lesões de pele com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, quando disponível) ou multibacilares (MB – presença de seis ou mais lesões de pele ou baciloscopia de raspado intradérmico positiva) (WHO, 2018). Além dessa classificação, o Brasil também utiliza a classificação de Madri (1953), agrupando a doença de acordo com as manifestações clínicas relacionadas ao tipo de resposta imunológica ao *Mycobacterium leprae*: hanseníase indeterminada (PB), tuberculoide (PB), dimorfa ou borderline (MB) e virchowiana (MB) (BRASIL, 2002). As características das formas clínicas estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Formas clínicas da hanseníase de acordo com a classificação de Madri.

Hanseníase indeterminada	Forma inicial, evolui espontaneamente para a cura na maioria dos casos ou para as formas polarizadas em cerca de 25% dos casos, o que pode ocorrer no prazo de três a cinco anos. Geralmente, encontra-se apenas uma lesão, de cor mais clara que a pele normal, com distúrbio da sensibilidade, ou áreas circunscritas de pele com aspecto normal e com distúrbio de sensibilidade, podendo ser acompanhadas de alopecia e/ou anidrose.
Hanseníase tuberculoide	Forma mais benigna e localizada que aparece em pessoas com alta resistência ao bacilo. As lesões são poucas (ou única), de limites bem definidos e pouco elevados, e com ausência de sensibilidade. Ocorre comprometimento simétrico de troncos nervosos, podendo causar dor, fraqueza e atrofia muscular. Próximos às lesões em placa, podem ser encontrados filetes nervosos espessados. Nas lesões e/ou trajetos de nervos, pode haver perda total da sensibilidade térmica, tátil e dolorosa, ausência de sudorese e/ou alopecia. A clínica é caracterizada por lesões papulosas ou nodulares, únicas ou em pequeno número, principalmente na face.
Hanseníase dimorfa (ou borderline)	Forma intermediária, resultante de uma imunidade também intermediária, com características clínicas e laboratoriais que podem se aproximar do polo tuberculoide ou virchowiano. A variedade de lesões cutâneas é maior e estas apresentam-se como placas, nódulos eritemato-acastanhados, em grande número, com tendência à simetria. As lesões mais características dessa forma clínica são denominadas lesões pré-faveolares ou faveolares, sobrelevadas ou não, com áreas centrais deprimidas e aspecto de pele normal, com limites internos nítidos e externos difusos. O acometimento dos nervos é mais extenso, podendo ocorrer neurites agudas de grave prognóstico.
Hanseníase virchowiana (ou lepromatosa)	Nesse caso, a imunidade celular é nula e o bacilo se multiplica com mais facilidade, levando a uma maior gravidade, com anestesia dos pés e mãos. Esse quadro favorece os traumatismos e feridas, que por sua vez podem causar deformidades, atrofia muscular, inchaço das pernas e surgimento de lesões elevadas na pele (nódulos). As lesões cutâneas caracterizam-se por placas infiltradas e nódulos (hansenomas), de coloração eritemato-acastanhada ou ferruginosa, que podem se instalar também na mucosa oral. Podem ocorrer infiltração facial com madarose superciliar e ciliar, hansenomas nos pavilhões auriculares, espessamento acentuação dos sulcos cutâneos. Pode, ainda, ocorrer acometimento da laringe, com quadro de rouquidão, e de órgão internos (fígado, baço, suprarrenais e testículos), bem como a hanseníase históide, com predominância de hansenomas com aspecto de queloides ou fibromas, com grande número de bacilos. Ocorre comprometimento de maior número de troncos nervosos de forma simétrica.

Fonte: Ministério da Saúde, 2019.

Uma característica clínica da hanseníase que dificulta o tratamento e seguimento dos casos são os estados reacionais ou reações hansênicas, caracterizados por alterações do sistema imunológico que se exteriorizam como manifestações inflamatórias agudas e subagudas, mais

frequentes nos casos MB. Essas reações podem ocorrer antes do diagnóstico da doença, durante ou depois do tratamento, e caracterizam-se por:

- **Reação tipo 1 ou reação reversa** – Aparecimento de novas lesões dermatológicas (manchas ou placas), infiltração, alterações de cor e edema nas lesões antigas, com ou sem espessamento e neurite;
- **Reação tipo 2 ou reação de eritema nodoso hansênico** – É a expressão clínica mais frequente, cujo quadro inclui nódulos subcutâneos dolorosos, acompanhados ou não de febre, dores articulares e mal-estar generalizado, com ou sem espessamento e neurite.

Destaca-se que os estados reacionais são a principal causa de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela hanseníase.

No Brasil, o tratamento do doente com hanseníase é realizado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), em regime ambulatorial, por meio de esquemas terapêuticos padronizados internacionalmente pela OMS, a poliquimioterapia (PQT), disponível gratuitamente. A PQT é composta pela associação dos medicamentos Rifampicina, Dapsona e Clofazimina, o que evita a resistência medicamentosa do bacilo, que pode ocorrer com a administração de apenas um medicamento. A PQT provoca a morte do bacilo e evita a evolução da doença, interrompendo a transmissão após a administração das primeiras doses (WHO, 2018; BRASIL, 2016).

Recentemente uma nova abordagem para o tratamento da hanseníase está sendo implantada, a Poliquimioterapia Única (PQT-U), que compreende a administração dos três medicamentos para todos os pacientes (adultos e crianças) e ambas as classificações (PB e MB), com duração de seis meses para casos PB, e no caso de MB, esse tempo de administração deve durar 12 meses (BRASIL, 2021a). Para ambos os esquemas, o tratamento estará concluído com o término das doses (alta por cura)

Além do tratamento PQT, os serviços de saúde devem concentrar atenção especial na prevenção e manejo das incapacidades e deformidades físicas decorrentes da doença, que podem ser classificadas em grau 0, 1 ou 2, o que varia de acordo com o comprometimento neural. Para o grau 0, classifica-se os casos que não têm qualquer tipo de incapacidade funcional; o grau 1 abrange aqueles que apresentam perda da sensibilidade protetora e o grau 2 os pacientes que, além da perda da sensibilidade, apresentam complicações tais como: úlceras tróficas, garras, reabsorções ósseas em mãos e/ou pés ou, ainda, lesões oculares diversas (LANA et al, 2008).

As incapacidades e deformidades acarretam a diminuição da capacidade de trabalho, limitação da vida social, além de serem os principais responsáveis pelo estigma e preconceito que recaem sobre seus portadores. Por essa razão, além da sua magnitude, a hanseníase deve ser pensada também pela sua transcendência, em função do sofrimento humano, discriminação social e prejuízos econômicos que vêm sempre associados à doença, principalmente se não for oportunamente diagnosticada e tratada (BRASIL, 2008).

As principais medidas para redução da carga da hanseníase estão sustentadas na educação em saúde, dirigida às equipes de saúde, aos casos suspeitos e doentes, aos contatos de casos índices, aos líderes da comunidade e ao público em geral, visando prioritariamente incentivar a demanda espontânea de doentes; investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos; tratamento com a PQT até a cura, prevenção e tratamento de incapacidades; vigilância epidemiológica, exame de contatos, orientações e aplicação da vacina do bacilo de Calmette-Guérin (BCG), que demonstra um efeito preventivo contra a hanseníase, reduzindo a morbidade e a observância de formas contagiosas entre os contatos (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2016).

Juntamente com essas medidas, ações e políticas públicas que combatam o estigma devem ser elaboradas. Aspectos relacionados ao estigma e à discriminação promovem a exclusão social e, ao mesmo tempo, podem produzir consequências negativas que resultam em interações sociais desconfortáveis, limitando o convívio social, sofrimento psíquico e, conseqüentemente, pode interferir no diagnóstico e adesão ao tratamento da hanseníase, perpetuando um ciclo de exclusão social e econômica (BRASIL, 2021b).

A hanseníase está inserida no grupo de doenças tropicais negligenciadas, prevalecendo em áreas em que a população é submetida a situações de vulnerabilidade socioeconômica, com dificuldades de acesso aos serviços de saúde (BRASIL, 2010; MOREL, 2006). Em várias partes do mundo, a doença assumiu o caráter de problema de saúde pública, trazendo consigo transtornos sociais, políticos e econômicos e sua eliminação a nível nacional mostra-se, ainda hoje, mais complexa do que se supunha (CASTRO, 2019).

Principais estratégias para a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública

Em 1991, durante a 44ª Assembleia Mundial de Saúde da OMS, estabeleceu-se como estratégia a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública até o final do ano 2000, definindo como indicador de eliminação um coeficiente de prevalência de menos de um caso por 10.000 habitantes (WHO, 1991). Passados 30 anos da 44ª Assembleia e dos contínuos esforços globais para o alcance dessa meta, em nível global, considera-se que a eliminação da hanseníase foi alcançada, porém, a níveis nacional e subnacional, muitos países, incluindo o Brasil, não alcançaram a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.

Para auxiliar os países signatários das metas estabelecidas, a OMS publica quinquenalmente planos estratégicos para combate à hanseníase, que além de revisões das metas e indicadores, trazem orientações para os serviços de saúde e organizações sociais parceiras no combate à doença (CASTRO, 2019).

Como primeira grande estratégia, destaca-se o “Plano Estratégico para Eliminação da Hanseníase 2000-2005” publicado pela OMS, que incentivava os países endêmicos a assumir o compromisso de assegurar que as principais atividades de controle da hanseníase, que incluem o diagnóstico, tratamento PQT, aconselhamento ao paciente e sua família, educação comunitária, prevenção e manejo de incapacidades/deficiências e sua reabilitação estariam disponíveis e acessíveis a todo indivíduo no serviço de saúde mais próximo (WHO, 2000).

A implementação em grande escala do Plano Estratégico aumentou a cobertura das atividades de controle da doença e levou muitos casos não detectados aos serviços de saúde para tratamento, entretanto, em muitos países, a implementação do Plano foi vagarosa. Além disso, a dependência continuada de profissionais e instituições especializados inibiu o processo de desenvolvimento da capacidade e competência dos profissionais da saúde para assumir a responsabilidade pelo controle da hanseníase nas suas áreas. Em suma, a meta do Plano Estratégico 2000-2005 era a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, definida como a redução da prevalência a menos de um caso em cada 10.000 habitantes, em nível nacional (OMS, 2005; WHO, 2000).

Posteriormente a primeira estratégia, destaca-se a publicação da “Estratégia global para aliviar a carga da hanseníase e manter as atividades de controle da hanseníase (Período do Plano: 2006-2010) ” que manteve a maioria dos princípios básicos de controle da estratégia anterior,

baseados na detecção oportuna de novos casos e seu tratamento com a PQT, além da atenção de qualidade aos pacientes equitativamente distribuída, financeiramente exequível e facilmente acessível (OMS, 2005).

As mudanças trazidas por esse plano focalizam na organização do controle da hanseníase, na atitude dos profissionais e beneficiários de atenção à saúde e em acordo entre os parceiros nos níveis global, nacional e regional. Os principais elementos dessa estratégia foram:

- Sustentar as atividades de controle da hanseníase em todos os países endêmicos;
- Usar a detecção de casos como principal indicador para monitorar o progresso;
- Assegurar diagnóstico de qualidade, gestão de casos, registro e notificação em todas as comunidades endêmicas;
- Fortalecer os serviços rotineiros e de encaminhamento;
- Descontinuar a abordagem baseada exclusivamente em campanhas;
- Desenvolver ferramentas e procedimentos baseados na atenção domiciliar/comunitária, integrados e localmente apropriados para a prevenção de incapacidades/deficiências e para a provisão de serviços de reabilitação;
- Promover pesquisa operacional a fim de melhorar a implementação de uma estratégia sustentável;
- Incentivar o apoio mútuo dos parceiros, em todos os níveis.

Dentre os elementos dessa nova estratégia, salienta-se o estímulo para que as ações não ocorressem apenas no âmbito de “Campanhas” e sim de forma contínua, a longo prazo, orientando a sustentação de serviços integrados e de alta qualidade de controle da hanseníase.

Outro ponto que merece ser destacado é a utilização da detecção de casos como indicador de monitoramento de progresso da doença. Com a inclusão desse indicador, a OMS passou a reconhecer que a redução da doença é algo complexo, que requer diminuição não apenas na prevalência, mas também no coeficiente geral de detecção, pois a análise cruzada de tais coeficientes oferece informações sobre a eficiência operacional dos serviços envolvidos no controle da hanseníase. Indivíduos diagnosticados e não curados inflam a prevalência e indicam que os serviços de saúde não estão seguindo adequadamente o protocolo terapêutico, ou ainda que há uma dificuldade de adesão ao tratamento (RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2018).

No Brasil, as estratégias globais contribuíram com o surgimento do Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase (PNEH) em 2004, e a publicação, pelo Ministério da Saúde, do “Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal 2006 – 2010” no ano de 2006. O Plano brasileiro era orientado pelos mesmos princípios norteadores da estratégia global 2006-2010, com adaptações à estrutura de saúde do país (BRASIL, 2006). Dentre essas adaptações, foi a partir desse plano que se iniciou a descentralização das ações de diagnóstico e de tratamento em grande escala para a atenção básica, objetivando o aumento da cobertura das atividades de eliminação da hanseníase.

Em 2010 a OMS publicou a “Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (2011-2015)”, que manteve os princípios fundamentais de controle da hanseníase das estratégias anteriores, baseados na detecção oportuna de casos novos e no tratamento com a PQT, além da manutenção de condições que garantiriam o atendimento de qualidade aos pacientes, com serviços equitativamente distribuídos (OMS, 2010a; OMS, 2010b).

Como principais mudanças, destaca-se a recomendação da utilização da taxa de detecção de casos com grau 2 de incapacidade entre os casos novos, por 100.000 habitantes, como indicador chave para monitorar o progresso de eliminação da doença, em acréscimo à atual lista de indicadores (detecção e prevalência), e a aplicação de estratégias inovadoras para detecção de casos novos a fim de reduzir o atraso no diagnóstico e a ocorrência de incapacidades, incluindo o exame de contatos intradomiciliares no momento do diagnóstico (ou pouco tempo depois). Cita-se ainda a recomendação para a inclusão de estratégias especiais para melhorar as atividades de controle entre populações que vivem em áreas de difícil acesso e em periferias urbanas.

Essa estratégia, pautada na redução da “carga da hanseníase” e suas consequências físicas, sociais e econômicas, reforçou aspectos como a detecção precoce, atenção ao número de casos novos que são diagnosticados com incapacidades, o aprimoramento do tratamento de complicações agudas e crônicas causadas pelas reações hansênicas, a reabilitação de pessoas com incapacidades, e a luta contra o estigma e a discriminação, cujo *slogan* era “um mundo sem hanseníase” (OMS, 2010a, OMS, 2010b).

A nível nacional, no ano de 2011, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde criou a “Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE” (Decreto nº 7.530, de 21 de julho de 2011) com o objetivo de fortalecer a resposta para um grupo de doenças em que os resultados dos programas nacionais foram considerados insuficientes e incompatíveis

com a capacidade do SUS de resolução dos problemas de saúde da população (BRASIL, 2011). Neste grupo, além da hanseníase, foram incluídas a esquistossomose, filariose linfática, geohelmintíases, oncocercose e tracoma. Com a criação da CGHDE, o governo brasileiro assume um compromisso público de eliminar esses agravos ou reduzir drasticamente a carga dessas doenças (BRASIL, 2013; BRASIL, 2011).

Em 2013, foi editado o “Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: Plano de ação 2011-2015”, que propunha a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública até 2015 (BRASIL, 2013).

A estratégia para o alcance da eliminação e redução da carga da doença continuava baseada no aumento da detecção precoce e na cura dos casos diagnosticados. Seus objetivos específicos eram:

- Buscar novas estratégias técnico-políticas que promovam impacto na endemia, com destaque aos 253 municípios prioritários;
- Promover o desenvolvimento de ações que favoreçam o diagnóstico precoce na faixa etária de menores de 15 anos;
- Assegurar que a atenção ao doente de hanseníase na rede básica de saúde seja respaldada por uma rede de referência e contra referência;
- Manter a vigilância dos serviços de saúde nos municípios com diferentes níveis de endemicidade;
- Garantir a logística de abastecimento de medicamentos em todo o país;
- Articular com a Secretaria de Assistência à Saúde a garantia de treinamento dos profissionais do SUS nas ações de diagnóstico e tratamento de casos e de educação em saúde, com ênfase no autocuidado, para o atendimento sistemático e contínuo dos doentes na rede básica de saúde;
- Desenvolver parcerias eficazes baseadas em confiança mútua, igualdade e unidade de propósito com organizações não governamentais, entidades civis e religiosas;
- Mobilizar organizações não governamentais, entidades civis e religiosas para a redução do estigma e discriminação contra as pessoas com hanseníase e suas famílias;
- Assegurar o financiamento para o desenvolvimento de ações específicas pelo CGHDE.

Para essa estratégia, dentre os principais objetivos, foram identificadas as áreas geográficas de maior endemicidade da doença, composta por um conjunto de 253 municípios que concentravam 56% dos casos novos diagnosticados e 67% dos casos novos em crianças no ano de 2010. Com a identificação desses municípios, a estratégia promoveu uma articulação com o Programa de Saúde Escolar (PSE), com o intuito de promover ações educativas voltadas a identificação de sinais e sintomas da doença, busca ativa de casos em escolares e seus contatos intradomiciliares.

Para a operacionalização desse objetivo, foram organizadas as “Campanhas Nacionais de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose”, entre os anos de 2013 a 2018 (BRASIL, 2017). Essas campanhas, destinadas a escolares na faixa etária de 5 a 14 anos, matriculados em escolas públicas e pertencentes a municípios endêmicos da doença, com maior vulnerabilidade social, tinha como objetivo identificar casos de hanseníase nessa população, uma vez que a existência de casos nesta faixa etária sinaliza focos de transmissão ativos e infecção recente. Além dos 253 municípios altamente endêmicos, era permitido aos demais municípios brasileiros aderirem à campanha de maneira espontânea (BRASIL, 2017).

No ano de 2016, foi publicado a “Estratégia Global para Hanseníase 2016–2020” baseada nas estratégias quinquenais anteriores de redução da carga de hanseníase no âmbito global e local (WHO, 2016). Essa estratégia estava pautada na visão de “um mundo sem hanseníase” (*a leprosy free-world*): zero doença, zero transmissão, zero incapacidade, zero estigma e discriminação, estando sustentada em três pilares: 1) Fortalecer o controle, a coordenação e a parceria do governo e organizações sociais, (2) Combater a hanseníase e suas complicações, (3) Combater a discriminação e promover a inclusão.

A partir dessa estratégia, a hanseníase foi inserida no objetivo 3 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU), que visa promover o bem-estar e uma vida saudável, com a meta proposta de combater as epidemias de aids, tuberculose, malária e outras doenças transmissíveis e tropicais negligenciadas até o ano de 2030 (ONU, 2015). As metas a serem alcançadas até 2020 estavam pautadas em três indicadores:

- Zero crianças com diagnóstico de hanseníase e deformidades visíveis;
- Taxa de novos casos de hanseníase com deformidades visíveis menor do que um caso por 1 milhão de habitantes;
- Zero países com leis que permitam a discriminação por hanseníase.

Com o pilar de combate à discriminação e aumento da inclusão social das pessoas acometidas, essa estratégia intencionava dar maior visibilidade e peso aos aspectos humanos e sociais que afetam o controle da hanseníase, pois a redução do estigma e a promoção da inclusividade contribuem sobremaneira para o diagnóstico precoce (WHO, 2016).

Em 2016, no Brasil, o Ministério da Saúde publicou as “Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública”, documento de orientações aos gestores, técnicos e profissionais atuantes na Vigilância em Saúde, na Atenção Primária e demais níveis de atenção no que se refere às diretrizes para vigilância, à assistência e à eliminação da hanseníase no Brasil (BRASIL, 2016). Esse documento trouxe atualizações quanto ao diagnóstico, manejo clínico, prevenção e tratamento das incapacidades, além da apresentação dos principais indicadores de monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase enquanto problema de saúde pública (Quadro 2).

Quadro 2 – Indicadores de monitoramento do progresso da eliminação da Hanseníase enquanto problema de saúde pública.

Nome do indicador	Construção	Utilidade	Parâmetros
Taxa de prevalência anual de hanseníase por 10 mil habitantes	Numerador: casos em curso de tratamento em determinado local em 31/12 do ano de avaliação Denominador: população total no mesmo local de tratamento e ano de avaliação Fator de multiplicação: 10 mil.	Medir a magnitude da endemia	Hiperendêmico: $\geq 20,0$ por 10 mil hab. Muito alto: 10,0 a 19,9 por 10 mil hab. Alto: 5,0 a 9,9 por 10 mil hab. Médio: 1,0 a 4,9 por 10 mil hab. Baixo: $< 1,0$ por 10 mil hab.
Taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes	Numerador: casos novos residentes em determinado local e diagnosticados no ano da avaliação Denominador: população total residente, no mesmo local e período Fator de multiplicação: 100 mil	Medir força de morbidade, magnitude e tendência da endemia	Hiperendêmico: $> 40,0/100$ mil hab. Muito alto: 20,00 a 39,99/100 mil hab. Alto: 10,00 a 19,99 /100 mil hab. Médio: 2,00 a 9,99/100 mil hab. Baixo: $< 2,00/100$ mil hab.

Continua

Continuação

Nome do indicador	Construção	Utilidade	Parâmetros
Taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase, na população de zero a 14 anos, por 100 mil habitantes	Numerador: casos novos em menores de 15 anos de idade residentes em determinado local e diagnosticados no ano da avaliação Denominador: população de zero a 14 anos de idade, no mesmo local e período Fator de multiplicação: 100 mil	Medir força da transmissão recente da endemia e sua tendência	Hiperendêmico: $\geq 10,00$ por 100 mil hab. Muito alto: 5,00 a 9,99 por 100 mil hab. Alto: 2,50 a 4,99 por 100 mil hab. Médio: 0,50 a 2,49 por 100 mil hab. Baixo: $< 0,50$ por 100 mil hab.
Taxa de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico por 100 mil hab. (1)	Numerador: casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico, residentes em determinado local e detectados no ano da avaliação Denominador: população residente no mesmo local e período. Fator de multiplicação: 100 mil.	Avaliar as deformidades causadas pela hanseníase na população geral e compará-las com outras doenças incapacitantes. Utilizado em conjunto com a taxa de detecção para monitoramento da tendência de detecção oportuna dos casos novos de hanseníase	A tendência de redução da taxa de detecção, acompanhada da queda deste indicador, caracteriza redução da magnitude da endemia.
Proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico entre os casos novos detectados e avaliados no ano (1)	Numerador: casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico, residentes em determinado local e detectados no ano da avaliação Denominador: casos novos com grau de incapacidade física avaliado, residentes no mesmo local e período. Fator de multiplicação: 100	Avaliar a efetividade das atividades da detecção oportuna e/ou precoce de casos	Alto: $\geq 10\%$ Médio: 5 a 9,9% Baixo: $< 5\%$

Continua

Continuação

Nome do indicador	Construção	Utilidade	Parâmetros
Proporção de casos de hanseníase curados com grau 2 de incapacidade física entre os casos avaliados no momento da alta por cura no ano (1)	Numerador: número de casos de hanseníase residentes e curados com incapacidade física grau 2 no ano da avaliação Denominador: total de casos de hanseníase residentes e que foram encerrados por cura com grau de incapacidade física avaliados no ano da avaliação Fator de multiplicação: 100	Avaliar a transcendência da doença e subsidiar a programação de ações de prevenção e tratamento de incapacidades pós-alta	Alto: $\geq 10\%$ Médio: 5 a 9,9% Baixo: $< 5\%$
Proporção de casos de hanseníase, segundo gênero entre o total de casos novos	Casos de hanseníase do sexo feminino/Total de casos novos Fator de multiplicação: 100	Avaliar a capacidade dos serviços em assistir aos casos de hanseníase	Não específica parâmetro
Proporção de casos segundo classificação operacional entre o total de casos novos	Casos de hanseníase multibacilares/Total de casos novos Fator de multiplicação: 100	Avaliar os casos em risco de desenvolver complicações e para o correto reabastecimento de PQT	Não específica parâmetro
Taxa de detecção de casos novos, segundo raça/cor entre população das respectivas raças/cor	Numerador: casos de hanseníase segundo raça/cor Denominador: população da respectiva raça/cor Fator de multiplicação: 100 mil	Medir a magnitude da endemia segundo raça/cor	Não específica parâmetro

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS (2016)

Essas diretrizes nacionais trouxeram dois novos indicadores de monitoramento da doença, a proporção de casos de hanseníase segundo gênero e a taxa de detecção de casos novos segundo raça/cor. A finalidade da inclusão desses indicadores é mensurar a magnitude da doença no gênero feminino, de maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de incapacidades, e na população negra (preta e parda), submetida a maiores níveis de desigualdades, sobretudo no acesso a serviços de saúde e diagnóstico oportuno (BRASIL, 2016).

Em 2019, ocorreu a criação da Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE), subordinada ao Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019b), que publicou em 2020 a “Estratégia Nacional para Enfrentamento da hanseníase 2019-2022” (BRASIL, 2020a). Essa estratégia configura-se como a mais atual em vigência no cenário brasileiro, estando alicerçada na estratégia global 2016-2020. A estratégia nacional tem como objetivo reduzir a carga da doença no país, estando ancorado nas seguintes metas:

- 1) Reduzir em 23% – de 39 em 2018 para 30 em 2022 – o número total de crianças com grau 2 de incapacidade física;
- 2) Reduzir em 12% – de 10,08/1 milhão de habitantes em 2018 para 8,83/1 milhão de habitantes em 2022 – a taxa de pessoas com grau 2 de incapacidade física;
- 3) Implantar em todas as unidades federativas canais para registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares.

Diferente das estratégias anteriores, a Estratégia Nacional 2019-2022 traz a proposta de trabalhar com todos os municípios brasileiros, e não apenas com os municípios prioritários, alocando-os em grupos, considerando suas características epidemiológicas e operacionais. Para a distribuição e agrupamento dos municípios, foi utilizado como critério a taxa média de detecção da hanseníase, calculada no período de 2013 a 2017, utilizando como denominador a população de 2015 (meio do período), sendo estabelecidos três grupos de acordo com as seguintes características:

- Grupo 1 – Municípios sem casos novos de hanseníase no período de 2013 a 2017;
- Grupo 2 – Municípios que apresentaram taxa de detecção < 10 casos/100.000 habitantes;
- Grupo 3 – Municípios que apresentaram taxa de detecção ≥ 10 casos/100.000 habitantes;

Nesse contexto, com o objetivo geral de reduzir a carga de hanseníase no Brasil, a Estratégia Nacional 2019-2022 propõe subsidiar gestores, técnicos e profissionais de saúde quanto à elaboração dos planos estaduais, regionais e municipais, bem como das ações estratégicas a serem desenvolvidas. Devem-se considerar as peculiaridades locais, com vistas à organização do serviço e qualificação da atenção integral ofertada à pessoa acometida pela doença e suas complicações,

no âmbito da Atenção Primária e nos serviços especializados (ambulatoriais e/ou hospitalares) (BRASIL, 2020a).

A nível global, recentemente, a OMS publicou a “Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 – ‘Rumo à zero hanseníase’ ” (OMS, 2021). Diferente das estratégias anteriores que se concentravam na “eliminação da hanseníase como problema de saúde pública”, a atual estratégia objetiva a interrupção da transmissão e a obtenção de zero casos autóctones. Essa estratégia é estruturada em quatro pilares:

- 1) Implementar, em todos os países endêmicos, um roteiro “zero hanseníase” elaborado pelo próprio país;
- 2) Ampliar a prevenção da hanseníase integrada com a detecção de casos ativos;
- 3) Controlar a hanseníase e suas complicações e prevenir novas incapacidades;
- 4) Combater o estigma e garantir que os direitos humanos sejam respeitados.

Essa estratégia da OMS tem como meta a eliminação da hanseníase considerando a interrupção da transmissão e “Rumo à zero Hanseníase” (zero infecção e doença, zero incapacidade, zero estigma e discriminação). Como principais indicadores a serem alcançados até 2030 destaca-se: Zero novos casos autóctones nos 120 países que reportam a doença, redução em 70% do número anual de novos casos detectados, redução de 90% da taxa por 1 milhão de habitantes de novos casos com incapacidade grau 2, redução de 90% da taxa de casos novos de hanseníase em crianças (OMS, 2021).

A estratégia 2021-2030 foi elaborada no momento em que o mundo estava vivenciando a pandemia da COVID-19, de forma que além das recomendações padrão para o controle da doença, os serviços de saúde locais devem incluir novas tecnologias na sua rotina, como à telemedicina, *m-health*, *e-learning* e a outras abordagens para impulsionar melhorias nos serviços, protegendo trabalhadores da saúde e pacientes contra riscos (OMS, 2021).

Todos esses esforços nacionais e internacionais para o controle da hanseníase trouxeram importantes conquistas, notadamente na redução de indicadores epidemiológicos (incidência, prevalência e incapacidades físicas), elaboração de políticas nacionais de controle da doença e iniciativas e leis para o enfrentamento do estigma e discriminação, além de campanhas de utilidade pública, como o “Dia Mundial de combate à Hanseníase” e o “Dia Nacional de Combate e

Prevenção da Hanseníase” (celebrados no último domingo do mês de janeiro) (OPAS, 2021; BRASIL, 2009; Ministério da Saúde, 2021).

Apesar dessas conquistas, muitos desafios precisam ser superados visando a “zero hanseníase”, especialmente no que diz respeito ao rápido diagnóstico e tratamento oportuno, prevenção de incapacidades e reabilitação física, legislações que advoguem pela cidadania e direitos humanos dos portadores da doença, mobilização social, integração entre serviços de Atenção Primária e de referência, constante capacitação de profissionais de saúde e incentivo a pesquisas em hanseníase (ALVES; FERREIRA; FERREIRA, 2014).

Epidemiologia da hanseníase no Brasil

No mundo, em 2019, foram detectados 202.185 casos novos de hanseníase, dos quais, 10.813 apresentaram grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico e 14.981 eram menores de 15 anos (WHO, 2020). As regiões da OMS que mais reportaram casos foram o Sudeste da Ásia (143.787 casos) e a região das Américas (29.936 casos), que juntas, foram responsáveis por 85,92% do total.

Ainda nesse período, os 23 países de prioridade global da hanseníase (Angola, Bangladesh, Brasil, União das Comores, Costa do Marfim, República Democrática do Congo, Egito, Etiópia, Índia, Indonésia, Kiribati, Madagascar, Estados Federados da Micronésia, Moçambique, Myanmar, Nepal, Nigéria, Filipinas, Somália, Sudão do Sul, Sri Lanka, Sudão, República Unida da Tanzânia) foram responsáveis por 95,90% dos casos reportados (193.840 casos), com destaque para a Índia, o Brasil e a Indonésia, que isoladamente, reportaram 159.753 casos novos da doença, sendo responsáveis por 79,01% da carga global da hanseníase (WHO, 2020).

O Brasil, segundo país que mais registra a doença no mundo, ainda no ano de 2019, registrou 27.864 casos novos de hanseníase, o que equivale a uma taxa de detecção de 13,23 casos por 100.000 habitantes, correspondendo a um parâmetro de “alta endemicidade” (BRASIL, 2021c; BRASIL, 2016). Em relação aos casos novos diagnosticados com grau de incapacidade física 2, foram registrados 2.351 casos, correspondendo a uma taxa de 11,16 casos por 1 milhão de habitantes. A prevalência da doença foi de 1,50 casos por 10.000 habitantes no Brasil (BRASIL, 2020b).

Um aspecto que merece ser destacado e que representa um marco negativo no controle da hanseníase em nível mundial é a pandemia de COVID-19, declarada em março de 2020, que está impactando negativamente nos indicadores epidemiológicos da doença.

Segundo dados da OMS, em 2020, foram reportados 127.396 casos novos de hanseníase, o que comparativamente com 2019, representou uma redução de 36,99% na quantidade de casos registrados (WHO, 2021). A OMS relaciona essa redução com uma provável menor detecção de casos e diminuição da produção de relatórios/boletins durante a pandemia da COVID-19 pelos países, pois, em 2020, apenas 127 países forneceram dados sobre hanseníase, em comparação com 160 em 2019. No Brasil, em 2020, foram reportados 17.979 casos novos da doença, representando uma redução de 35,47% comparado com o ano de 2019 (BRASIL, 2021d).

Estima-se que os impactos da COVID-19 na detecção da hanseníase poderão repercutir nos próximos anos, com um aumento da subnotificação de casos, decorrentes da reestruturação dos serviços de saúde locais para a contenção da pandemia. Um estudo realizado com profissionais de saúde que trabalham em centros de referência para hanseníase no Brasil, Bangladesh, Índia, Nigéria, Etiópia, Indonésia e Sri Lanka identificou uma redução de aproximadamente 80% nos serviços de diagnóstico de hanseníase, de modo que as atividades mais prejudicadas foram a busca ativa junto a comunidade (77% interrompidas) e as cirurgias reparadoras/reconstrutivas (87% dos agendamentos interrompidos), além da dificuldade de acesso a PQT pelos pacientes (de BARROS et al., 2021).

Outro aspecto, as recomendações de distanciamento social existentes para o enfrentamento da pandemia podem trazer repercussões negativas na hanseníase. O isolamento social pode contribuir com o aumento do estigma e discriminação social, além de uma maior vulnerabilidade, uma vez que grande parcela das pessoas acometidas pela hanseníase pertencem a grupos socioeconômicos desfavoráveis, em que o distanciamento social para contenção da infecção por COVID-19 é, por vezes, impraticável (RATHOD et al., 2020).

A discussão dos impactos da COVID-19 na hanseníase é ampla, complexa e cheia de incertezas, e não fará parte da presente tese, uma vez que o período de estudo considerado é anterior a pandemia.

De acordo com dados da CGDE (BRASIL, 2021c, BRASIL 2021d) considerando a série histórica de 2001 a 2019, a taxa de prevalência da hanseníase diminuiu 62%, passando de 3,99 casos por 10.000 habitantes em 2001 para 1,50 em 2019, porém, apesar dessa acentuada diminuição,

o Brasil não atingiu a meta de prevalência de menos de 1 caso por 10.000 habitantes. Sobre a detecção de casos novos, verifica-se uma redução de 50%, de 26,61 em 2001 para 13,23 casos por 100 mil habitantes em 2019.

Em relação aos demais indicadores de redução da carga da hanseníase, ao início da série, a taxa de grau 2 de incapacidade era de 14,00 casos por 1 milhão de habitantes, reduzindo para 11,16 em 2019, enquanto que para os menores de 15 anos, a taxa de detecção era de 6,96 por 100.000 habitantes em 2001 e 3,44 em 2019 (BRASIL, 2021c; BRASIL 2021d).

A redução dos indicadores epidemiológicos a nível nacional deve ser analisada com cautela, uma vez que no período, o Brasil se manteve no parâmetro de “alta endemicidade” considerando a detecção. Um dos fatores que explicam a manutenção desse quadro de alta endemicidade da hanseníase é a distribuição heterogênea da doença no país. Embora o Brasil registre decréscimos contínuos nos coeficientes de prevalência e de detecção, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste são consideradas as mais endêmicas, com áreas de importante manutenção da transmissão (BRASIL, 2013).

A região Centro-Oeste é “hiperendêmica”, apresentando as maiores detecções da hanseníase em 2019, com uma taxa de 39,93 casos por 100.000 habitantes, com destaque para o estado de Mato Grosso, cuja taxa foi de 129,38 casos por 100.000 habitantes, configurando como o estado de maior carga da hanseníase (BRASIL, 2021c; BRASIL 2021d).

O Norte e Nordeste são de “endemicidade muito alta”, apresentando 28,63 e 19,97 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, em 2019. Dentre os estados dessas regiões, destaca-se no Norte o Tocantins (96,44 casos por 100.000 habitantes) e no Nordeste o estado do Maranhão (45,02 casos por 100.000 habitantes).

Pesquisa realizada nessas regiões destaca que a proximidade geográfica entre os estados hiperendêmicos e a presença de fluxo migratório interestadual, motivado por questões econômicas, contribui com o aumento da circulação do *Mycobacterium Leprae*, especialmente no estado do Tocantins, que faz fronteira com Maranhão e Mato Grosso (MONTEIRO et al., 2015).

Em oposição as regiões de maior endemicidade, o Sul e Sudeste apresentam as menores detecções do país, com 1,85 e 2,90 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, em 2019, sendo o estado do Espírito Santo (12,39 casos por 100.000 habitantes) e Paraná (4,98 casos por 100.000 habitantes) os que apresentam maior detecção da doença (BRASIL, 2021c; BRASIL 2021d).

Blok et al (2015) em um estudo multicêntrico realizando previsões quanto a eliminação da hanseníase na Índia, Brasil e Indonésia, identificou que, mesmo se os países atingissem a meta de eliminação da doença a nível nacional, as regiões altamente endêmicas, responsáveis pela maioria dos casos, continuariam sendo um problema de saúde pública. Os autores discutem que, para a real compreensão da hanseníase a nível nacional nos países endêmicos, é necessário se investigar e conhecer as distintas regiões dentro desses cenários.

Estudos ecológicos na hanseníase

A hanseníase caracteriza-se por apresentar uma distribuição heterogênea (não aleatória), se diferenciando de acordo com regiões, estados, províncias, municípios e mesmo em unidades geográficas menores, como bairros (FUJISHIMA; DE OLIVEIRA; DE MATOS, 2020; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014). O conhecimento da situação epidemiológica a nível local é demasiadamente importante para a definição de ações prioritárias em saúde considerando as especificidades de cada cenário (OPROMOLLA; DALBEN; CARDIM, 2005).

Na epidemiologia, dentre os estudos observacionais analíticos, o mais apropriado (e usual) para o levantamento de hipóteses e compreensão dessa distribuição não-aleatória da hanseníase são os estudos ecológicos. Segundo Medronho (2009) e Morgenstern (1995), estudos ecológicos (ou estudos de agregados de indivíduos) são estudos em que a unidade de análise é uma população ou um grupo de pessoas, pertencentes a uma área geográfica definida (um país, um estado, uma cidade, um município ou um setor censitário). Os estudos ecológicos permitem avaliar como o contexto social e ambiental podem afetar a saúde de grupos populacionais.

Os estudos ecológicos abordam áreas geográficas e estudam aglomerados, analisando comparativamente variáveis globais, quase sempre por meio de correlação de indicadores de condições de vida e situação de saúde. Seu objetivo é compreender como um contexto afeta a saúde de grupos populacionais através da mensuração de efeitos em nível de grupo (MORGENSTERN, 1995), e para sua execução, destaca-se a utilização de dois métodos estatísticos: a análise espacial e análise de séries temporais.

A análise espacial refere-se ao uso de métodos quantitativos em estudos no qual o objetivo de interesse é definido geograficamente, cujo campo específico envolve a análise de dados observacionais que representam resultados de processos estocásticos operando no espaço, utilizados para descrever e explicar padrões de ocorrência de eventos. Seu uso na epidemiologia

visa identificar padrões espaciais de morbimortalidade e fatores associados, descrever processos de difusão de doenças e gerar conhecimentos sobre etiologia de doenças, visando a sua predição e controle (MEDRONHO, 2009).

De acordo com Druk et al (2004), a análise da distribuição espacial de um evento constitui-se como uma ferramenta para a compreensão e mensuração de um fenômeno, seja de saúde ou não, subsidiando a tomada de decisões. Para Carvalho e Souza-Santos (2005) o objetivo da análise espacial não é responder sobre as causas dos casos de uma doença, mas sobre as causas da incidência da doença em grupos populacionais.

Desde finais da década de 80 que a área da saúde vem discutindo e utilizando abordagens onde a localização espacial e os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) têm papel destacado. Ainda que nos momentos iniciais estes estudos estivessem na contramão dos modelos analíticos vigentes na epidemiologia, baseado em abordagens estritamente individuais na busca por fatores de risco para doenças crônicas, em poucos anos operou-se um importante resgate do papel do ambiente sociocultural na determinação das doenças (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005).

Como segundo principal método empregado nos estudos ecológicos destaca-se a análise de séries temporais. Por definição, uma série temporal, também denominada série histórica, é uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo durante um período específico (LATORRE; CARDOSO, 2001). Na análise de uma série temporal, primeiramente, deseja-se modelar o fenômeno estudado para, a partir daí, descrever seu comportamento, fazer estimativas e, por último, avaliar quais os fatores que influenciaram seu comportamento, buscando definir relações de causa e efeito entre duas ou mais séries (LATORRE; CARDOSO, 2001).

Ao se analisar uma ou mais séries temporais, a representação gráfica dos dados sequencialmente ao longo do tempo é fundamental e pode revelar padrões de comportamento importantes, tendências de crescimento (ou decrescimento), padrões cíclicos, alterações estruturais, observações aberrantes e etc. (EHLERS, 2007).

Na epidemiologia, frequentemente os dados são compostos de séries temporais, e sua aplicação nesse campo de conhecimento preocupa-se em produzir conhecimentos sobre a movimentação de medidas de interesse em saúde, prever resultados e reconhecer fatores que interferem sobre eles (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

No contexto da hanseníase no Brasil, para compreender as variações na distribuição da doença, estudos ecológicos que empregam a análise espacial e séries temporais vem sendo

desenvolvidos recorrentemente. Estudos desenvolvidos em âmbito nacional, como Magalhães & Rojas (2007), Freitas et al. (2014) e Martins-Melo et al. (2015) identificaram aglomerados de risco para acometimento da hanseníase contemplando principalmente os estados do Amazonas, Pará, Sergipe, Piauí, Maranhão e Mato Grosso.

Duas pesquisas investigando a distribuição espacial da hanseníase no Brasil também devem ser destacadas, o estudo de Penna et al (2009) considerando o período de 2005 a 2007, e o trabalho de Rodrigues et al (2020) considerando o período de 2001 a 2015, que empregaram técnicas de análise espaço-temporal para identificação de aglomerados de risco da doença.

Essas pesquisas identificaram que as maiores taxas de detecções estão situadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do país, e que a maioria dos aglomerados de alto risco estão situados na região da Amazônia Legal. Essas evidências confirmam que a hanseníase apresenta comportamento heterogêneo no Brasil.

A alta detecção da doença e a presença de aglomerados de risco nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste vem estimulando várias investigações epidemiológicas ao longo dos anos. Destaca-se algumas pesquisas de caráter multicêntrico, como a conduzida por Ferreira et al (2020) realizada nas regiões Norte e Nordeste, Alencar et al (2012), realizada nos estados do Maranhão, Pará e Piauí, além de Freitas et al (2017), conduzida em Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão.

Muitos estados dessas regiões também apresentam investigações de delineamento ecológico, como em Alagoas (DAMASCENO et al, 2021, ALBUQUERQUE, 2020, SOUZA et al, 2019a), Tocantins (MONTEIRO et al, 2019), Ceará (MONTENEGRO et al 2004), Bahia (SOUZA et al, 2020; SOUZA et al, 2020; SOUZA et al, 2019b), Pernambuco (BARBOSA et al, 2020; BARBOSA et al, 2018, LAPA et al. 2001), Rio Grande do Norte (MOURA et al. 2013), Maranhão (LOPES et al, 2021; BARRETO et al, 2015), Amazonas (IMBIRIBA et al. 2009), Pará (BARRETO et al. 2014), Mato Grosso (MARCIANO et al, 2018; FREITAS et al, 2017) e Goiás (SILVA et al, 2020).

Como denominador em comum, essas investigações evidenciam diminuição dos indicadores de prevalência e detecção ao longo dos anos, contudo, registram aumento do número de casos em menores de 15 anos, bem como, de casos diagnosticados com grau 2 de incapacidade física, indicativos de alta transmissão e diagnóstico tardio, respectivamente. Outro resultado frequente dos estudos realizados nessas regiões é de que a hanseníase apresenta distribuição

espacial heterogênea, se localizando maioritariamente em ambientes urbanos cujas populações estão expostas a baixas condições socioeconômicas e desigualdades sociais.

As regiões Sul e Sudeste, apesar de apresentarem menores taxas de detecção, também são cenários onde estudos ecológicos são realizados, com destaque para as investigações realizadas no estado de São Paulo (RAMOS et al, 2017; PASCHOAL et al 2013; RODRIGUES-JÚNIOR et al 2008; CURY et al 2012; GAUY et al 2007; OPRMOLLA et al 2005; MENCARONI et al, 2004), Rio de Janeiro (DUARTE-CUNHA et al, 2016; DUARTE-CUNHA et al 2015), Minas Gerais (NICCHIO et al, 2016; AMARAL; LANA, 2008), Espírito Santo (SAMPAIO et al 2013, SAMPAIO et al 2012) e Paraná (ASSIS et al, 2020; SIMIONATO de ASSIS et al, 2018).

Essas investigações apontam que, mesmo nas regiões brasileiras com menores taxas de prevalência e detecção da doença, a hanseníase ainda permanece com um problema de saúde, especialmente em municípios menores, localizados no interior de cada estado. Um fenômeno presente diz respeito ao quadro de “endemia oculta” da hanseníase nessas regiões, uma vez que apesar da maioria desses estados apresentar baixa incidência e prevalência, muitos de seus municípios têm altas e médias taxas de detecção em menores de 15 anos e casos com incapacidades no momento do diagnóstico. Semelhante ao relatado nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, a desigualdade social também está relacionada com a hanseníase nas regiões Sul e Sudeste brasileiras.

As investigações de delineamento ecológico, com emprego da análise espacial e de séries temporais da hanseníase reforçam uma discussão classicamente conhecida, de que a distribuição e propagação da endemia hanseníase têm estreita relação com determinantes sociais.

A saúde não pode ser entendida apenas como uma questão restrita a fatores biológicos, mas sim, um fenômeno complexo e com múltiplas determinações, que tem suas bases na forma como as pessoas vivem e se organizam. A pobreza, precárias condições de moradia, o ambiente urbano inadequado e condições de trabalho insalubres são fatores que afetam negativamente as condições de saúde de uma população, sendo determinantes sociais geradores de desigualdades (BARRETO, 2017).

No contexto da hanseníase, considerando os múltiplos determinantes que impactam o controle da doença, Chaptini e Marshman (2015), em uma revisão sobre as perspectivas de eliminação, redução da doença e o panorama de pesquisas futuras, elencaram os principais determinantes da hanseníase, distribuídos em três grupos (Quadro 3).

Quadro 3 – Determinantes da saúde com impacto na hanseníase.

Determinantes socioeconômicos e emocionais	Pobreza e baixa renda	A hanseníase está associada à pobreza devido a uma série de fatores, incluindo menor escolaridade, menor acesso a serviços de saúde, menor renda para os medicamentos necessários, moradia precária e aumento da superlotação
	Status social	A hanseníase está associada a um nível socioeconômico mais baixo por razões como renda mais baixa, educação mais pobre e acesso reduzido a serviços de saúde
	Educação	Baixos níveis de alfabetização e falta de educação estão associados a uma taxa mais elevada de hanseníase devido à redução da educação em torno de questões médicas e uma associação com redução de renda.
	Estigma social	A hanseníase está associada a um alto estigma social, que causa atraso no diagnóstico e tratamento, e aumento de deficiências
	Migração	A migração de pessoas (refugiados, nômades, trabalhadores migrantes e reassentados) de áreas endêmicas de hanseníase para áreas de baixa endemia pode causar o ressurgimento da doença
Determinantes ambientais	Alojamento e aglomeração	A hanseníase é transmitida de pessoa para pessoa por contato próximo (supostamente por gotículas respiratórias), e a transmissão da hanseníase está altamente associada à superlotação e aglomeração de pessoas
	Água e saneamento	Água inadequada e saneamento e higiene deficientes podem aumentar a transmissão da hanseníase
	Acesso aos serviços de saúde	O acesso deficiente aos serviços de saúde causa atraso no tratamento e pode dificultar a adesão ao tratamento
	Desastres e conflitos	Aumenta a taxa de hanseníase devido ao aumento da migração e ao colapso dos sistemas de saúde
	Emprego e condições de trabalho	Más condições de trabalho podem aumentar a transmissão da hanseníase se houver superlotação e falta de higiene

Continua

Continuação

Determinantes biológicos	Gênero	Há um risco aumentado de hanseníase em homens, no entanto, há uma taxa maior de morbidade e complicações em mulheres (possivelmente devido ao aumento da estigmatização)
	Genética	Há evidências de que nem todas as pessoas infectadas pelo <i>Mycobacterium leprae</i> desenvolvem hanseníase. Fatores genéticos são considerados influentes, com base na observação de grupos de hanseníase em torno de certas famílias.

Fonte: Adaptado de Chaptini e Marshman, 2015.

Embora a associação entre a transmissão da hanseníase e as condições sociais nas quais as pessoas vivem não seja um tema recente, mas dada a complexidade da doença e os distintos cenários socioeconômicos em que está inserida, a verificação de sua associação com determinantes sociais continua sendo umas das principais estratégias de compreensão e mapeamento da doença.

Perante a importância desse objeto de investigação e a necessidade de evidências que possam embasar a aplicação de medidas de controle e prevenção da hanseníase, foi proposto analisar o cenário epidemiológico da doença e seus principais determinantes sociais na perspectiva dos estudos ecológicos, através de um mapeamento da literatura, objetivando identificar quais são os principais determinantes associados a hanseníase e a relevância da presente investigação.

Estudos secundários visam revisar estudos primários relativos a certas questões de pesquisa, com o objetivo específico de integrar e sintetizar evidências relacionadas a essas questões. De maneira geral, o objetivo de um estudo secundário é prover a pesquisadores uma visão geral de uma área de pesquisa e ajudar a identificar lacunas de conhecimento nessa área (de ALMEIDA FALBO, 2018). Revisão Sistemática e Mapeamento Sistemático são tipos de estudos secundários que seguem um processo de pesquisa metodologicamente bem definido para identificar, analisar e interpretar as evidências disponíveis relacionadas a um particular conjunto de questões de pesquisa, tópico ou fenômeno de interesse, de uma maneira não tendenciosa e, até certo grau, repetível (de ALMEIDA FALBO, 2018).

Um Mapeamento Sistemático é uma revisão ampla dos estudos primários existentes em um tópico de pesquisa específico, que visa identificar a evidência disponível nesse tópico. Assim, um Mapeamento Sistemático é um estudo secundário que tem como objetivo identificar e classificar a pesquisa relacionada a um tópico amplo (de ALMEIDA FALBO, 2018).

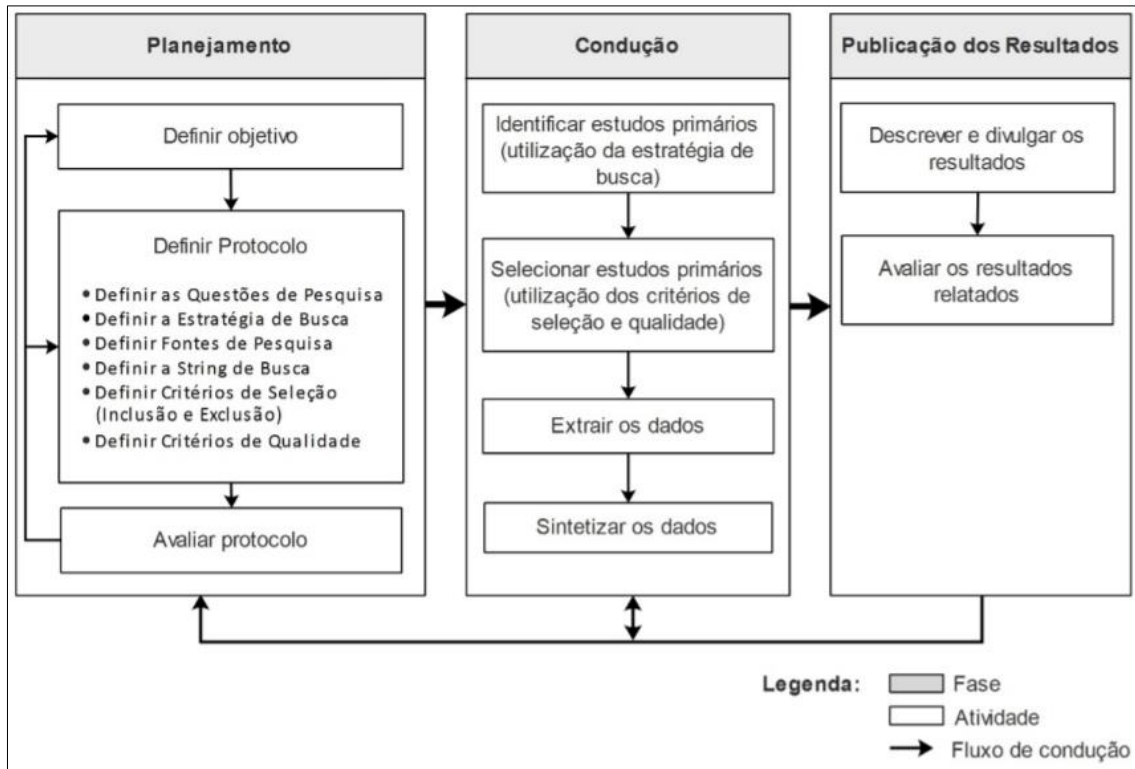
Revisões Sistemáticas convencionais agregam resultados relacionados a uma questão de pesquisa específica, enquanto Mapeamentos Sistemáticos visam encontrar e classificar os estudos primários em um tópico de interesse, e assim construir uma estrutura e esquema de classificação. A análise dos resultados enfoca frequências de publicações por categorias dentro desse esquema, ainda que diferentes facetas possam ser combinadas para responder questões de pesquisa mais específicas. Resultados de um Mapeamento Sistemático ajudam a identificar lacunas, sugerir pesquisas futuras e prover um guia para posicionar adequadamente novas atividades de investigação (de ALMEIDA FALBO, 2018).

Para subsidiar a hipótese e evidenciar a lacuna de conhecimento deste estudo, optou-se pelo desenvolvimento de um Mapeamento Sistemático da literatura, objetivando obter ampla literatura das publicações científicas em âmbito mundial referente a associação entre hanseníase e os determinantes sociais da saúde, considerando os estudos com delineamento ecológico.

Processo de Condução do Mapeamento Sistemático

O processo de Mapeamento Sistemático envolve três fases principais: Planejamento da Revisão, Condução da Revisão e Resultados. Essas fases, bem como suas atividades, são conduzidas de modo iterativo. A Figura 1 apresenta as fases e atividades do processo de Mapeamento Sistemático.

Figura 1 - Fases e Atividades do Processo do Mapeamento Sistemático.



Fonte: de ALMEIDA, FALBO, 2018.

Foram seguidas as orientações de Mendes, Silveira e Galvão (2008) para elaboração da presente revisão:

- 1) Elaboração da questão da pesquisa;
- 2) Critérios de inclusão, exclusão e busca na literatura;
- 3) Extração das informações dos estudos;
- 4) Análise dos estudos incluídos;
- 5) Interpretação dos resultados;
- 6) Apresentação da revisão.

ETAPA 1 - Elaboração da questão de pesquisa

A questão de pesquisa principal foi estabelecida de acordo com a estratégia ‘PIO’ (Paciente/População, Intervenção e “*Outcomes*” desfecho), a qual foi adaptada para este estudo (SANTOS, PIMENTA, NOBRE, 2007).

Foram utilizadas como População: População com Hanseníase; Intervenção: Determinantes Sociais e Desfecho: Estudos ecológicos. Os componentes da questão de pesquisa, segundo o acrônimo “PIO”, estão descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - Componentes da questão de pesquisa, segundo acrômio PICO.

Acrômio/Estratégia	Descrição	Componentes da pesquisa
P	População	População com Hanseníase
I	Intervenção	Determinantes sociais
O	<i>Outcomes</i> (desfecho)	Estudos ecológicos

Fonte: Elaborado pelo autor

A questão de pesquisa principal que norteou o mapeamento foi a seguinte: Quais as evidências científicas relacionadas a associação entre hanseníase e os determinantes sociais da saúde considerando estudos com delineamento ecológico?

ETAPA 2 – Critérios de inclusão, exclusão e a busca na literatura

Foram incluídos nesta revisão de literatura estudos que tenham evidências científicas relacionadas a associação entre hanseníase e os determinantes sociais da saúde com delineamento ecológico.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: idioma inglês, português ou espanhol; estar disponível na íntegra e ser artigo científico. Os critérios de exclusão foram: não estar escrito nos idiomas inglês, português ou espanhol; o artigo não estar disponível na íntegra e

teses/dissertações, revisões de literatura e/ou literatura cinza. Não foram aplicados critérios relativos a tempo ou período de publicação.

Os termos pesquisados foram: *Leprosy*, *Social Determinants of Health*, *Socioeconomic Factors*, *Structural Determinants of Health*, *Ecological Studies*, *Spatial Analysis*, *Time Series Studies*, *Epidemiology*. Os descritores utilizados foram encontrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou *Medical Subject Heading* (MeSH), e combinados através do operador booleano “OR” dentro de cada grupo e “AND” entre os grupos. Quando possível, foram restringidos os resultados aos termos contidos apenas nos títulos ou título e resumo, para melhores resultados.

A busca foi realizada no mês de outubro de 2021, nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via *National Library of Medicine and the National Institutes of Health* (PubMed), EMBASE e *Current Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL). Vale ressaltar que as bases de dados eletrônicas utilizadas foram disponibilizadas pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), acessadas por meio dos serviços de conteúdo (*Proxy*) da USP - Campus Ribeirão Preto. O Quadro 5 apresenta as estratégias de busca utilizadas em cada base de dados inserida na revisão.

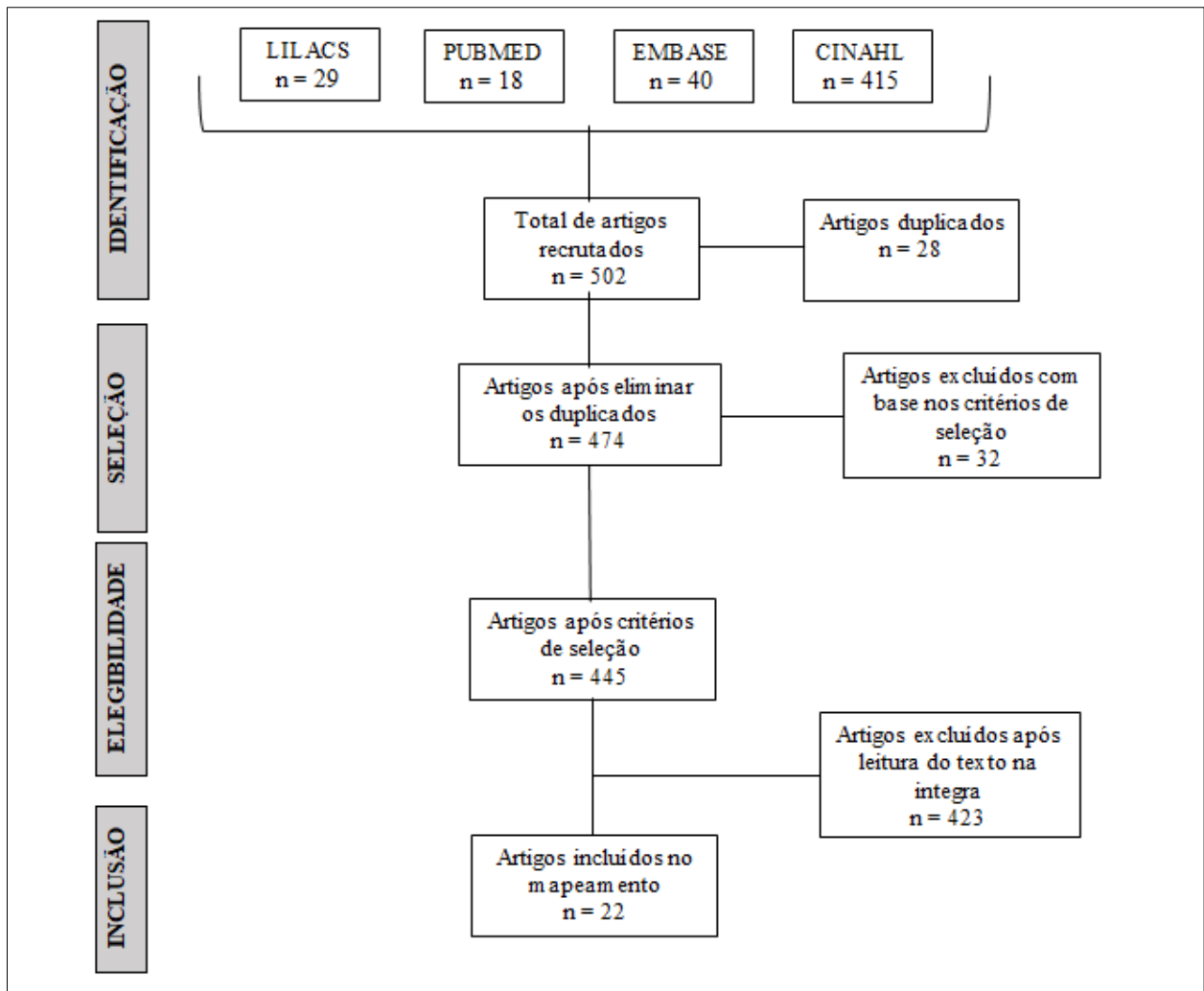
Quadro 5 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de Dados	Cruzamento dos Descritores	Quantidade de Artigos
Lilacs	<i>Leprosy AND "Social Determinants of Health"</i>	29
PubMed	<i>Leprosy AND ("Social Determinants of Health" OR "Socioeconomic Factors" OR "Structural Determinants of Health") AND ("Ecological Studies" OR "Spatial Analysis" OR "Time Series Studies") AND Epidemiology</i>	18
EMBASE	<i>Leprosy AND "Social Determinants of Health"</i>	40
CINAHL	<i>Leprosy AND "Social Determinants of Health"</i>	415
TOTAL		502

Fonte: Elaborado pelo autor.

As buscas foram realizadas no mesmo dia e a seleção dos artigos foram realizadas pelo pesquisador. O fluxograma do processo de seleção dos artigos seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), descrito conforme a Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos segundo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).



Adaptado de: The PRISMA, 2009.

ETAPA 3 - Extração das informações dos estudos

Nesta etapa ocorreu a estruturação do banco de dados, que contempla as informações essenciais extraídas dos estudos selecionados. Os dados coletados devem conter a metodologia proposta, resultados e conclusões do material analisado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Foi utilizado um roteiro de extração de informações com os seguintes itens: título, autor, ano, periódico de publicação, objetivos, técnica de análise utilizada, local do estudo e principais conclusões.

ETAPA 4 - Análise dos estudos incluídos

Ocorreu a análise crítica e detalhada dos estudos. Nesta fase, a experiência e competência clínica do revisor influenciam na decisão sobre a análise dos métodos e resultados dos estudos que serão utilizados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). A análise dos estudos encontrados foi realizada de forma descritiva, que apontam aspectos importantes dos estudos incluídos.

ETAPA 5 - Interpretação dos resultados

Refere-se à etapa de discussão e comparação dos resultados, identificando as conclusões e implicações resultantes da revisão da literatura, além de encontrar possíveis lacunas que podem conduzir ao desenvolvimento de novas pesquisas, a fim de melhorar a assistência à saúde (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

ETAPA 6 – Apresentação da Revisão

Trata-se da apresentação da síntese do conhecimento conforme a leitura dos estudos incluídos. As iniciativas dos revisores terão impacto no resultado final; as conclusões podem ser questionadas, caso a revisão seja produzida com base em uma metodologia questionável (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). O Quadro 6 apresenta a caracterização dos estudos que foram incluídos na revisão.

Quadro 6- Caracterização das publicações dos artigos incluídos na revisão.

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E1	Hanseníase e carência social: definição de áreas prioritárias em estado endêmico do Nordeste brasileiro	SOUZA CDF, MAGALHÃES MAF; FIGUEIREDO M; LUNA CF	2020	Revista Brasileira de Epidemiologia	Analisar a associação entre a carência social dos municípios baianos e a detecção de casos novos de hanseníase na população, como instrumento para a definição de áreas prioritárias para intervenção.	Modelagem bayesiana empírica local e estatística de Moran global e local.	Brasil	A hanseníase apresentou distribuição heterogênea no estado, com concentração no eixo norte-oeste e sul. Observou-se associação entre as condições de vida e a detecção da hanseníase.
E2	Spatial distribution of leprosy in India: an ecological study.	GRANTZ KH; CHABAARI W; SAMUEL RK et al.	2018	Infectious Diseases of Poverty	Avaliar os fatores sociais e econômicos como preditores das taxas anuais de detecção de novos casos de hanseníase na Índia, onde ocorre a maioria dos casos de hanseníase.	Correlação e regressões lineares de efeito misto	Índia	Encontramos apenas evidências fracas de uma associação entre a pobreza e as taxas anuais de detecção de novos casos no nível distrital, embora o analfabetismo e a radiância do satélite sejam indicadores estatisticamente significativos de hanseníase no nível distrital.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E3	Spatial approach of leprosy in the State of São Paulo, 2009-2012.	FERREIRA FR; NASCIMENTO LFC	2019	Anais Brasileiros de Dermatologia	Identificar a distribuição e quantificar a dependência espacial das taxas de detecção de casos novos de hanseníase no Estado de São Paulo, correlacionando com variáveis socioeconômicas.	Análise espacial (Moran, Kernel e Bayesianos empíricos)	Brasil	No total, foram registrados 7.163 novos casos de hanseníase em todo o estado. Não houve correlação entre as taxas com o índice de Gini e baixa renda.
E4	Hot spots of leprosy in the endemic area of São Luís, Maranhão State, Northeastern Brazil.	DE SOUSA DB. et al.	2020	Journal of Infection and Public Health	Analisar o padrão espacial da hanseníase em São Luís, capital do Estado do Maranhão, Nordeste do Brasil.	Análise espacial (Kernel)	Brasil	Foi encontrada correlação positiva entre os casos de hanseníase e o número médio de moradores por domicílio, e domicílios com esgoto a céu aberto, lixo acumulado, com identificação de rua, pessoas sem renda, dependentes e pobres. A doença apresenta um padrão espacial heterogêneo, com aglomerados hiperendêmicos.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E5	Desempenho da vigilância de contatos de casos de hanseníase: uma análise espaço-temporal no Estado da Bahia, Região Nordeste do Brasil.	SOUZA EA. et al.	2019	Cadernos de saúde pública	Analisar a tendência espaço-temporal da proporção de contatos examinados, com base no perfil demográfico dos casos novos de hanseníase diagnosticados no Estado da Bahia nos anos da coorte de 2003 a 2014.	Regressão de Poisson e análise do Índice Moran Local	Brasil	A distribuição espacial demonstrou que a maioria dos municípios apresentou desempenho com parâmetro precário, com aglomerados identificados nas regiões norte e extremo-sul.
E6	Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors.	CURY MRCO. et al.	2012	Revista de Saúde Pública	Identificar aglomerados de grandes ocorrências de hanseníase, bem como aspectos socioeconômicos e demográficos. fatores associados à doença.	Análise espacial (Kernel)	Brasil	Áreas com alta incidência de hanseníase foram associadas a níveis socioeconômicos mais baixos. Foram identificados agrupamentos de casos de hanseníase, porém não houve associação entre a incidência da doença e a densidade demográfica.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
E7	Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America.	SIMIONATO DE ASSIS I. et al.	2018	PLoS neglected tropical diseases.	Avaliar os determinantes sociais e sua relação com o risco de hanseníase, bem como examinar a tendência temporal de sua ocorrência em um município brasileiro localizado na tríplice fronteira entre Brasil, Paraguai e Argentina.	Bivariate Moran I e Prais-Winsten	Brasil	Os resultados obtidos na análise revelaram que as proporções de domicílios com rendimento nominal mensal domiciliar per capita superior a 1 salário mínimo e de cor parda foram estatisticamente - significativamente associado ao risco de doença devido à hanseníase. Esses resultados também confirmaram que os determinantes sociais e o risco de hanseníase foram significativamente espacialmente não estacionários.
E8	Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009–2011.	FREITAS RS; DUARTE LC; ELISABETH P; GARCIA L.	2014	Tropical Medicine & International Health,	Analisar a associação ecológica entre as características demográficas e socioeconômicas dos municípios brasileiros e a taxa média de incidência de hanseníase no período de 2009-2011.	Estimativa local empírico de Bayes e Regressão hierárquica log-linear negativa binomial	Brasil	A taxa de incidência foi significativamente associada a municípios com baixo nível socioeconômico

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E9	Spatial distribution of leprosy in areas of risk in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil, 2005 to 2009.	SAMPAIO PB. et al.	2013	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.	Analisar a distribuição espacial dos casos novos de hanseníase e detectar áreas de maior risco da doença no Município de Vitória.	Modelo local empírico bayesiano (LEBayes), coeficiente de correlação de Pearson e índice de Moran local (LISA)	Brasil	A distribuição dos casos de hanseníase ocorreu de forma heterogênea entre os bairros, identificando áreas de alto risco para a doença. O coeficiente de correlação de Pearson para o Método Local indicou coeficientes altamente correlacionados.
E10	Correlation between the spatial distribution of leprosy and socioeconomic indicators in the city of Vitória, State of ES, Brazil.	SAMPAIO PB. et al.	2013	Leprosy review	Identificar as relações entre a situação epidemiológica da hanseníase e indicadores socioeconômicos no período de 2005 a 2009.	Modelo Bayesiano completo	Brasil	A distribuição espacial da hanseníase no distrito não é uniforme. Observou-se que bairros com baixo Índice de Qualidade Urbana apresentam maior taxa de detecção de casos de hanseníase do que bairros com alto índice.
E11	Modelagem espacial da hanseníase no estado da Bahia, Brasil, (2001-2015) e determinantes sociais da saúde	SOUZA CDF. et al.	2020	Ciência & Saúde Coletiva	Analisar a distribuição espacial da hanseníase no estado da Bahia relacionando-a com indicadores socioeconômicos.	Modelo Bayesiano Empírico Local. Moran Global e Local e Regressão linear multivariada	Brasil	Observou-se distribuição heterogênea no estado, com concentração no eixo norte-oeste e região sul. Não foram identificados determinantes da ocorrência da doença em menores de 15 anos.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
E12	Spatial modeling of leprosy in the state of Bahia and its social determinants: a study of health inequities	SOUZA CDF et al.	2019	Anais brasileiros de dermatologia	Analisar a distribuição espacial da hanseníase no estado da BAHIA, Brasil, e a associação entre sua ocorrência e os indicadores sintéticos de desempenho socioeconômico municipal, vulnerabilidade social e desigualdade de renda.	Modelo bayesiano local e índice de Moran local	Brasil	A hanseníase apresenta padrão espacial heterogêneo no estado da BAHIA, sendo o Índice de Desempenho Social e Econômico (IPESE) o único com potencial explicativo da doença.
E13	Geoprocessamento em saúde como tecnologia de análise e monitoramento da hanseníase no município de Sobral-Ceará. 2017.	RIBEIRO MA; et al.	2017	Revista Baiana de Saúde Pública	Analisar a distribuição espacial da hanseníase no Sistema Municipal de Saúde de Sobral, Ceará, utilizando técnicas de geoprocessamento.	Geoprocessamento	Brasil	Os resultados mostraram aglomerados de casos de hanseníase nas regiões onde os índices socioeconômicos são predominantemente desfavoráveis e as condições de moradia favorecem a existência de agregados populacionais.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E14	Social determinants of leprosy in a hyperendemic State in North Brazil	MONTEIRO LD; et al.	2017	Revista de saude publica	Identificar fatores socioeconômicos, demográficos, operacionais e de serviços de saúde associados à ocorrência da hanseníase em um estado hiperendêmico do norte do Brasil.	Método bayesiano empírico local e regressão log linear binomial negativa	Brasil	Na análise bivariada, as razões das taxas de incidência foram significativamente maiores para os municípios com maior razão de renda dos 20,0% mais pobres e melhor Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. Houve redução significativa na razão da taxa de incidência com o aumento da cobertura do Programa Bolsa Família.
E15	Magnitude of social determinants in high risk areas of leprosy in a hyperendemic city of northeastern brazil: An ecological study	RAMOS ACV. et al.	2020	Leprosy Review	Investigar a associação de certos determinantes sociais com áreas em alto risco para hanseníase em uma cidade hiperendêmica do nordeste do Brasil.	Técnica de varredura estatística, regressão logística binária	Brasil	As áreas de alto risco para hanseníase estão associadas a determinantes sociais de baixa renda domiciliar per capita, baixos níveis educacionais e alto número de residentes por domicílio.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E16	Assessing epidemiology of leprosy and socio-economic distribution of cases.	MATOS AMF. et al.	2018	Epidemiology & Infection	Avaliar a evolução dos indicadores epidemiológicos da hanseníase e verificar a força das associações entre os indicadores sociais e a ocorrência de casos de hanseníase	Regressões logísticas	Brasil	Os dados identificaram uma diminuição acentuada na prevalência geral da hanseníase, uma redução na nova taxa de detecção de casos e uma redução no número de casos com deficiência de grau 2. Assim, enquanto os indicadores epidemiológicos apontam para a eliminação da hanseníase, há evidências de casos ocultos e permanece uma associação entre maiores taxas de detecção da hanseníase e maior vulnerabilidade social.
E17	Leprosy in urban space, areas of risk for disability and worsening of this health condition in Foz Do Iguaçu, the border region between Brazil, Paraguay and Argentina.	DE ASSIS IS. et al.	2020	BMC public health	Analisar a dinâmica da hanseníase, a fim de identificar áreas de risco para a ocorrência da doença e incapacidade e locais onde esse estado de saúde está se agravando.	Getis-Ord G_i^* e métodos Getis-Ord G_i^* e densidade de kernel	Brasil	Os resultados do estudo revelaram mudanças no padrão das áreas de risco para hanseníase de acordo com os períodos investigados. Nas áreas de risco identificadas, os pacientes relataram piora da incapacidade física após a confirmação diagnóstica, ou indicam exame clínico inadequado, reforçando a necessidade de estruturação dos serviços de controle da hanseníase de forma qualificada.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUÇÕES
E18	Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil.	CABRAL-MIRANDA, W; CHIARAVALLOT I NETO F; BARROZO LV.	2014	Tropical Medicine & International Health	Investigar agrupamentos espaciais e possíveis associações entre riscos relativos de hanseníase e fatores socioeconômicos e ambientais, levando em consideração casos diagnosticados em menores de 15 anos.	Estatística de varredura e Análise de regressão multivariada	Brasil	As estatísticas de varredura espacial identificaram 4 clusters de alto risco e 6 clusters de baixo risco. No modelo de regressão, após permitir a dependência espacial
E19	Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyper-endemic situation in Northeastern Brazil.	BARBOSA CC. et al.	2018	Tropical Medicine & International Health	Analisar a distribuição espacial da incidência da hanseníase e identificar áreas de risco para a ocorrência de doenças hiperendêmicas no Nordeste do Brasil.	Índice global de Moran	Brasil	O índice I de Moran global indicando a existência de dependência espacial; e o mapa Moran identificou 20 municípios com alta prioridade de atenção.

Continua

Continuação

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	TÉCNICA DE ANÁLISE UTILIZADA	LOCAL DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
E20	Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001–2012.	FREITAS, LRS; DUARTE, ELISABETH C; GARCIA LP.	2016	BMC infectious diseases	Descrever as tendências dos principais indicadores da hanseníase nos municípios brasileiros com alto risco de transmissão no período de 2001 a 2012.	Regressão de Joinpoint	Brasil	Houve redução da taxa de incidência de hanseníase de 89,10 para 56,98 casos novos por 100.000 habitantes entre 2001 e 2012, com redução significativa entre 2003 e 2012. A taxa de incidência em <15 anos também reduziu significativamente entre 2003 e 2012. A taxa de novos casos com grau 2 de incapacidade permaneceu estável entre 2001 e 2012
E21	Spatial analysis and epidemiological characteristics of cases of leprosy in an endemic area.	SANTOS. et al.	2016	Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE	Analisar a distribuição espacial e as características clínicas e epidemiológicas da hanseníase casos em áreas endêmicas	Estimador de intensidade Kernel	Brasil	Ocorreu um aumento da frequência dos casos com a idade e ocorrência de seis casos em menores de 15 anos. A análise espacial constatou concentração de casos em área periurbana do município.
E22	Spatial distribution and temporal trends of leprosy in Uganda, 2012–2016: a retrospective analysis of public health surveillance data.	ACENG FL; KAWUM HJ; MAJWALA R; et al	2019	BMC Infectious Diseases	Determinar tendências espaciais e temporais de hanseníase em Uganda durante 2012–2016	Regressão logística	Uganda	Houve uma tendência decrescente na detecção de novos casos de hanseníase em Uganda durante 2012–2016; no entanto, as tendências de declínio não foram consistentes em todas as regiões. A região Norte identificou consistentemente mais casos de hanseníase em comparação com as outras regiões.

Fonte: Autor

Dos 22 artigos incluídos na revisão, 5 foram publicados no idioma português (22,72%) e 17 exclusivamente em inglês (77,28%). Quanto ao local de estudo, 20 (90,9 %) ocorreram no Brasil e apenas dois (9,1%) foram realizados em outros países, Índia (E2) e Uganda (E22), números estes que corroboram com os relatórios da OMS, onde o Brasil, por ser o segundo país com maior carga da hanseníase, é um dos que produz maior quantidade de investigações sobre a doença (WHO, 2020).

Dos estudos realizados no Brasil, cinco foram conduzidos no estado da Bahia (E1, E5, E11, E12 e E18), dois em Vitória/ES (E9 e E10), dois em Foz do Iguaçu/PR (E7 e E17), no estado de São Paulo (E3), São José do Rio Preto/SP (E6), Imperatriz/MA (E15), São Luis/MA (E4), Sobral/CE (E13), estado do Tocantins (E14), Juiz de Fora/MG (E16), estado de Pernambuco (E19), Simão Dias/SE (E21), um estudo multicêntrico realizado em Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão (E20) e um estudo realizado no Brasil (todos os municípios brasileiros) (E8).

A maior parte dos estudos objetivou analisar a distribuição da doença, identificar padrões espaciais e temporais, além de verificar a correlação espacial da ocorrência dos casos de hanseníase. Observou-se nas bases de dados um grande número de publicações que abordam a análise espacial e temporal da hanseníase com produção de gráficos e mapas. A maioria dos estudos correlaciona a hanseníase com determinantes sociais através da comparação de áreas (análise de padrões de pontos ou em áreas) e/ou utilizando medidas de associação espacial (global e local) (E1, E3, E4, E5, E6, E7, E9, E10, E12 e E13), sendo em menor quantidade os estudos que testaram a relação da doença com determinantes sociais utilizando técnicas de modelagem estatística (E8, E14, E15, E16, E18 e E22).

Das técnicas geoestatísticas utilizadas nos estudos, destaca-se a estatística de varredura (*scan statistic*), desenvolvida por Kulldorf e Nargarwalla (1995), utilizada para mensuração de risco e/ou aglomerados de risco (*clusters*) no espaço e no espaço-tempo, e a técnica do Estimador de Densidade de Kernel, em que há estimação da distribuição de densidade de um evento no espaço (OLIVEIRA; BRESOVIT; SANTOS, 2015). Seis estudos utilizaram algumas dessas técnicas (E3, E4, E6, E15, E17 e E21).

A utilização desses tipos de técnicas objetivam a compreensão da dinâmica de um agravo no espaço e o seu impacto em determinado cenário, fornecendo subsídios para o monitoramento, planejamento e implementação de ações de controle da doença nos territórios (RAMOS et al., 2017; OLIVEIRA; BRESOVIT; SANTOS, 2015; CURY et al., 2012).

Outras técnicas bastante utilizadas foram aquelas baseadas na dependência e autocorrelação espacial, como o Índice de Moran Global e o Índice de Moran Local, usados como medidas para mensurar o grau de associação espacial, utilizada em oito estudos (E1, E2, E3, E5, E7, E11, E12 e E19). Associação espacial é entendida como a tendência a que o valor de uma variável associada a uma determinada localização assemelha-se mais ao valor das suas amostras vizinhas do que ao restante das localizações do conjunto amostral (CÂMARA, 2004).

Destaca-se também estudos que utilizaram análises de séries temporais para verificar o comportamento da hanseníase ao longo do tempo, utilizando as técnicas de *Prais-Winsten* (E7) e regressão de *Joinpoint* (E20). Essas técnicas, baseadas em modelos de regressão linear, estimam se o comportamento de uma série temporal é crescente, estacionário ou decrescente, verificado através do cálculo da Variação Anual Percentual (*Annual percentage change –APC*) e intervalos de confiança de 95% (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

Em relação aos estudos de modelagem estatística, dois estudos utilizaram Regressão hierárquica log-linear negativa binomial (E8 e E14), três estudos técnicas de regressão logística (E15, E16 e E22) e um estudo análise de regressão multivariada (E18).

Modelos de regressão com resposta binomial negativa são utilizados para dados cuja variável resposta (dependente) apresenta assimetria (distribuição assimétrica), em que o modelo identifica quais os parâmetros determinam significativamente a variação da variável dependente. Modelos de regressão logística são utilizados quando a variável dependente é binária (0, 1), fornecendo como medidas de associação o *Odds ratio*, intervalos de confiança, sendo possível avaliar a acurácia do modelo através da utilização de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) (HAIR, 2009). Modelos de regressão multivariada são uma coleção de técnicas estatísticas que descrevem relações entre várias variáveis explicativas de um determinado processo, podendo inseri-las no modelo de acordo com seu nível de importância (variáveis de nível distal, medial e proximal), com aplicação do método de mínimos quadrados (HAIR, 2009).

As evidências encontradas sobre a associação entre hanseníase e determinantes sociais indicam que a doença apresenta comportamento focal, presente majoritariamente em espaços urbanos, se concentrando em locais cujas populações são expostas a vulnerabilidades sociais, que incluem condições insalubres de moradia, alto número de moradores por domicílio, déficits de saneamento básico, baixa renda domiciliar *per capita*, baixa escolaridade e escassez alimentar, esta última comprovada como fator de risco socioeconômico para a manifestação clínica da doença em

diferentes áreas endêmicas. O rápido e desgovernado crescimento urbano, somado a fluxos migratórios de pessoas oriundas de áreas endêmicas contribui para a manutenção da endemia, especialmente em estados do Centro-oeste, Norte e Nordeste (E14).

Ressalta-se que moradias com alto número de moradores e compartilhando o mesmo espaço (alto número de moradores por cômodo) são uma das principais fontes de manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase, dada a vulnerabilidade dos contatos intradomiciliares (E4, E8, E15 e E18).

Um indicador social correlacionado a hanseníase é o índice de Gini, utilizado para medir o grau de concentração de renda em determinado grupo (na escala, 0 indica total igualdade e 1 total desigualdade), cuja interpretação indica o grau de desigualdade de uma unidade de observação (país, estado, município). Municípios com maior valor do índice de Gini foram classificados como locais de maior risco para hanseníase (E8 e E18).

As iniquidades sociais determinam a persistência e as dificuldades de controle das doenças tropicais negligenciadas, grupo a qual a hanseníase é uma de suas expoentes, causando maior vulnerabilidade e risco de adoecimento. As evidências descrevem que, como uma das principais medidas de redução das desigualdades sociais que impactam na hanseníase, destacam-se as políticas de transferência de renda destinadas a famílias pobres e extremamente pobres (E14).

Essas políticas atuam diretamente nos determinantes da hanseníase por proporcionar redução da insegurança alimentar e melhorando condições nutricionais, aumento da matrícula e frequência escolar, com a diminuição de sua evasão, e, especialmente, reduzindo barreiras no acesso aos serviços de saúde, notadamente serviços de Atenção Primária à Saúde (APS), contribuindo com o aumento da detecção de casos e redução de incapacidades (MONTEIRO et al., 2017). Populações beneficiadas pelo programa brasileiro de transferência de renda Programa Bolsa Família (PBF) apresentam significativamente menor risco para hanseníase e desenvolvimento de incapacidades, uma vez que, devido as característica das condicionalidades do programa, as populações beneficiadas acessam com maior frequência os serviços de saúde (NERY, 2014).

A transmissão da hanseníase não deve ser compreendida apenas em termos clínicos e biológicos, e sim um entrelaçamento destes com estressores sociais, requerendo uma abordagem mais complexa e dinâmica para a quebra dessa cadeia de transmissão (ASSIS et al., 2018).

Assim, a partir da presente revisão, respondeu-se à questão de pesquisa sobre a associação entre hanseníase e os determinantes sociais da saúde, em que estes se compõem (juntamente com

aspectos biológicos) como fatores causais para a transmissão da doença, evidenciando o caráter social da hanseníase. A revisão mostrou que investigações sobre a associação da hanseníase com determinantes sociais utilizando estudos ecológicos é recorrentemente utilizado na literatura, entretanto, a verificação dessa associação utilizando técnicas de modelagem estatística, que fornecem maiores níveis de evidência, ainda é incipiente, evidenciando uma lacuna de conhecimento.

Outro aspecto, no processo de revisão não foram encontrados estudos realizados no município de Ribeirão/SP (um dos cenários da presente tese), bem como, cita-se o fato de que um dos estudos que utilizou técnicas de modelagem é parte da presente tese (E15) realizado no cenário de Imperatriz/MA.

Do exposto, considerando a revisão de literatura, a presente tese avança no conhecimento por utilizar, na associação entre hanseníase e determinantes sociais, métodos estatísticos baseados em modelos de regressão, fornecendo maiores níveis de evidência na explicação dessa associação.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a associação da hanseníase com determinantes sociais em Imperatriz/MA e Ribeirão Preto/SP.

Objetivos específicos**Artigo 1**

- Caracterizar os casos de hanseníase em relação as suas características clínicas, operacionais e socioeconômicas em Imperatriz/MA;
- Investigar a associação dos determinantes sociais com áreas de alto risco para hanseníase no município.

Artigo 2

- Estimar as tendências temporais da hanseníase segundo sexo e grupos etários em Imperatriz/MA;
- Estimar e prever a progressão da doença de acordo com a taxa de detecção geral, taxa de detecção em homens e taxa de detecção em mulheres.

Artigo 3

- Caracterizar os casos de hanseníase em relação as suas características clínicas, operacionais e socioeconômicas em Ribeirão Preto/SP;
- Analisar a associação entre desigualdades sociais e a carga de hanseníase no município.

QUADRO TEÓRICO

Para a presente tese, assume-se a definição de Determinantes Sociais da Saúde de acordo com o modelo conceitual da OMS (WHO, 2010), que a concebe como condições sociais em que as pessoas vivem e trabalham.

De acordo com a Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS), os determinantes são entendidos como fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população (CNDSS, 2008).

O modelo de determinantes sociais da saúde foi inicialmente definido por Dahlgren e Whitehead (1991), que esquematiza a trama de relações entre os vários níveis de determinantes sociais e a situação de saúde (DAHLGREN; WHITEHEAD, 1991; WHO, 2010) (Figura 3).

Figura 3- Determinantes sociais da saúde: Modelo de Dahlgren e Whitehead, 1991.



Fonte: CNDSS (2008).

O modelo de Dahlgren e Whitehead dispõe os determinantes sociais da saúde em diferentes camadas que vão desde uma primeira camada proximal, na qual estão localizados determinantes

individuais, até uma camada mais distal, onde se encontram os macrodeterminantes. Os indivíduos compõem a primeira camada no centro do modelo, que representa determinantes tais como idade, sexo e fatores hereditários.

Na segunda camada estão o comportamento e o estilo de vida que podem ser dependentes das opções feitas por cada pessoa, mas tal comportamento pode ao mesmo tempo ser influenciado por outros determinantes, como acesso a informações, pressão de pares, acesso a alimentação, entre outros. Na terceira camada encontram-se as redes comunitárias e de apoio que são fundamentais para a saúde da sociedade de modo geral.

Na camada seguinte estão representados os fatores relacionados à condição de vida e trabalho, disponibilidade de alimentos e acesso a ambientes e serviços essenciais, como saúde e educação. Os indivíduos que não possuem acesso a estes bens e serviços se encontram em maior desvantagem social e maior vulnerabilidade aos riscos à saúde. Por fim, no último nível estão localizados os macrodeterminantes, que representam as condições econômicas, culturais e ambientais da sociedade, os quais podem influenciar os fatores das demais camadas (CNDSS, 2008; BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Destaca-se que um dos principais objetivos dos modelos teórico-conceituais é subsidiar explicações de como os determinantes sociais geram iniquidades em saúde (CNDSS, 2008). Para compreensão das iniquidades, torna-se necessário inicialmente compreender o surgimento das desigualdades em saúde.

A desigualdade é um termo comumente utilizado em alguns países para indicar diferenças sistemáticas, evitáveis e importantes. Muitas diferenças nos níveis de desenvolvimento e de riqueza, bem como as fenotípicas e culturais, são frutos de processos adaptativos, geográficos e climáticos, algumas de fenômenos eventuais e outras de processos históricos, sociais, econômicos e culturais complexos (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Algumas delas, que poderiam ser apenas diferenças (por exemplo, homens e mulheres), transformam-se em desigualdades e, com muita frequência, em iniquidades, na medida em que por relações essencialmente de poder, o acesso e a posse aos bens, serviços e riqueza são desigualmente distribuídos (BARRETO, 2017; WHITEHEAD, 2000). Assim, as iniquidades sociais surgem de diferenças consideradas desnecessárias e evitáveis, ao mesmo tempo em que também são consideradas injustas e indesejáveis. O termo iniquidade tem, assim, uma dimensão ética e social (WHITEHEAD, 2000).

iniquidades em saúde é um processo político, que envolve tanto a agência de comunidades desfavorecidas como a responsabilidade do Estado (WHO, 2010).

De modo geral, o modelo conceitual da OMS está fundamentado em dois tipos de Determinantes Sociais da Saúde: os determinantes estruturais e os determinantes intermediários. Os determinantes estruturais impactam na equidade em saúde e no bem-estar, por meio da sua ação sobre os determinantes intermediários. A partir disso surge a diferenciação entre “determinantes estruturais das iniquidades em saúde” e “determinantes intermediários da saúde”, que em conjunto constituem os “Determinantes Sociais da Saúde” (BORDE; HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ; PORTO, 2015; WHO, 2010).

Os determinantes estruturais incluem todos os mecanismos sociais e políticos que geram, configuram e mantêm as hierarquias sociais, incluindo: o mercado de trabalho, o sistema educacional, instituições políticas e outros valores culturais e sociais. Estes determinantes ocasionam divisões de estratificação e classe social na sociedade, definindo a posição socioeconômica individual dentro das hierarquias de poder, prestígio e acesso a recursos. Os mecanismos estruturais estão enraizados nas principais instituições e processos do contexto socioeconômico e político (WHO, 2010).

Já os determinantes intermediários são representados por elementos categorizados em fatores comportamentais e fatores biológicos, circunstâncias materiais (condições de vida, de trabalho, disponibilidade de alimentos, moradia e etc.) e fatores psicossociais. Incluem-se ainda neste conjunto de determinantes o sistema de saúde e a coesão social.

As condições de moradia referem-se principalmente a superlotação, a qualidade do ar, o acesso à água e as características da vizinhança. Quanto às condições de trabalho, estas estão relacionadas às diferenças sociais quanto à exposição a agressores físicos, mentais, químicos e ergonômicos no local de trabalho e a vulnerabilidade de trabalhadores em economias informais. Já os comportamentos e estilos de vida podem incluir o consumo de tabaco, álcool, falta de atividade física, entre outros.

Deve-se destacar ainda a importância dos estressores psicossociais e a falta de apoio social como determinantes intermediários da saúde. Pelo contexto, o sistema de saúde também desempenha um papel importante, principalmente por sua influência nas barreiras de acesso. Por fim, a coesão social é proposta como determinante transcendental e é entendida como uma forma

de dar conta do impacto das relações estabelecidas entre as comunidades e instituições, particularmente o Estado, sobre a qualidade de vida das comunidades (WHO, 2010).

Considerando o exposto e a complexidade envolvida na hanseníase, pode-se dizer que a redução das desigualdades é um dos principais desafios para as políticas públicas em saúde, sobretudo, no atual momento brasileiro de crise econômica, política e social. Por fim, destaca-se que o marco teórico apresentado nesta seção foi relevante por subsidiar as discussões que são sucedidas na presente tese.

Delineamento da Pesquisa

Trata-se de estudo ecológico (MORGENSTERN, 1995).

Cenários da Pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida em dois cenários:

Imperatriz

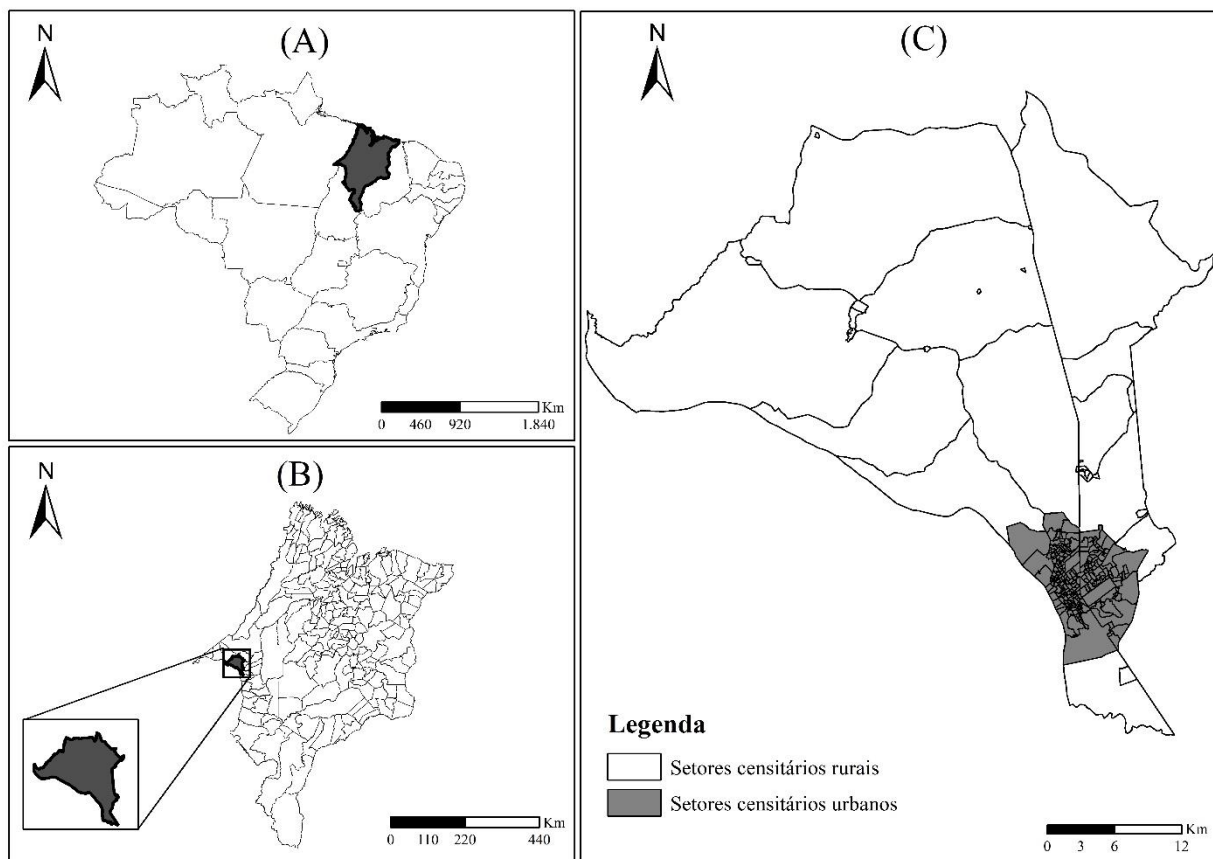
Imperatriz, município do estado do Maranhão, localizado na Região Metropolitana do Sudoeste Maranhense, situado a 05° 31' 35" S de latitude e 47° 29' 30" W de longitude, localizado a 626 km da capital do estado, São Luís, sendo o segundo maior centro populacional, econômico, político e cultural do Maranhão. Segundo o Censo demográfico de 2010, possui uma população de 247.505 habitantes, com densidade demográfica de 180,79 habitantes/km² e área territorial de 1.368,988 km² (IBGE, 2010a).

Com relação aos indicadores socioeconômicos, a cidade possui taxa de analfabetismo de 9,7%, esperança de vida ao nascer de 73,2 anos, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,73, índice de exclusão social de 0,6, incidência de pobreza de 55,28% e Índice de Gini de 0,53. Sobre saneamento básico, 23% da cidade conta com rede de esgoto e 86% de abastecimento de água potável (GORDON et al., 2017, IBGE, 2010a).

Em relação à Rede de Atenção à Saúde, possui 102 estabelecimentos de saúde cadastrados no SUS, sendo 29 Unidades Básicas de Saúde (UBS), distribuídos em quatro Distritos de Saúde: 1. Vila Nova, 2. Vila Lobão, 3. Bacuri e 4. Santa Rita, em que cada distrito é composto por número variável de bairros (GORDON et al, 2017).

No ano de 2019, a taxa de detecção de casos novos de hanseníase no estado do Maranhão foi de 45,02 casos por 100.000 habitantes, enquadrando o estado como o mais endêmico da região Nordeste do Brasil (BRASIL, 2021d). Em Imperatriz, a prevalência da hanseníase em 2018 foi de 15,6 casos por 10.000 habitantes, com uma taxa de detecção de 45,43 casos por 100.000 habitantes, configurando como um município “hiperendêmico”, além de apresentar uma proporção de casos novos com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico de 11,32% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A figura 5 apresenta a localização geográfica de Imperatriz.

Figura 5 - Mapa de localização do município de Imperatriz/MA, Brasil (2006 – 2016).



Legenda: (A) Brasil, (B) Estado do Maranhão, (C) Município de Imperatriz

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ribeirão Preto

Ribeirão Preto, município do interior de São Paulo, localizado na região nordeste do estado, situado a 21° 10' 42"S de latitude e 47° 48' 24"W de longitude, à 314 km da capital do estado, São Paulo, e à 697 km de Brasília. Ocupa uma área de 650 km², sendo que 157,50 km² estão em perímetro urbano, 172,18 km² constituem área de expansão urbana e 320,32 km² constituem zona rural (IBGE, 2010b). De acordo com dados do Censo Demográfico de 2010, Ribeirão Preto possui alta densidade demográfica, de 995,3 habitantes por km² e população de 647.862 habitantes, sendo o oitavo município mais populoso de São Paulo (IBGE, 2010b).

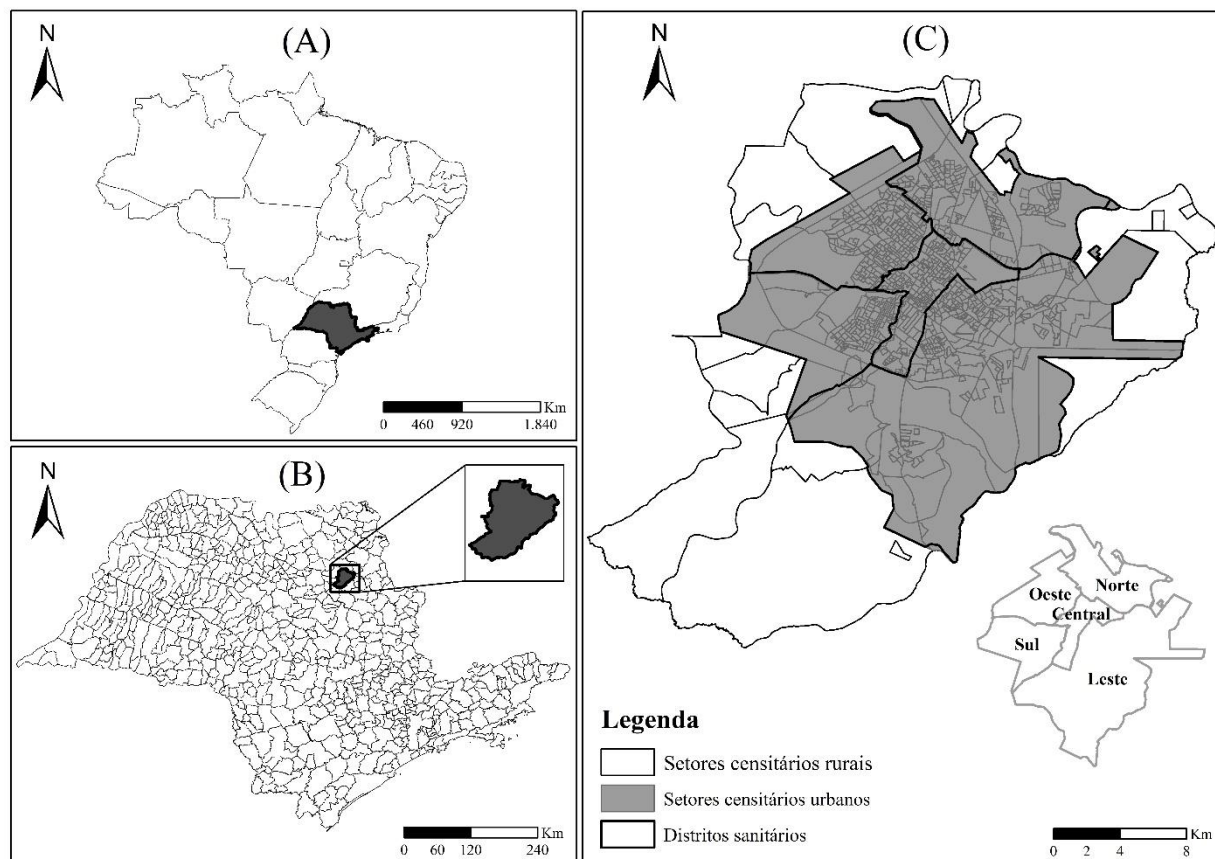
Segundo a Fundação Sistema Estadual de Análises de Dados (SEADE), o município apresenta como principais indicadores sociais taxa de esperança de vida ao nascer de 74,8 anos, Índice de Desenvolvimento Humano municipal de 0,80, índice de exclusão social de 0,67, incidência de pobreza de 11,75% e Índice de Gini de 0,45, contando com aproximadamente 98,27% de domicílios com rede de esgoto e 98,50 com abastecimento de água (SEADE, 2016).

O município de Ribeirão Preto apresenta cinco Distritos de Saúde que estão divididos em Norte, Sul, Leste, Oeste e Central, que abrangem 49 estabelecimentos de saúde municipais, sendo cinco Unidades Básicas Distritais de Saúde (UBDS), 18 Unidades Saúde da Família (USF) e 26 UBS (RIBEIRÃO PRETO, 2017a).

Em relação a demanda de casos de hanseníase pelos serviços de saúde, o atendimento é concentrado em dois Centros de Referência municipais: Centro de Referência em Especialidades Central (referência para pacientes dos Distritos de Saúde Central, Norte, Leste e Oeste) e Centro de Referência José Roberto Campi (referência para os pacientes do Distrito de Saúde Sul) (RIBEIRÃO PRETO, 2017b).

O Estado de São Paulo apresentou, no ano de 2019, taxa de detecção de hanseníase de 2,59 casos por 100.000, caracterizando como um estado de “média” detecção da doença (BRASIL, 2021d). No ano de 2018, a taxa de prevalência em Ribeirão Preto foi de 0,75 casos por 10.000 habitantes (parâmetro de baixa endemicidade considerando a prevalência), enquanto a taxa de detecção foi de 7,71 casos por 100.000 habitantes (parâmetro de média endemicidade considerando a detecção), apresentando ainda uma proporção de 5,84% casos com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A figura 6 apresenta a localização geográfica de Ribeirão Preto.

Figura 6 – Mapa de localização do município de Ribeirão Preto/SP, Brasil (2006 - 2016).



Legenda: (A) Brasil, (B) Estado de São Paulo, (C) Município de Ribeirão Preto

Fonte: Elaborado pelo autor.

Unidade de análise

A unidade de análise utilizada para o estudo foram os setores censitários urbanos de Imperatriz e Ribeirão Preto, disponibilizados pelo portal do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2016). Imperatriz possui 246 setores censitários, dos quais, 218 são urbanos e 28 rurais. Ribeirão Preto apresenta 1004 setores censitários, e destes, 988 são urbanos e 16 rurais.

A opção pelo setor censitário se deve ao fato deste se constituir com uma unidade territorial homogênea, que respeita os limites físicos municipais e ainda a divisão político-administrativa do Brasil, tendo áreas contínuas e muito bem delimitadas em termos de zona urbana e rural (IBGE, 2016).

População da pesquisa

Foram considerados os casos novos de hanseníase (CID 10 da A30.0 a A30.9) (Quadro 7) notificados no SINAN em Imperatriz e Ribeirão Preto no período de 2006 a 2016.

Quadro 7 - Descrição das formas clínicas da hanseníase, segundo Classificação Internacional de Doenças (CID).

Código CID	Descrição das formas clínicas
CID 10 - A30	Hanseníase (doença de Hansen) (lepra)
CID 10 - A30.0	Hanseníase indeterminada
CID 10 - A30.1	Hanseníase tuberculóide
CID 10 - A30.2	Hanseníase tuberculóide borderline
CID 10 - A30.3	Hanseníase dimorfa
CID 10 - A30.4	Hanseníase lepromatosa borderline
CID 10 - A30.5	Hanseníase lepromatosa
CID 10 - A30.8	Outras formas de hanseníase (lepra)
CID 10 - A30.9	Hanseníase não especificada

Adaptado de: International Classification of Diseases (ICD), 2019

Fontes de dados e variáveis do estudo

Em Imperatriz, os dados foram coletados junto ao Serviço de Vigilância em Saúde da Unidade Gestora Regional de Saúde de Imperatriz (UGRSI), do governo do estado do Maranhão no mês de maio de 2018. Em Ribeirão Preto, os dados foram coletados na Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto – Divisão de Vigilância Epidemiológica, no mês de junho de 2018. Na ocasião da coleta de dados, foram considerados todos os casos de hanseníase cujas variáveis estivessem contidas na Ficha de Notificação/Investigação de Hanseníase e registrados no SINAN.

As variáveis selecionadas foram: data de notificação, data de nascimento, sexo (masculino e feminino), escolaridade (ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, educação superior incompleta, educação superior completa) classificação operacional (PB e MB), forma clínica (indeterminada, tuberculóide,

dimorfa e virchowiana), avaliação do grau de incapacidade física no diagnóstico (grau 0, grau 1, grau 2 e não avaliado) e endereço de residência. No processo de coleta, as informações foram tabuladas em planilhas do Microsoft® Office Excel 2013, passando por processo de validação do banco de dados e removendo notificações duplicadas.

As variáveis proximais dos Determinantes Sociais são oriundas do Censo Demográfico de 2010, obtidas por meio do portal do IBGE, considerando como agregado os setores censitários (IBGE, 2016). Dentre as várias abordagens que contemplam o Censo Demográfico, para o estudo, foram exploradas as seguintes dimensões: Aglomeração, Alfabetização, Condições de ocupação do domicílio, Condições sanitárias, Renda do domicílio, Raça/Etnia e Idade. O quadro 8 apresenta as variáveis utilizadas, conforme o referencial teórico do estudo.

Quadro 8 – Variáveis selecionadas do Censo Demográfico 2010 (IBGE).

Dimensão	Variáveis selecionadas
Aglomeração	Proporção de domicílios com 1 a 3 moradores
	Proporção de domicílios com 4 a 6 moradores
	Proporção de domicílios com 7 a 9 moradores
	Proporção de domicílios com 10 ou mais moradores
Alfabetização	Proporção de homens sem escolaridade
	Proporção de mulheres sem escolaridade
Condições de ocupação do domicílio	Proporção de domicílios próprios e quitados
	Proporção de domicílios alugados
	Proporção de domicílios em outra condição de ocupação (não são próprios, alugados e nem concedidos)
Condições sanitárias	Proporção de domicílios com banheiro de uso exclusivo dos moradores ou sanitário e esgotamento sanitário via rede geral de esgoto ou pluvial
	Proporção de domicílios sem banheiro de uso exclusivo dos moradores e nem sanitário

Continua

Continuação

Dimensão	Variáveis selecionadas
Renda do domicílio	Proporção de domicílios sem rendimento nominal mensal domiciliar per capita
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de até 1/8 salário mínimo
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de mais de 1/8 a 1/2 salário mínimo
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de mais de 1/2 a 1 salário mínimo
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de mais de 1 a 2 salários mínimos
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de mais de 2 a 3 salários mínimos
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de mais de 3 a 5 salários mínimos
	Proporção de domicílios com renda mensal nominal per capita de mais de 5 a 10 salários mínimos
Raça/Etnia	Proporção de pessoas residentes de raça ou etnia branca
	Proporção de pessoas residentes de raça ou etnia preta
	Proporção de pessoas residentes de raça ou etnia amarela
	Proporção de pessoas residentes de raça ou etnia parda
	Proporção de pessoas residentes de raça ou etnia indígena
Idade	Proporção de pessoas com menos de 15 anos de idade
	Proporção de pessoas com 15 a 29 anos de idade
	Proporção de pessoas com 30 a 59 anos de idade
	Proporção de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos

Fonte: IBGE, 2016.

Plano de análise

O plano de análise está apresentado na seção métodos de cada artigo.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP) sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 44637215.0.0000.5393, em 23 de março de 2018 (ANEXO I).

Artigo 1

Title: Magnitude of social determinants in high-risk areas of leprosy in a hyperendemic city of northeastern Brazil: an ecological study

Authors: Antônio Carlos Vieira Ramos^{1*}, Marcelino Santos Neto², Luiz Henrique Arroyo¹, Mellina Yamamura¹, Ivaneliza Simionato Assis¹, Josilene Dália Alves³, Marcos Augusto Moraes Arcoverde⁴, Luana Seles Alves¹, Thaís Zamboni Berra¹, José Francisco Martoreli Júnior¹, Flávia Meneguetti Pieri⁵, Ricardo Alexandre Arcêncio¹.

¹ Department of Maternal-Infant Nursing and Public Health, University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

² Center for Social Sciences, Health and Technology, Federal University of Maranhão, Imperatriz, Maranhão, Brazil

³ Institute of Biological Sciences and Health, Federal University of Mato Grosso, Campus Barra do Garças, Barra do Garças, Mato Grosso, Brazil

⁴ Center for Education, Letters and Health, Western Paraná State University, Campus Foz do Iguaçu, Foz do Iguaçu, Paraná, Brazil

⁵ Department of Nursing, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil

*Corresponding author

Antônio Carlos Vieira Ramos, Department of Maternal-Infant Nursing and Public Health, University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, Avenida dos Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP, 14040-902, Brazil (e-mail: antonio.vieiraramos@outlook.com)

Abstract

Objective: To investigate the magnitude of social determinants with high-risk areas of leprosy in a hyperendemic city in northeastern Brazil. **Methods:** An ecological study has been carried out in Imperatriz, a hyperendemic municipality of northeastern Brazil. The units of analysis were urban census tracts, in which variables related to the number of dwellers per domicile, literacy and per capita monthly income were selected for the construction of the social determinants dimensions, by means of the Principal Components Analysis (PCA) technique. Spatial scan statistics were applied to identify areas of elevated leprosy risk and binary logistic regression was performed, considering the high-risk areas as the dependent variable and the social determinants dimensions as the independent variable. The Odds Ratios (ORs) were calculated with its 95% Confidence Intervals (CIs). The Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve was applied to verify the discriminative power of the model. Type I error was set at 5% ($p < 0.05$). **Results:** 2,552 leprosy cases were georeferenced and the scan statistic identified high-risk areas. The logistic model showed that social determinants were associated with high-risk areas (OR = 1.25, 95% CI = 1.07-1.49, $p = 0.006$). The area under the ROC curve value confirmed the discriminatory capacity for the model at 65%, which was considered sufficient. **Conclusions:** The high-risk areas of leprosy are associated with social determinants of low household per capita income, low educational levels and high numbers of residents per household.

Introduction

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, which predominantly affects the skin and the peripheral nervous system, resulting in neuropathies and long-term associated consequences, including deformities and physical disabilities.¹

Despite the elimination of the disease in some countries of the world (prevalence <1 case per 10,000 inhabitants) leprosy persists in developing countries as a public health issue, it is a part of the Neglected Tropical Diseases group.^{2,3,4}

The World Health Organization (WHO) published the Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world,⁵ the goals of which are to reduce the global and local burden of leprosy, with the reduction of cases of children with deformities, reduction of new cases diagnosed with degrees of physical disability to less than one case per 1 million inhabitants and revision of all laws that lead to discrimination of patients with leprosy.⁵

In the world, a global detection rate of 2.77 cases per 100,000 inhabitants was estimated in 2017, the countries with the highest number of cases are India, Brazil and Indonesia, with 80.2% of reported cases.⁶ Brazil presented a rate of detection of new cases of 12.94 cases per 100,000 inhabitants, in which it was responsible for 92.3% of the cases reported in the Americas,^{6,7} also showing a grade 2 of physical disability detection rate of 8.30 cases per 1 million inhabitants and detection in children under 15 of 3.72 cases per 100,000 inhabitants. Some Brazilian states have already achieved the goal of eliminating leprosy; however, the northern, central-western and northeast regions of the country still have high rates of leprosy.

A spatial analysis study carried out in 2009 in Brazil identified that the states of Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará and Maranhão comprise high-risk areas for the persistent transmission of the disease.⁸ Maranhão, defined as hyperendemic for leprosy, had a detection rate of 44.34 new cases per 100,000 inhabitants in 2017, well above the global and Brazilian means.⁹

Considering that the treatment for leprosy is available and free of charge worldwide, it is assumed that the main barrier to elimination of the disease is related to the social determinants, such as situations of poverty, unhealthy environments and difficulties of leprosy patients in accessing to the health care services.

Spatial analysis studies conducted in Indonesia,^{10,11} India,¹² Nigeria,^{13,14} Bangladesh¹⁵ and Brazil¹⁶⁻²⁵ present evidence that leprosy presents focal behavior, with the formation of clusters, and that the disease has a association with social determinants, such as precarious housing conditions, high numbers of residents per household, low levels of education, rural exodus and difficulties in access and accessibility to health services.

Among the studies reporting association of the disease with social determinants, the authors did not identify any that studied the association of high-risk areas of leprosy with social determinants as well that developed a predictive model of this association. Such predictive studies may be helpful in the planning of actions in health and in prioritizing areas for the equity in access and elimination of the disease. Therefore, the study aimed to investigate the magnitude of social determinants with high-risk areas of leprosy in a hyperendemic city in northeastern Brazil.

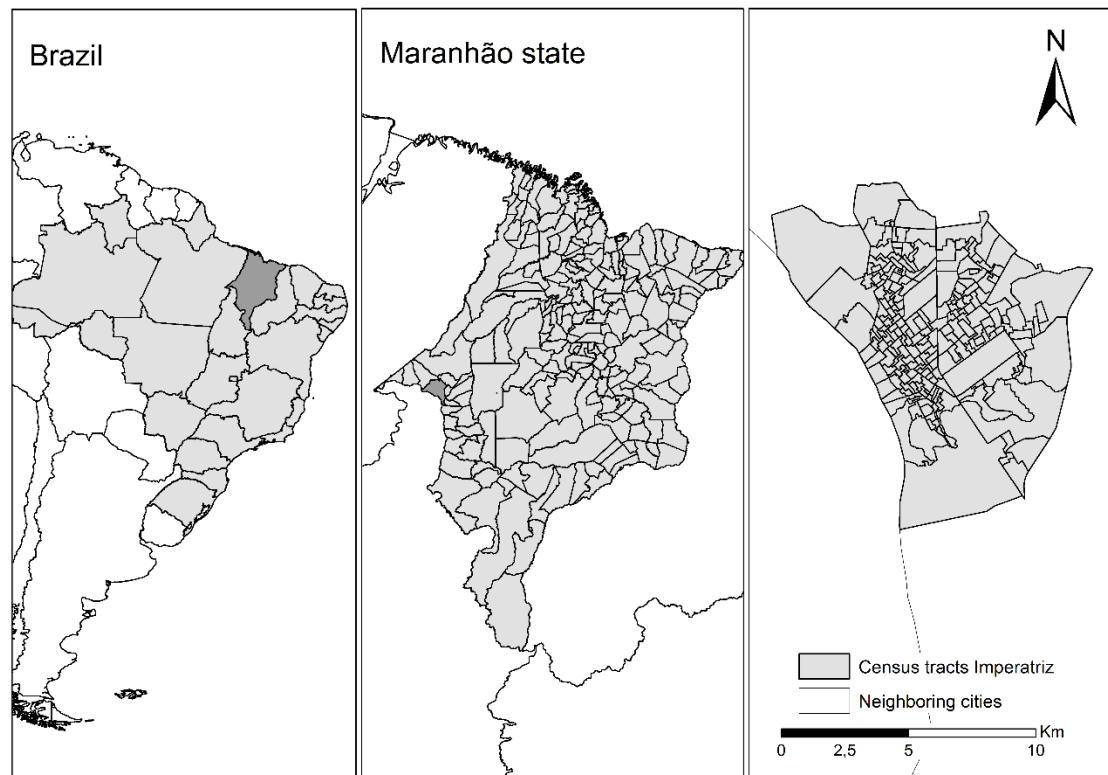
Methods

Study design and research scenario

This was an ecological study,²⁶ conducted in the city of Imperatriz, Maranhão state, which is located in the northeastern region of Brazil (Fig 1), 626 km from the state capital, São Luís, being the second largest population, economic, political and cultural center of Maranhão. Imperatriz has a population of 247,505 inhabitants, with a population density of 180.79 inhabitants/km² and a territorial area of 1,368,988 km².²⁷ Regarding the Health Care Network, it has 102 health facilities registered in the Brazilian Nation Health System (*Sistema Único de Saúde - SUS*) and is divided into four health districts: 1. Vila Nova, 2. Vila Lobão, 3. Bacuri and 4. Santa Rita, with each district being composed of a variable number of neighborhoods, according to their populations.²⁸ Concerning socioeconomic indicators, the city has an illiteracy rate of 9.7%, life expectancy at

birth of 73.2 years, Human Development Index (HDI) of 0.73, social exclusion index of 0.6, incidence of poverty of 55.28% and Gini Index of 0.46. Considering basic sanitation, 23% of the city has a sewage network and 86% a supply of drinking water.^{27,28} From 2006 to 2016, the rate of detection of new cases of leprosy in the state of Maranhão was 59.03 cases per 100,000 inhabitants, with it being the third most endemic disease in Brazil.⁷ In Imperatriz, in the same period, the detection rate was 109.03 cases per 100,000 inhabitants, which places it in a situation of hyperendemicity.⁷

Fig 1. Map of the location of the Imperatriz, Maranhão, Brazil.



Source: Brazilian Institute of Geography and Statistics.

Study population and information sources

All cases of leprosy (ICD 10 - A30.0 to A30.8) reported in the Notifiable Disease Information System (SINAN) between 2006 and 2016 were considered. The SINAN is the Brazilian information system responsible for registering and processing information on notifiable diseases throughout Brazil, providing information, bulletins and reports on morbidity, making it an important Brazilian epidemiological database.²⁹ The selected variables were: date of notification, date of diagnosis, date of birth, sex, education, operational classification (Paucibacillary and Multibacillary leprosy), clinical form, assessment of the degree of physical disability at diagnosis, and residence address. Data were collected from the Health Surveillance Service of the Imperatriz Regional Health Management Unit, of the state government of Maranhão in May 2018. In the collection process, the information was tabulated in spreadsheets using the Microsoft Excel® 2013 software, performing the process of validating the database and removing duplicate notifications.

The ecological analysis units of the study were the 218 urban census tracts of Imperatriz. The digital map of census tracts was acquired free of charge through the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* - IBGE). The census tract is the smallest territorial unit formed by a continuous area, located in an urban or rural area, with size, number of households and number of residents defined, and is used for the main Brazilian statistical enquires and surveys.³⁰

The socioeconomic variables were: number of residents of the household, literacy and household income, collected from the results of the IBGE Demographic Census, aggregated by census tracts.³¹ The selection of variables was based on the leprosy determinants framework of Chapitini and Marshman (2015),³² which considers socio-economic/behavioral, location and environmental dimensions. Table 1 presents the variables considered for the construction of the social determinants.

Table 1. Variables selected from the 2010 Demographic Census (IBGE) for the construction of the social determinants, Imperatriz, Maranhão, Brazil.

Dimension	Variables	Variable code
People per household	Proportion of permanent private households with 1 to 3 residents	V01
	Proportion of permanent private households with 4 to 5 residents	V02
	Proportion of permanent private households with 6 to 8 residents	V03
Literacy	Proportion of men without schooling	V04
	Proportion of women without schooling	V05
Household income	Proportion of households with permanent residents with nominal monthly income per capita of between 1/2 to 1 minimum wage	V06
	Proportion of households with permanent residents with nominal monthly income per capita of between 1 to 2 minimum wages	V07
	Proportion of households with permanent residents with nominal monthly income per capita of between 2 to 3 minimum wages	V08

Source: Brazilian Institute of Geography and Statistics

Statistical analysis

A descriptive analysis of the clinical and sociodemographic variables of the cases was carried out, with the calculation of absolute frequencies, relative frequencies and rates according to the subgroups of each variable. In the calculation of the rates, for the age and sex variables, the

denominator was the municipal population for each subgroup. For the education, operational classification, clinical form and evaluation of the degree of physical disability at diagnosis variables, the denominator was the total population of the municipality. The values were divided by the number of years of study (11 years) and multiplied by 100,000. For the age variable, the measures of position (mean and median) and dispersion (Standard Deviation) were calculated using the R version 3.3.2 software (<https://www.r-project.org/>). Proportions for the proximal socioeconomic variables of the social determinants were calculated, taking into account the number of households or people with a certain characteristic in each census tract, divided by the total number of households or total number of people in each area, multiplied by 100.

The cases of leprosy were georeferenced from the geographical coordinates (latitude and longitude) of the residential addresses of each case. The Google Earth® free access software (<https://www.google.com/earth/>) and the Google Maps® tool (<https://www.google.com/maps/>) were used to identify geographical coordinates and the ArcGis® 10.6 software (<https://www.esri.com/en-us/arcgis/about-arcgis/overview>) for georeferencing, with the construction of a file containing the geographical coordinates of each case (represented by points) in SIRGAS 2000 projection. Cases of leprosy were spatially distributed at the digital map of urban census tracts, available from the IBGE website (<https://www.ibge.gov.br/geociencias-novoportal/downloads-geociencias.html>).³⁰ Cases with the address in a rural area (84 cases), without an address (316 cases) and/or with an incomplete address (260 cases) were excluded. It was opted to exclude the cases originating from the rural zone due to the impossibility of locating the geographical coordinates in these areas, considering the programs used.

After georeferencing, clusters of leprosy were identified using the scan statistic technique proposed by Kulldorff and Nagarwalla.³³ This technique is based on the maximum likelihood ratio statistic, based on a Poisson probability distribution (for discrete quantitative variables), adopting

the geographical non-overlap of the clusters, circular shaped clusters, and Monte Carlo replication with 999 replications as the parameters.

The scan statistic technique requires a maximum spatial window size defined based on the size of the population or the geographic area of the study. The maximum spatial window size is often defined to be less than or equal to 50 % of the total population at risk. When using a large maximum window size, the maximum likelihood is obtained for a large cluster that contains several smaller clusters, and it is not always clear whether it is better to report one large cluster or several smaller ones.³⁴

Therefore, to reduce the formation of excessively large clusters with small Relative Risk (RR), Gini Cluster is a methodological option to evaluate the degree of the heterogeneity of the collection of clusters, explaining how well the cluster collection reveal the underlying true cluster patterns. This way, the population at risk indicated by this technique was 8%, which is considered the specification to identify the most important cluster to be reported in the scenario studied.³⁴ For this analysis, SaTScan software version 9.6 (<https://www.satscan.org/>). We defined high-risk areas as those included in clusters with RR greater than 1.

For the construction of the social determinants from the sociodemographic variables, the Principal Component Analysis (PCA) technique was applied using the Statistica® version 10.0 software (<http://www.statsoft.com/products/statistica-features>). Principal Component Analysis is a statistical approach used to analyze interrelations between a set of variables and explain these variables around their common inherent dimensions, aiming to condense the information contained in the original variables into a smaller set of statistical variables (components) with a minimum loss of information.³⁵

In the first stage of the technique, the data were standardized, so that each attribute contributed with the same weight in the calculation of the coefficient of similarity among the

objects. After this step, the variables had zero mean and unit variance. Next, the components with total explained variance > 70% that met the Kaiser criterion, with eigenvalues above 1, were selected.³⁵ Then, the scores for each census tract were calculated by multiplying the eigenvectors by the value of the variables of each census tract.

Following this, binary logistic regression was performed, considering the risk areas of leprosy identified from the spatial scan statistic as the dependent variable, classified as 1 when RR higher than 1 ($RR > 1$) and 0 when RR is lower than 1 ($RR < 1$), and the dimensions of the social determinants constructed through the PCA technique as the independent variable. The Odds Ratios (ORs) were calculated along with their respective 95% Confidence Intervals (95% CIs) for each PCA covariate. The Hosmer-Lemeshow test was applied to estimate the quality of fit of the model and the Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve was applied to verify the discriminative power of the model, and its result was classified according to the criterion of Šimundić.³⁶ Type I error was set at 5% ($p < 0.05$). The analyses were performed using the R version 3.3.2 software.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing (EERP/USP) under Certificate of Presentation for Ethical Assessment (CAAE) No. 44637215.0.0000.5393. Signing of a consent form was not necessary as secondary data were used and the participants were not identified. The data were analyzed anonymously.

Results

A total of 3,212 cases of leprosy were reported in Imperatriz during the period investigated. Table 2 shows the descriptive statistics of the cases, where it is possible to observe that highest numbers were observed for age range 30 and 59 years (1,566; 48.76%; rate = 166.46 per 100,000 inhabitants), males (1,850; 57.60%; rate = 141.06 per 100,000 inhabitants) and subjects with

incomplete elementary education (1,687; 52.52%; rate = 61.96 per 100,000 inhabitants). Regarding the clinical variables, the main operational classification was multibacillary (1,966; 61.21%; rate = 72.21 per 100,000 inhabitants), with the dimorphic clinical form (1,331; 41.44%; rate = 48.88 per 100,000 inhabitants), and grade 1 of physical disability (515; 16.03%; rate = 18.91 per 100,000) and grade 2 of physical disability (205; 6.38%; rate = 7.52 per 100,000 inhabitants) at diagnosis.

Table 2. Main characteristics of the leprosy cases and respective rates per 100,000 inhabitants, Imperatriz, Maranhão, Brazil (2006-2016).

Variable	Absolute frequency (<i>n</i> = 3,212)	Relative frequency (%)	Rates (100,000 inhabitants)
Age			
Under 15 years	296	9.21	40.26
15 to 29 years	773	24.07	93.98
30 to 59 years	1,566	48.76	166.46
> 60 years	577	17.96	257.42
Minimum value		3 years	-
Maximum value		95 years	-
Mean		40.4 years	-
Median		39 years	-
Gender			
Male	1,850	57.60	141.06
Female	1,362	42.40	96.52
Education			
No schooling	356	11.08	13.07
Incomplete elementary education	1,687	52.52	61.96
Complete elementary education	184	5.73	6.75

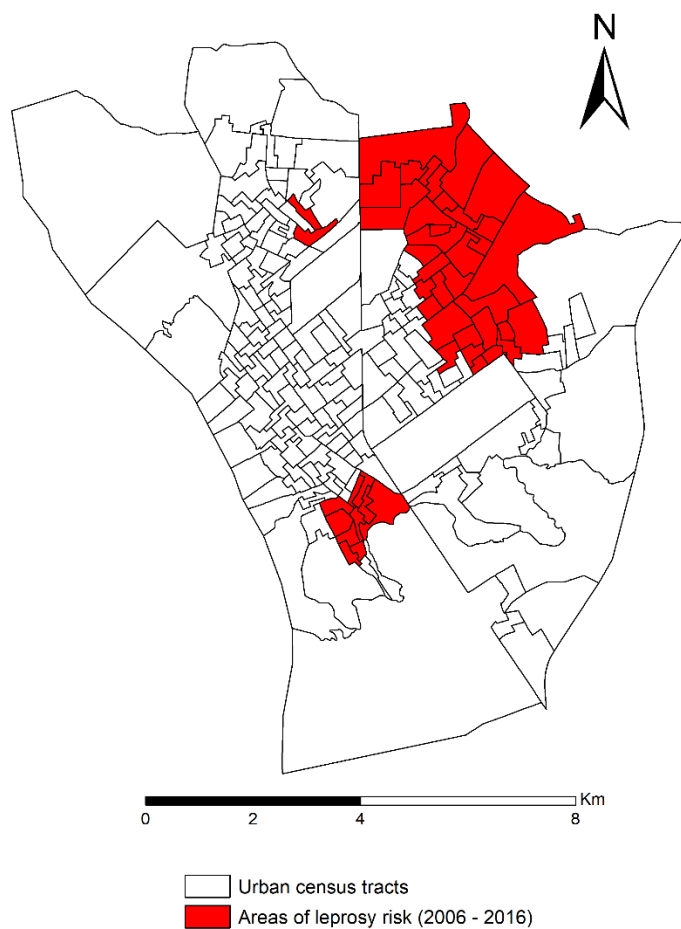
Incomplete high school education	295	9.19	10.83
Complete high school education	379	11.80	13.92
Incomplete higher education	40	1.25	1.46
Complete higher education	88	2.74	3.23
Declined to answer	29	0.90	-
Not applicable	46	1.43	-
Did not answer	108	3.36	-
Clinical form			
Undetermined	556	17.31	20.42
Tuberculoid	696	21.67	25.56
Dimorphic	1,331	41.44	48.88
Lepromatous	609	18.96	22.36
Not classified	13	0.40	-
Did not answer	7	0.22	-
Operational classification			
Paucibacillary	1,245	38.76	45.72
Multibacillary	1,966	61.21	72.21
Did not answer	1	0.03	-
Assessment of the degree of physical disability at diagnosis			
Grade 0	2,087	64.97	76.65
Grade 1	515	16.03	18.91
Grade 2	205	6.38	7.52
Not evaluated	381	11.87	-

Did not answer	24	0.75	-
----------------	----	------	---

Regarding the spatial distribution of the leprosy cases, of the total number of cases (3,212), 84 cases were from the rural area of the municipality and were therefore excluded, according to the study criteria. Of the remaining total (3,128), a further 316 were excluded because the address was blank and 260 because the address was incomplete, leaving 2,552 (81.59%) for georeferencing.

Through the scan statistic it was possible to identify three high-risk clusters statistically significant for leprosy cases (Fig 2). The high-risk areas included the census tracts located in districts 2. Vila Lobão, 3. Bacuri and 4. Santa Rita, located in the northeast and southwest regions of the city of Imperatriz.

Fig 2. Leprosy high risk areas, Imperatriz, Maranhão, Brazil (2006 - 2016).



Source: Brazilian Institute of Geography and Statistics.

Table 3 shows the dimensions of the social determinants identified from the PCA, according to the criteria described in the methods. Dimension 1 presented an eigenvalue of 4.47, with a total explained variance of 55.92%. Dimension 2 presented an eigenvalue of 1.23, with a total explained variance of 15.45%. Together, the two dimensions explained 71.38% of the variability of the data.

Table 3. Matrix of the original variables and the dimensions of the social determinants, Imperatriz, Maranhão, Brazil.

Variable code	Variables	Social Determinants	
		Dimension 1	Dimension 2
		1	2
V01	Proportion of permanent private households with 1 to 3 residents	-0.401	0.179
V02	Proportion of permanent private households with 4 to 5 residents	0.281	-0.439
V03	Proportion of permanent private households with 6 to 8 residents	0.359	0.253
V04	Proportion of Men without schooling	0.393	0.295
V05	Proportion of women without schooling	0.378	0.209
V06	Proportion of permanent private households with nominal monthly income per capita of between 1/2 to 1 minimum wage	0.075	-0.725
V07	Proportion of permanent private households with nominal monthly income per capita of between 1 to 2 minimum wages	-0.409	-0.108
V08	Proportion permanent private households with nominal monthly income per capita of between 2 to 3 minimum wages	-0.398	0.201

The variables that contributed positively in dimension 1, in order of importance, were: Proportion of men without schooling, Proportion of women without schooling, Proportion of private permanent households with 6 to 8 residents, Proportion of permanent private households

with 4 to 5 residents, and Proportion of permanent private households with nominal monthly income per capita between 1/2 to 1 minimum wage.

In dimension 2, the variables that contributed positively in order of importance were: Proportion of men without schooling, Proportion of private permanent households with 6 to 8 residents, Proportion of women without schooling, Proportion of permanent private households with nominal monthly income per capita between 2 to 3 minimum wages, and Proportion of permanent private households with 1 to 3 residents.

The dimensions of the social determinants were tested for the high-risk areas of leprosy, observing the results of the statistics in Table 4. The final model showed that dimension 1 (greater number of residents, education deficits and low income) was associated with high-risk areas (OR = 1.25; 95% CI = 1.07-1.49; $p = 0.006$).

Table 4. Predictive analysis of the social determinants associated with the areas at risk of leprosy, Imperatriz, Maranhão, Brazil (2006-2016).

	Social Determinants	Coefficient	Odds Ratio	(95% CI)	<i>p</i>	ROC
Model 1	Dimension 1	0.23	1.25	1.07-1.49	0.006	0.65
Model 2	Dimension 2	-0.08	0.97	0.72- 1.30	0.876	-

The area under the ROC curve value for dimension 1 showed that its discriminatory capacity for the high-risk areas of leprosy was 65%, the discriminatory power of the model was classified as sufficient.³⁶ The value of Nagelkerke's R^2 coefficient was 0.05, the model can explain about 5% of the variations registered in the dependent variable. The Hosmer-Lemeshow test

showed a value of $p = 0.529$, showing a good model fitness. The diagnosis of the logistic regression model indicated its adequacy and the non-violation of assumptions.

Discussion

The results of the study indicated that high-risk areas of leprosy are associated with social determinants in a hyperendemic city of northeastern Brazil. The ROC demonstrated the sufficient prediction capacity of the model to explain the high-risk areas in Imperatriz.³⁶ The findings also show an overall detection rate of 108.76 cases per 100,000 inhabitants, confirming the hyperendemic profile according to the parameters of the Brazilian Ministry of Health.⁹ The municipality has shown rapid demographic growth, being the second economic center of the state of Maranhão, receiving a large number of migrants from northern and northeastern Brazilian states due to its influence in the local economy, which may be causing an increase of the bacillus circulating in the studied region.^{37,38}

The age group most affected in the period investigated was that of 30 to 59 years, an age group that includes the economically active Brazilian population. The involvement of people in this age group can hinder the development of work activities, which can lead to its interruption, early retirements and a decrease in the quality of life of workers.^{17,39,40}

There was a high rate of cases in males, corroborating the literature,^{16,17,24,41} with the higher incidence in this sex possibly being related to longer exposure to the bacillus and less care for the health, leading to late diagnosis and increased risk for the development of physical disabilities.⁴² Regarding the educational level, the majority of cases had incomplete primary education, corresponding to less than five years of schooling (incidence of 61.96 cases per 100,000 inhabitants), with low educational levels having been described in the literature as a risk factor for leprosy.^{16,32} According to some authors, people with low levels of education have difficulty

understanding the pathophysiological mechanisms and clinical manifestations of the disease and also tend to present greater difficulty in seeking health services and access to them.^{12,16,23,43}

Regarding the clinical profile of the disease, there were high rates among the multibacillary patients with a dimorphic clinical form (incidence of 48.88 cases per 100,000 inhabitants). High rates of grades 1 and 2 of physical disability cases at diagnosis were also observed, being 18.91 and 7.52 cases per 100,000 inhabitants, respectively, which may have occurred as a result of the delayed diagnosis. In the literature, the predominance of the dimorphic and lepromatous clinical forms and degrees of physical disability in the general distribution of cases suggests the occurrence of active transmission of the disease and late diagnosis, since, given the long latency period of *Mycobacterium leprae*, the immune system of the individuals is already compromised, with the development of more severe forms.^{44,45}

The study suggests that the high-risk areas of leprosy are associated with the social determinants of low income, low schooling and high number of residents per household. The areas of leprosy high risk include census tracts located in districts 2. Vila Lobão, 3. Bacuri and 4. Santa Rita, located in the northeast and southwest of the municipality. A common characteristic of these three districts is that they are peripheral regions, far from the urban center of the city, and due to the rapid occupation of these regions, some pockets of poverty have been formed, with a consequent increase in situations of social inequality.³⁸

A study carried out in the city, evaluating the incidence of leprosy in children under 15 years of age, found that the highest occurrence of cases was located in health district 4. Santa Rita, in the northeast of the city. This district is characterized by a high population density, low socioeconomic level and deficits in basic sanitation,²⁸ which corroborates the present investigation, in which the areas of risk included this district.

In Brazil, previous analyses identify 10 clusters with the highest-transmission of leprosy, of which the highest relative risk was located in the municipalities from north and northeast of the country, including the states of Maranhão, Pará, Tocantins and Piauí.¹⁸ According to the authors, social determinants that include high number of residents per household, low income may be associated with the high transmission of leprosy, aspects identified in the present study.

Penna et al.,⁸ in 2009, analyzed the spatial distribution of leprosy in Brazil and verified an increase in detection rates in some areas, with the formation of clusters. According to the authors, this can be explained by two causes. First, the improvement of access to health services may be favoring the increase of this detection. Second, local context factors may be contributing to the delimitation, maintenance and circulation of the bacillus in these clusters, due to the occupation of urban space, housing characteristics, family aggregation habits, and increased flow of people (migration) motivated by economic conditions.

The literature highlights that municipalities with high rates of people with low levels of education, greater population size, higher proportions of households with inadequate sanitation, higher rates of urbanization, higher average number of people per household and per room, and higher income inequality present higher rates of leprosy.^{21,23,46}

Social determinants that include lack of education and low income were favorable to the high incidence of the disease in the municipality of Imperatriz. The degree of economic inequality was the variable most associated with the incidence of leprosy in Imperatriz, demonstrating that the more heterogeneous the income distribution of a municipality, the greater the probability of this disease being an important public health problem.^{21,47}

Another variable that is associated with the increased risk of transmission of leprosy is related to the interregional migratory flow present in Brazil. The state of Maranhão is one of the states of the northeast with greater emigration and immigration, especially with the neighboring

states, which may explain the maintenance of high detection rates of leprosy.³⁷ In addition, Maranhão is one of the states with the largest rural exodus, where rural migration to urban centers, such as the municipality of Imperatriz, is a common solution to reduce poverty. This process of urbanization, however, is accompanied by precarious housing and living conditions, with the formation of pockets of poverty, which maintains the circulation of the bacillus.³⁷ Thus, explanations for the persistence of leprosy in clusters described in the study and by other authors may be a consequence of the persistence of pockets of poverty and the precarious living conditions of these populations. Accordingly, coping strategies should include measures of income distribution, social inclusion and improvements in general living conditions, in particular, the implementation of social protection measures.⁴⁶

One measure to reduce social inequalities adopted in Brazil concerns the Brazilian conditional monetary transfer program, called the *Programa Bolsa Família* (PBF). The PBF is intended for extremely poor families and poor families, with children or adolescents up to the age of 17 or for pregnant or breast feeding women.⁴⁸⁻⁵⁰ A study that verified the association between leprosy detection rate and PBF coverage evidenced an increasing tendency in the mean coverage of the PBF and a reduction in the detection rates of leprosy in children under 15 years of age in municipalities with high risk of transmission of the disease, revealing a protective effect of this program.⁵¹ Although the present study did not measure PBF coverage, it should be emphasized that income transfer and social protection policies in general are strategic and important for reducing social inequalities, and such actions should be valued, especially in the risk areas identified in the study. Based on the present study and the literature evidence found, the main measures for the elimination of leprosy as a public health problem in Brazil should be directed toward reducing social inequalities (in which Brazil is one of the world leaders) and strengthening health systems

and services in relation to early diagnosis, prevention of physical disabilities, active case search, intradomiciliary contact evaluation and stigma reduction.

Among the limitations of the study, the use of secondary information sources, with the presence of unavailable and incomplete data, should be highlighted. Another limitation was the difficulty in selecting the variables of the IBGE related to social determinants, due to the lack of information from some census tracts.

In conclusion, the study provided evidence that the high-risk areas of leprosy are associated with social determinants of low household per capita income, low educational levels and high numbers of residents per household. Considering the results of the ROC curve, which the discriminatory capacity of the final model was classified as sufficient, it is worth mention that there is others determinant factors for the occurrence of the leprosy that need different methodological approach to be identified. However, the verification of the association of the disease with social determinants, as showed in this study, is useful for the planning of actions addressed to the reduction in these inequalities, and may contribute to the reduction of leprosy transmission in municipality with high endemicity due to leprosy.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Health Surveillance Service of the Imperatriz Regional Health Management Unit, of the state government of Maranhão for making the data available.

Funding information

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Contributions of each author

ACV Ramos, RA Arcêncio was involved in Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing.

M Santos Neto, FM Pieri was involved in Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing.

M Yamamura, LH Arroyo, IS Assis, MAM Arcoverde was involved in Formal analysis, Methodology.

JD Alves, LS Alves, TZ Berra, JF Martoreli Júnior was involved in Writing – original draft, Writing – review & editing.

References

- 1 World Health Organization (WHO). Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017. Available from: <https://www.who.int/lep/resources/9789290226383/en/>
- 2 Barbosa CC, Bonfim CVD, de Brito CMG, Ferreira AT, Gregório VRDN, de Oliveira ALS *et al.* Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyper-endemic situation in Northeastern Brazil. *Trop Med Int Heal*, 2018; 23(7): 748–757. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.13067>
- 3 Mitjà O, Marks M, Bertran L, Kollie K, Argaw D, Fahal AH *et al.* Integrated control and management of neglected tropical skin diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(1):e0005136. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005136>
- 4 Molyneux DH. The London declaration on neglected tropical diseases: 5 years on. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2016; 110(11): 623–625. Available from: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw082>
- 5 World Health Organization (WHO). Global Leprosy Strategy 2016–2020: Accelerating towards a leprosy-free world. WHOSEARO/Department of Control of Neglected Tropical Diseases, New Delhi; 2016. Available from: <https://www.who.int/lep/resources/9789290225096/en/>
- 6 World Health Organization (WHO). WHO: Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. *Weekly epidemiological record*, 2018;93(35): 445–456. Available from: <https://www.who.int/wer/2018/wer9335/en/>

- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase, por ano diagnóstico - Brasil - (2000–2017). 2019. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?hanseniase/hantfma17.def>
- 8 Penna MLF, de Oliveira MLVDR, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev*, 2009; 80(3): 332–344. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept09/1473.pdf>
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. 1st ed. Brasília; 2016. Available from: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Manual_de_Diretrizes_Eliminacao_Hanseniase.pdf
- 10 Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Mosseveld P, Faber WR, Klatser PR *et al*. Risk factors for developing leprosy—a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr Rev*, 2006; 77(1): 48–61. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Mar06/Lep048-061.pdf>
- 11 Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Faber WR, van Beers SM, Klatser PR *et al*. Population survey to determine risk factors for Mycobacterium leprae transmission and infection. *Int J Epidemiol*, 2004; 33(6): 1329–1336. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh266>
- 12 Grantz KH, Chabaari W, Samuel RK, Gershom B, Blum L, Worden L *et al*. Spatial distribution of leprosy in India: An ecological study. *Infect Dis Poverty*, 2018; 7(20): 1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-018-0402-y>
- 13 Daniel OJ, Adejumo OA, Oritogun KS, Omosebi O, Kuye J, Akang G. Spatial distribution of leprosy in Nigeria. *Lepr Rev*, 2016; 87: 476–485. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30226352>
- 14 Daniel OJ, Adejumo OA, Oritogun KS, Omosebi O, Kuye J, Onyemaechi S *et al*. Leprosy disease burden, active transmission and late presentation at the lowest administrative level in Nigeria: A spatial approach. *Lepr Rev*, 2017; 88: 343–353. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept17/Lep343-353.pdf>
- 15 Fischer EAJ, Pahan D, Chowdhury SK, Richardus JH. The spatial distribution of leprosy cases during 15 years of a leprosy control program in Bangladesh: An observational study. *BMC Infect Dis*, 2008; 8(126): 1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-126>
- 16 Asis IS, Arcoverde MAM, Ramos ACV, Alves LS, Berra TZ, Arroyo LH *et al*. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018; 12(4): e0006407. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006407>
- 17 Ramos ACV, Yamamura M, Arroyo LH, Popolin MP, Chiaravalloti Neto F, Palha PF *et al*. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(2): e0005381. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005381>

- 18 Penna MLF, Oliveira MLW-R, Penna G. Spatial distribution of leprosy in the amazon region of Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(4): 650–652. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid1504.081378>
- 19 Rodrigues-Júnior AL, do O VT, Motti VG. Spatial and temporal study of leprosy in the state of São Paulo (Southeastern Brazil), 2004–2006. *Rev saúde pública*, 2008; 42(6): 1012–1020. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000600006>
- 20 Alencar CH, Ramos AN, dos Santos ES, Richter J, Heukelbach J. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Trop Med Int Heal*, 2012; 17(4): 518–525. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02945.x>
- 21 Kerr-Pontes LRS, Montenegro ACD, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: An ecological study. *Int J Epidemiol*, 2004; 33(2): 262–269. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh002>
- 22 Cabral-Miranda W, Chiaravalloti Neto F, Barrozo LV. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. *Trop Med Int Heal*, 2014; 19(12): 1504–1514. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12389>
- 23 Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009–2011. *Trop Med Int Health*, 2014; 19(10): 1216–1225. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12362>
- 24 Marciano LHSC, de Belone AFF, Rosa PS, Coelho NMB, Ghidella CC, Miranda WC et al. Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. *Cad Saude Publica*, 2018; 34(8): e00197216. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00197216>
- 25 Barreto JG, Bisanzio D, Guimarães LS, Spencer JS, Vazquez-Prokopec GM, Kitron U et al. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the brazilian amazon region. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014; 8(2): e2665. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002665>
- 26 Morgenstern H. *Ecologic Studies in Principles, and Methods*. *Annu Rev Public Heal*, 1995; 16: 61–81. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.16.050195.000425>
- 27 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Panorama Municipal de Imperatriz/MA*. 2019. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/imperatriz/panorama>
- 28 de Gordon ASA, Gomes JMS, de Costa ACPI, de Serra MAAO, Xavier MB. Incidência de hanseníase em menores de 15 anos acompanhados no município de Imperatriz, Maranhão, Entre 2004 e 2010. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*, 2017; 21(1): 19–24. Available from: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v21i1.2017.6072>

- 29 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas. 2nd ed. Brasília; 2007. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agrivos_notificacao_sinan.pdf
- 30 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Malha de Setores Censitários 2010. 2011. Available from: https://downloads.ibge.gov.br/downloads_geociencias.htm
- 31 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Base de informações do Censo Demográfico 2010: Resultados do Universo por setor censitário - Documentação do Arquivo. Rio de Janeiro; 2011. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>
- 32 Chaptini C, Marshman G. Leprosy: A review on elimination, reducing the disease burden, and future research. *Lepr Rev*, 2015; 86: 307–315. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Dec15/15-0030.pdf>
- 33 Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med*, 1995; 14(8): 799–810. Available from: <https://doi.org/10.1002/sim.4780140809>
- 34 Han J, Zhu L, Kulldorf M, Hostovich S, Stinchomb DG, Tatalovich Z et al. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. *Int J Health Geogr. BioMed Central*, 2016; 15(27): 1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12942-016-0056-6>
- 35 Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC, Babin BJ. *Multivariate Data Analysis*. 6th ed. Pearson; 2005.
- 36 Šimundić A-M. Measures of diagnostic accuracy: Basic definitions. *Ejifcc*, 2009; 19(4): 203–211. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4975285>
- 37 Murto C, Chammartin F, Schwarz K, da Costa LMM, Kaplan C, Heukelbach J. Patterns of migration and risks associated with leprosy among migrants in Maranhão, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013; 7(9): e2422. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002422>
- 38 Oliveira AN. Ambient costs socioeconômicos and of the impacts of the urbanization of Imperatriz in the urban sources: a study of case in the micro-bacia of Stream Bacuri. Pará. M.Sc. Thesis, Federal University of Para. 2005. Available from: <http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/1958>
- 39 Monteiro LD, de Alencar CHM, Barbosa JC, Braga KP, de Castro MD, Heukelbach J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cad Saude Publica*, 2013; 29(5): 909–920. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000500009>
- 40 Nicchio MVC, Araujo S, Martins LC, Pinheiro AV, Pereira DC, Borges A et al. Spatial and temporal epidemiology of *Mycobacterium leprae* infection among leprosy patients and household

contacts of an endemic region in Southeast Brazil. *Acta Trop*, 2016; 163: 38–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.07.019>

41 Melão S, Blanco LFDO, Mounzer N, Veronezi CCD, de Simões PWTA. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2011; 44(1): 79–84. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000100018>

42 Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, de Hacker MA, da Nery JAC, Jerônimo SMB et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(2): e0005364. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005364>

43 Santos AS, Castro DS, Falqueto A. Risk factors for Leprosy transmission. *Rev Bras Enferm*, 2008; 61(spe): 738–743. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672008000700014>

44 Cury MRCO, Paschoal VDA, Nardi SMT, Chierotti AP, Rodrigues Júnior A, Chiaravalloti-Neto F. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. *Rev Saude Publica*, 2012; 46(1): 110–118. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000086>

45 Eichelmann K, González SEG, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*, 2013; 104(7): 554–563. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.003>

46 de Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP. Analysis of the epidemiological situation of leprosy in an endemic area in Brazil: spatial distribution in the periods 2001 – 2003 and 2010 – 2012. *Rev Bras Epidemiol*, 2017; 20(4): 702–713. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700040012>

47 Gracie R, de Peixoto JNB, dos Soares FBR, de Hacker MAV-B. Análise da distribuição geográfica dos casos de hanseníase. Rio de Janeiro, 2001 a 2012. *Cien Saude Colet*, 2017; 22(5): 1695–1704. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017225.24422015>

48 Nery JS, Pereira SM, Rasella D, Penna MLF, Aquino R, Rodrigues LC et al. Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014; 8(11): e3357. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003357>

49 Rasella D, Aquino R, Santos CAT, Paes-Sousa R, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: A nationwide analysis of Brazilian municipalities. *Lancet*, 2013; 382(9886): 57–64. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60715-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60715-1)

50 Campello T, Neri MC. Programa Bolsa Família: uma década de inclusão e cidadania. Brasília: Ipea; 2013. 494 p. Available from: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/livro_bolsafamilia_10anos.pdf

51 de Andrade KVF, Nery JS, Penna MLF, Penna GO, Barreto ML, Pereira SM. Effect of Brazil's conditional cash transfer programme on the new case detection rate of leprosy in children under 15 years old. *Lepr Rev*, 2018; 89: 13–24. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Mar18/Lep013-024.pdf>

Artigo 2

Trends and forecasts of leprosy for a hyperendemic city from Brazil's northeast: Evidence from an eleven-year time-series analysis.

Antônio Carlos Vieira Ramos^{1*}, Dulce Gomes², Marcelino Santos Neto³, Thaís Zamboni Berra¹, Ivaneliza Simionato de Assis⁴, Mellina Yamamura⁵, Juliane de Almeida Crispim¹, José Francisco Martoreli Júnior¹, Alexandre Tadashi Inomata Bruce¹, Felipe Lima dos Santos¹, Ludmilla Leidianne Limirio Souza¹, Yan Mathias Alves¹, Hamilton Leandro Pinto de Andrade¹, Marcos Augusto Moraes Arcoverde⁶, Flávia Meneguetti Pieri⁷, Ricardo Alexandre Arcêncio¹.

¹ Department of Maternal-Infant Nursing and Public Health, University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

² Department of Mathematics, University of Évora, Évora, Portugal

³ Center for Social Sciences, Health and Technology, Federal University of Maranhão, Imperatriz, Maranhão, Brazil

⁴ University Center Dinâmica of Cataratas, Foz do Iguaçu, Paraná, Brazil

⁵ Nursing Department, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

⁶ Center for Education, Letters and Health, Western Paraná State University, Campus Foz do Iguaçu, Foz do Iguaçu, Paraná, Brazil

⁷ Department of Nursing, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil

* Corresponding author

E-mail: antonio.vieiramos@outlook.com (ACVR)

Abstract

This study's objective was to estimate the temporal trends of leprosy according to sex and age groups, as well as to estimate and predict the progression of the disease in a hyperendemic city located in the northeast of Brazil. This ecological time-series study was conducted in Imperatriz, Maranhão, Brazil. Leprosy cases diagnosed between 2006 and 2016 were included. Detection rates stratified by sex and age groups were estimated. The study of temporal trends was accomplished using the Seasonal-Trend Decomposition method and temporal modeling of detection rates using linear seasonal autoregressive integrated moving average model according to Box and Jenkins method. Trend forecasts were performed for the 2017-2020 period. A total of 3,212 cases of leprosy were identified, the average incidence among men aged between 30 and 59 years old was 201.55/100,000 inhabitants and among women in the same age group was 135.28/100,000 inhabitants. Detection rates in total and by sex presented a downward trend, though rates stratified according to sex and age presented a growing trend among men aged less than 15 years old and among women aged 60 years old or over. The final models selected in the time-series analysis show the forecasts of total detection rates and rates for men and women presented a downward trend for the 2017-2020 period. Even though the forecasts show a downward trend in Imperatriz, the city is unlikely to meet a significant decrease of the disease burden by 2020.

Introduction

Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, which mainly affects the skin and peripheral nervous system, resulting in neuropathies and associated problems over the long term, including physical deformities and disabilities [1].

Even though leprosy has been eliminated as public health problem in many countries in the world (prevalence <1 case every 10,000 inhabitants) since the year 2000, leprosy still persists in developing countries as a serious public health problem [2,3]. After the introduction of Multidrug Therapy (MDT) and the high vaccination coverage of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG), especially in children, the burden of leprosy has decreased considerably worldwide. However, in some nations the elimination of the disease (zero transmission) and decreased detection of new cases continue to be important challenges for a world without leprosy [4].

In 2016, the World Health Organization (WHO) published the Global Leprosy Strategy 2016–2020: Accelerating towards a leprosy-free world, the objectives are to decrease the disease's global and local burden, decrease the cases of children with deformities, decrease the new cases diagnosed with grade 2 physical disabilities to less than one case per 1 million inhabitants, and review all laws that somehow lead to the discrimination against people with leprosy [4].

The global detection rate for leprosy in 2018 was 1.93 cases/100,000 inhabitants and the countries that presented the highest rates were India, Brazil and Indonesia, responsible for 79.6% of the cases reported [5]. In the same year, Brazil presented a detection rate of new cases of 12.94 cases/100,000 inhabitants, accounting for 93% of the total cases reported in the Americas [5,6]. Brazil has presented a downward trend in the number of cases in recent years, from 37,610 cases in 2009 to 28,660 in 2018 [5]; some regions, though, like the north, midwest and northeast still present high rates of the disease [7].

An ecological study using time-series analysis conducted in cities with a high risk for transmission of the disease located in Mato Grosso (midwest), Tocantins, Rondônia, Pará (north) and Maranhão (northeast), reports a decrease in the total detection rate from 89.10 to 56.98 cases/100,000 inhabitant between 2001 and 2012 [8]. According to the authors, there was a significant decrease in overall detection rates and among individuals younger than 15 years old in the study regions. However, the rate of new cases with grade 2 physical disability per 100,000 inhabitants remained stable over the period, suggesting late diagnosis and possibly underreporting of cases.

Following the WHO recommendations and the need to reduce the burden of the disease in Brazil, in 2016 the “*Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública*” [Guidelines for leprosy surveillance, care and elimination as a public health problem] was published, which discussed health promotion and health education actions, active case-finding for early detection and treatment, prevention and rehabilitation, and surveillance of those who had contact with the disease. These guidelines reaffirm the importance of adopting epidemiological indicators to monitor the progression of the disease, operational indicators to assess the quality of services and to include an indicator to verify the proportion of cases according to sex, reinforcing the importance of gender in the causality of the disease [9].

In addition to the fact that leprosy is a tropical disease that has been neglected, its association with poverty and social inequality, the disease presents a sex-specific distribution in terms of morbidity [10–12]; that is, men are more frequently affected than women in most regions of the world (including Brazil) [13]. However, in many countries, women are late diagnosed and have a higher proportion of degrees of physical disability, in addition to the fact that the stigma of the disease is greater in women [14]. Leprosy is a disease known for leading to different

representations and effects between men and women, in different social contexts, and as a consequence, it accentuates gender inequalities from the Brazilian sociocultural point of view [15].

Studies addressing the temporal trend of leprosy cases were found in the literature [8,10,16], but few studies discuss the disease's temporal behavior according to sex. A study carried out in the state of Bahia (Northeast region of Brazil) by Souza et al. (2018) analyzed temporal trends in terms of sex and verified that the disease behaves differently according to sex: there is a tendency for decreased detection coefficients among women, but detection coefficients remain stable among men, though the results were not statistically significant [15].

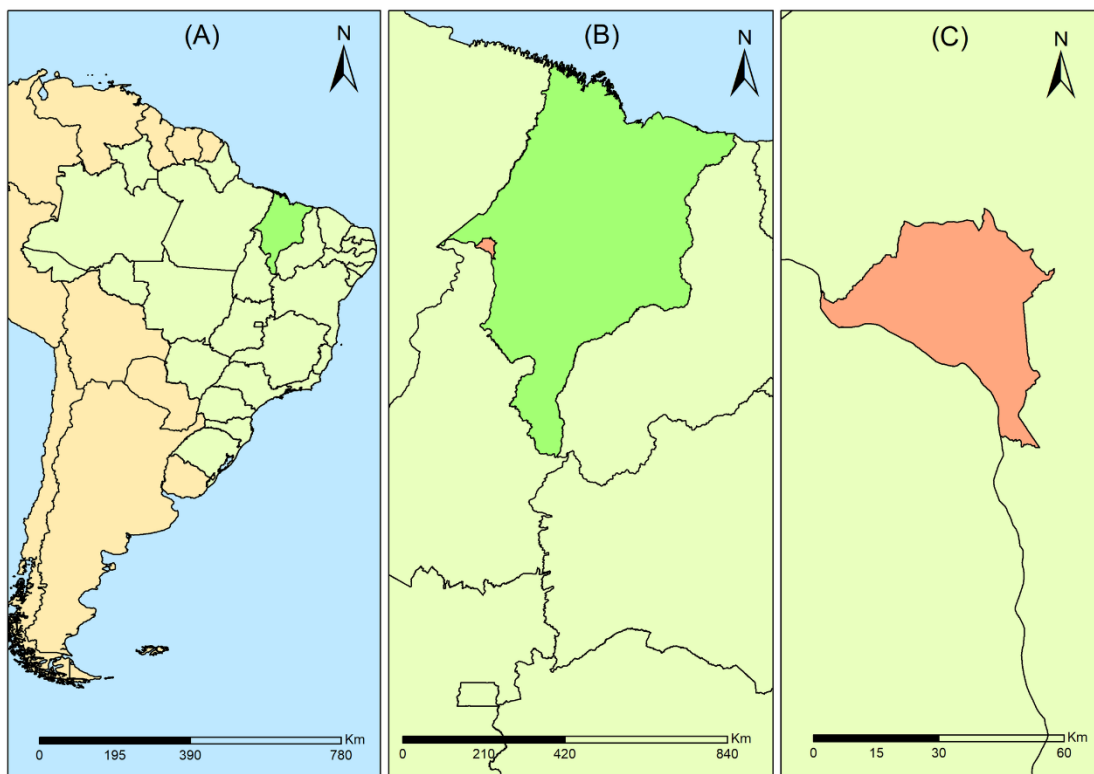
No study was found among time-series studies that included future predictions of leprosy detection rates and that also considered these according to sex. Considering the previous discussion, this study's objective was to estimate the temporal trends of leprosy according to sex and age groups, as well as to estimate and predict the progression of the disease in a hyperendemic city located in the northeast of Brazil.

Materials and methods

Study setting and design

This ecological time-series study [17] was conducted in the city of Imperatriz, in the state of Maranhão, located in the Northeast of Brazil (Fig 1).

Fig 1. Location map of the study setting, Imperatriz, MA, Brazil.



(A) Brazil; (B) State of Maranhão; (C) City of Imperatriz. Source: Authors.

Imperatriz is located 626 km from the capital of Maranhão, São Luís, and is the second largest city in the state and the 23rd largest city in the Brazilian northeast. According to the Demographic Census of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), in 2010, Imperatriz has a population of 247,505 inhabitants, with a demographic density of 180.79 inhabitants/km² with a territorial area of 1,368,988 km² [18]. In the same year, the main social indicators are: an illiteracy rate of 9.7%, Human Development Index (HDI) of 0.73 and Gini Index

of 0.46. In terms of basic sanitation, 23% of the city has a sewage system and 86% has a drinking water supply [18,19].

In 2016, the detection rate of new cases of leprosy in the state of Maranhão was 47.30 cases/100,000 inhabitants, classifying the state as the third most endemic in Brazil. In the same year, Imperatriz presented a detection rate of 62.23 cases/100,000 inhabitants, marking it as a Brazilian city with hyperendemicity levels [6,9,20].

Study population and sources of information

All new leprosy cases reported to SINAN (Notifiable Diseases Information System) between 2006 and 2016 were selected. SINAN is the Brazilian information system responsible for recording and processing information regarding reportable diseases in the entire country, providing morbidity bulletins and reports. It is one of the main surveillance systems in Brazil [21].

The variables adopted in this study include date when leprosy cases were reported in the SINAN (notification date), age and sex. Data were collected at the health surveillance service from the city's regional management unit, state government of Maranhão in May 2018. During the collection process, data were tabulated in spreadsheets in Microsoft Office Excel® 2013, a process in which the database was validated and duplicated reports were removed.

After validating the database, detection rates were calculated per month (per 100,000 inhabitants). The calendar adjustment technique was applied in the calculation considering the number of days of each month in order to improve the representation of rates in the study period. After adjusting for the calendar effect, both the total detection rate and the detection rate stratified per sex (male and female) was calculated for four age groups (<15 years old; 15 to 29 years old; 30 to 59 years old; and ≥ 60 years old). The city's total population was considered in the computation of the total detection rate, while the population of men and women, with their

respective age groups, was considered for the stratified detection rates. The size of the resident populations used as the denominator was based on the 2010 Census and the intercensal estimates (2006–2016) elaborated by the IBGE.

Leprosy detection rates were smoothed by the moving average technique, considering the average of three months (prior, current and posterior), in order to remove noise and better reveal the underlying causal process.

Statistical Analysis

An exploratory analysis of monthly leprosy detection rates (smoothed and with calendar adjustment correction) was performed according to sex and age group. Additionally, the Average Monthly Percentage Change (AMPC) of detection rates was calculated according to sex and age groups, identifying, in terms of average percentage, the rates of increase or decrease over the study period.

Afterwards, the progression of the disease trend was characterized according to sex and age using the robust Seasonal-Trend using Loess (STL) decomposition method by Cleveland et al. (1990) [22]. For that, at each point in time t , the time series X_t is given by the sum of three components: seasonality (S_t), trend (T_t) and noise (Z_t). This decomposition is based on locally weighted regression (Loess) of the seasonality and trend components.

To model the monthly rates of total detection and detection by sex, as well as the forecast of respective trends, we used the linear seasonal autoregressive integrated moving average (ARIMA Seasonal) model and the usual Box and Jenkins method to choose the appropriate models based on the data structure itself [23].

The ARIMA Seasonal model – SARIMA $(p, d, q) (P, D, Q)_S$ – enables describing the variability of time-related, linear, stationary ($d=D=0$) or non-stationary (otherwise) processes and are written as follow:

$$\Delta(B^S)\Phi(B)(1 - B)^d(1 - B^S)^D T(X_t) = \Psi(B^S)\Theta(B)Z_t$$

Where:

$$\Phi(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p, \quad \Theta(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q$$

respectively, the autoregressive and moving average polynomials of the non-seasonal part and,

$$\Delta(B^S) = 1 - \Phi_1 B - \Phi_2 B^2 - \dots - \Phi_p B^p \quad \Psi(B^S) = 1 - \Theta_1 B - \Theta_2 B^2 - \dots - \Theta_Q B^Q$$

respectively, autoregressive polynomials and moving average polynomials of the seasonal part of period S . T is the transformation to stabilize, if necessary, the variance (usually called Box-Cox transformation), while Z_t represents the white noise process (uncorrelated process, null mean, and constant variance).

Letters p and q represent, respectively, the number of parameters of autoregressive parts and moving average parts, with the seasonal period of length S , and letters P and Q are the equivalent number of these parameters between the seasonal periods. Letters d and D , respectively, represent degrees of simple differentiation and the seasonal differentiation necessary to transform a non-stationary into a stationary series [24].

The maximum likelihood method was used to estimate the model's parameters. The usual tests of absence of autocorrelation (Portmanteau tests: Ljung-Box and Box-Pierce), randomness (Rank and Turning Point tests), and normality (Kolmogorov-Smirnov test) were used to validate the model, in the analysis of the residuals, along with a t-test for zero mean.

Whenever more than one model was appropriate, the best model was chosen considering the parsimony principle and the lowest values of Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC).

A set of tests was performed with data concerning the last two years (2015 and 2016) to assess the models' predictive performance. The following measures were considered to assess this predictive performance: Root Mean Square Error (RMSE), Mean Absolute Error (MAE) and Mean Absolute Percentage Error (MAPE), which allow assessing the precision of estimates or forecasts. According to a model's criteria, the most appropriate model will always be the one with the fewest errors [24]. Afterwards, data and tendency forecasts were performed for the four-year period (2017 to 2020).

The method proposed by Box and Jenkins consists of an interactive process composed of five stages: time series stationarization (through Box-Cox transformations followed by simple and/or seasonal differentiations); identification of the model and respective orders; estimation of parameters; model validation and prediction of future values [22–24].

All the analyses were performed using the RStudio® version 3.5.2 (<https://rstudio.com>).

Ethical aspects

The study project was approved by the Institutional Review Board at the University of São Paulo, College of Nursing (EERP/USP) under Certificate of Presentation for Ethical Appreciation (CAAE) No. 44637215.0.0000.5393. No consent forms were signed because only secondary data were used and the participants were not identified, as the data were analyzed anonymously.

Results

A total of 3,212 leprosy cases were reported between 2006 and 2016 in Imperatriz. Table 1 presents the descriptive statistics of cases according to sex, age groups and AMPC, showing in

absolute numbers, that the group aged between 30 and 59 years old predominated among total of cases (1566; rate=166.46/100,000 inhabitants), men (892; rate=201.55/100,000 inhabitants) and women (674; rate=135.28/100,000 inhabitants). High rates were found among individuals aged 60 years old or over for total of cases (rate=257.42/100,000 inhabitants), men (rate=357.58/100,000 inhabitants) and women (rate=173.70/100,000 inhabitants). The group of individuals younger than 15 years old also presented a large number of cases, with a rate of 40.26 cases/100,000 inhabitants among total of cases, a rate of 44.14 cases/100,000 inhabitants among men and 36.29/100,000 among women.

There is a continuous increase in the rates of case detection as the age groups increase, with the lowest rates being for children under 15 years old and the highest for those aged 60 years old or over.

In regard to AMPC trends, the male group younger than 15 years old (0.41%) and the female group aged 60 years old or over (0.09%) presented moderate growth in the study period.

Table 1. Profile of leprosy cases according to sex, age group, and average percentage of rates, Imperatriz, MA, Brazil (2006 – 2016)

Total cases			
Age groups (years)	Absolute frequency (3212)	Rates (100,000 inhabitants)	AMPC (%)
<15	296	40.26	-0.39
15 to 29	773	93.98	-1.29
30 to 59	1566	166.46	-0.59
≥60	577	257.42	-0.66
Men			
Age groups (years)	Absolute frequency (1850)	Rates (100,000 inhabitants)	AMPC (%)
<15	164	44.14	0.41
15 to 29	429	108.51	-1.26
30 to 59	892	201.55	-0.32
≥60	365	357.58	-1.16
Women			

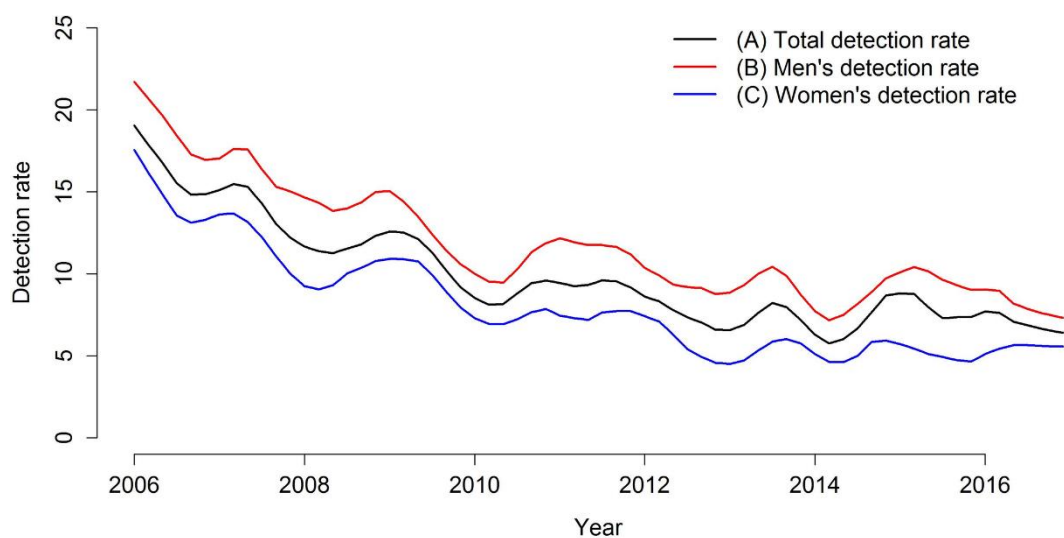
Age groups (years)	Absolute frequency (1362)	Rates (100,000 inhabitants)	AMPC (%)
<15	132	36.29	-0.52
15 to 29	344	80.53	-1.04
30 to 59	674	135.28	-0.78
≥60	212	173.70	0.09

AMPC, Average Monthly Percentage Change.

Source: Authors.

Fig 2 presents the time trend for total detection (in black), among men (in red), and among women (in blue) distributed over the study period. In general terms, the three detection rates present the same decreasing behavior for the study period. Analyzing the comparison between the three trends, it is possible to observe stability in the period from 2014 to 2016.

Fig 2. Trend of leprosy total detection rates and detection rates among men and women, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).

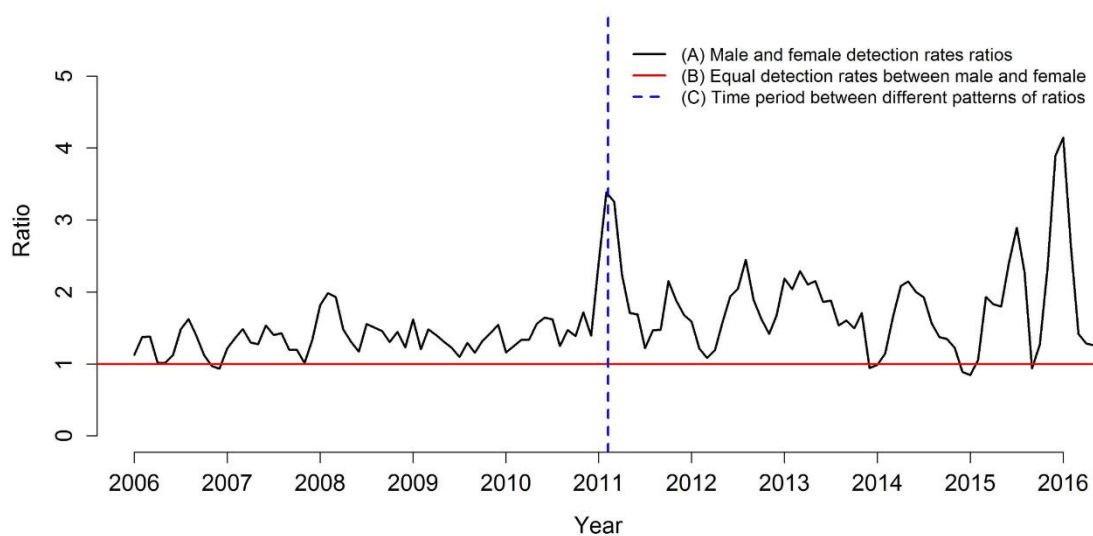


(A) Total detection rate; (B) Men's detection rate; (C) Women's detection rate.

The time series of the ratio between the detection rates of men and women is shown in Fig 3. The red line indicates the situation in which both rates would be equal (numerator equal to the denominator), and the blue line indicates the time period in that the ratio shows a change in behavior. Over time, the rate of men is generally higher than that of women, noting that, in the period from January 2006 to approximately September 2010, the rate of men reached, at most, double that of women; in January 2011 this difference exceeded the triple, and the quadruple in 2016.

Women showed slightly higher rates than men between September and December 2006, September 2013, between October 2014 and January 2015 and, finally, in July 2015.

Fig 3. Ratio between detection rates for men and women, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).



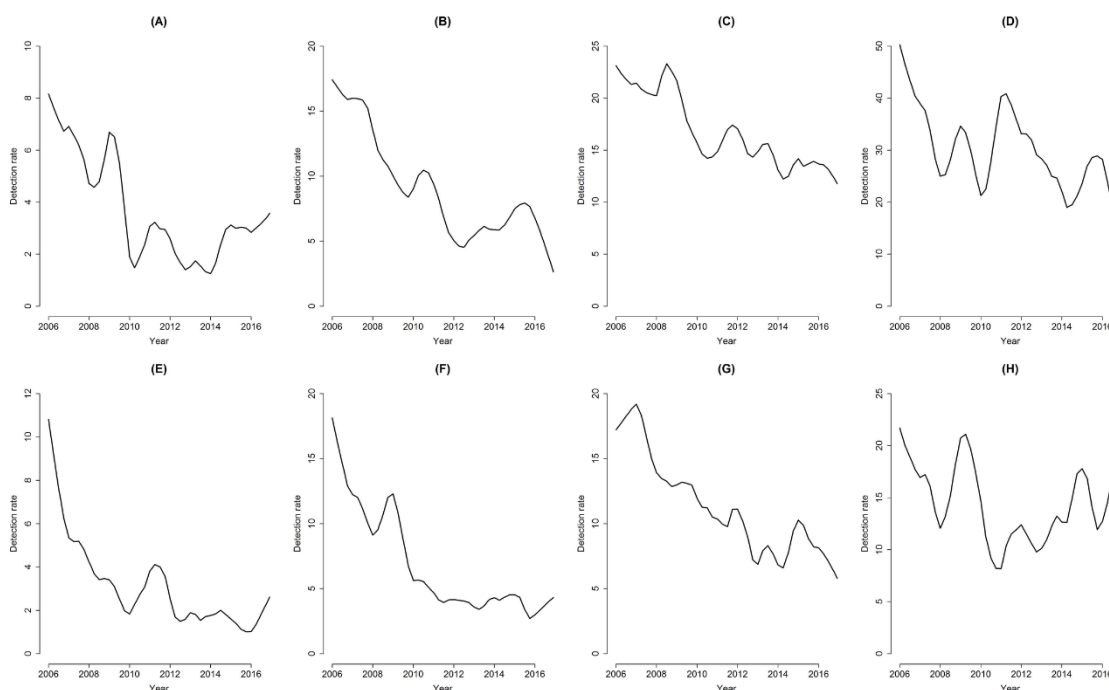
(A) Male and female detection rates ratios; (B) Equal detection rates between male and female; (C) Time period between different patterns of ratios.

Tendency toward leprosy according to sex and age (Fig 4) shows a decreasing trend for all age groups and sex, except for men younger than 15 years old and women aged 60 years old or over, reflecting specifically the AMPC by age and sex. Men under 15 years old showed decreasing trends from 2006 to 2014, after which they showed an increasing trend until the end of the study period. Women aged 60 years old or over showed a peak of detection between the years 2008 and 2009, with a decrease until 2011, and subsequently a continuous growth trend until the year 2016.

For women younger than 15 years old and aged between 15 to 29 years old there was a slight increase in the last year.

Despite the downward trend seen in the age group between 30 and 59 years old, both among women and men, high rates of disease were found in the entire study period.

Fig 4. Trends of leprosy according to sex and age groups, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).



(A) Men younger than 15 years old; (B) Men aged between 15 and 29 years old; (C) Men aged between 30 and 59 years old; (D) Men aged 60 years old or over; (E) Women younger than 15 years old; (F) Women aged between 15 and 29 years old; (G) Women aged between 30 and 59 years old; (H) Women aged 60 years old or over.

As previously mentioned, the temporal modeling of leprosy detection rates, total and separated by sex, shows a downward trend, revealing that the series are not stationary. Thus, we performed Box-Cox transformations to stabilize variance and simple differentiations to stabilize the mean, transforming non-stationary series into stationary series. Some candidate models were chosen and their parameters were estimated when analyzing the autocorrelation and partial autocorrelation functions. After verifying the significance of the models' parameters, and considering the smallest AIC and BIC, the models that appear to be the most adequate in terms of ability to describe variability of data over time, as well as the forecasts' good performance, were:

ARIMA (3,1,0) for the total detection rate, SARIMA (9,1,0) (1,0,0)₁₂ for detection rate among men, and ARIMA (0,1,3) for women.

The analysis the residual of the estimated models (Table 2) shows that all models are consistent with the models' assumptions (i.e., are independent and identically distributed, with normal distribution of zero mean, and constant variance).

Table 2. Analysis of residuals of temporal modeling of detection rates, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).

Tests	Total detection rate		Detection rate for men		Detection rate for women	
	Test statistics	P-value	Test statistics	P-value	Test statistics	P-value
Ljung-Box	0.34	0.55	0.09	0.75	0.01	0.94
Box-Pierce	0.33	0.56	0.09	0.75	0.01	0.94
Rank test	0.33	0.74	0.57	0.56	0.96	0.33
Turning Point	-1.38	0.16	-0,55	0,57	0.27	0.78
Kolmogorov – Smirnov	0.06	0.64	0,05	0,88	0.08	0.29
T test for the means	-0.01	0.29	-0,00	0,98	-0.00	0.91

Source: Authors.

The quality of forecasts was analyzed by comparing the set of tests (2015-2016), revealing very low precision measures (RMSE, MAE and MAPE), meaning that, on average, only 10.46% of the total detection rate of leprosy are incorrect (Table 3).

Table 3. Predictive analysis of the detection rates models, Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016)

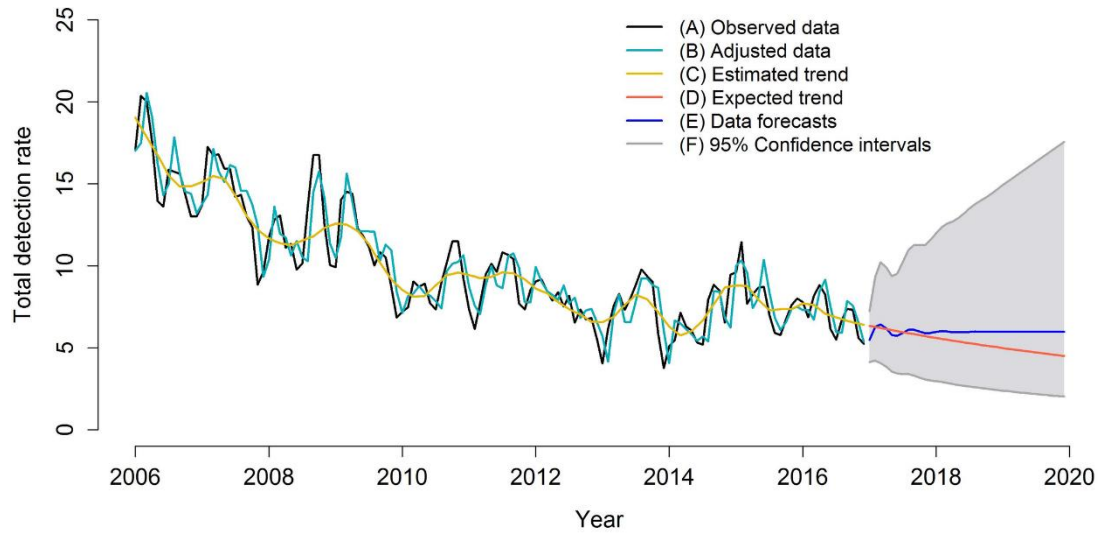
	Total detection rate	Detection rate for men	Detection rate for women
Test			
RMSE	1.23	1.34	1.25
MAE	0.95	1.06	0.94
MAPE	10.46	10.00	13.78

RMSE, Root Mean Square Error; MAE, Mean Absolute Error; MAPE, Mean Absolute Percentage Error (MAPE).

Source: Authors.

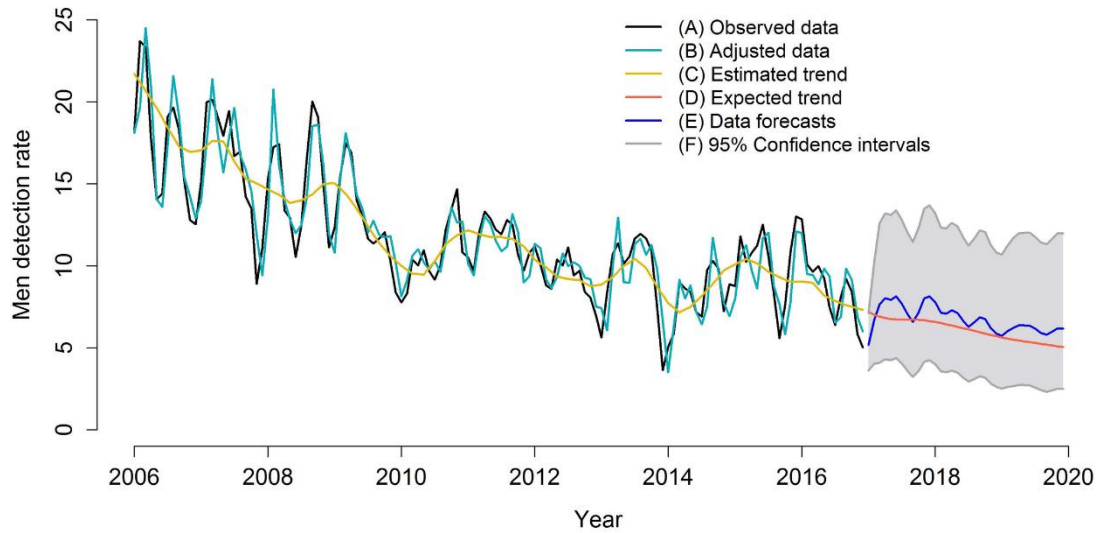
The modes' final adjustment, data forecasts, trends, and trend forecasts are presented in Figs 5-7. The figures show the adequate adjustment of three models, as well as its forecasts. Forecasts for total detection rates and rates for women and men indicate a downward trend for leprosy in the 2017-2020 period, with behavior very similar between sexes.

Fig 5. ARIMA model (3,1,0) adjusted for leprosy total detection rates (2006-2016) and forecast of leprosy detection rates (2017-2020), Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).



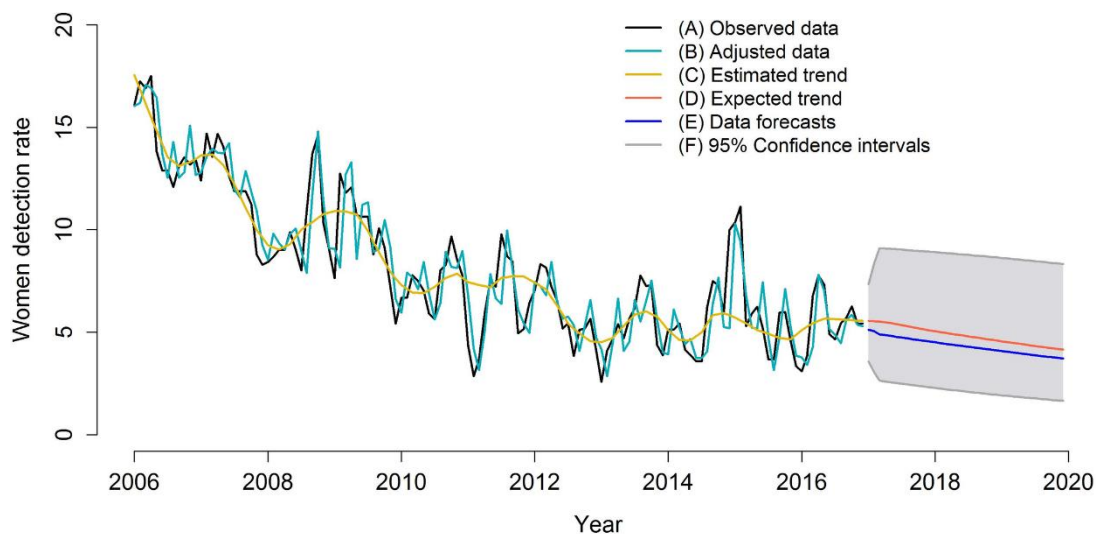
(A) Observed data; (B) Adjusted data; (C) Estimated trend; (D) Expected trend; (E) Data forecasts; (F) 95% Confidence intervals.

Fig 6. SARIMA model (9,1,0) (1,0,0)₁₂ adjusted for leprosy detection rates among men (2006-2016) and forecast of leprosy detection rates among men (2017-2020), Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).



(A) Observed data; (B) Adjusted data; (C) Estimated trend; (D) Expected trend; (E) Data forecasts; (F) 95% Confidence intervals.

Fig 7. ARIMA model (0,1,3) adjusted for leprosy detection rates among women (2006-2016) and forecast of leprosy detection rates among women (2017-2020), Imperatriz, MA, Brazil (2006-2016).



(A) Observed data; (B) Adjusted data; (C) Estimated trend; (D) Expected trend; (E) Data forecasts; (F) 95% Confidence intervals.

Discussion

The present study identified a downward trend in the rate of detection of leprosy in the period from 2006 to 2016 indicating that such behavior will be maintained in the future, according to the models and time forecasts. Despite the decrease in the detection of the disease, Imperatriz will continue to present a high leprosy burden in the year 2020.

In 2016, Imperatriz presented a total detection rate of 62.23 cases/100,000 inhabitants, which, according to parameters provided by the Ministry of Health, classifies the city as hyperendemic. Considering the demographic and social characteristics of the study context, the city is presenting rapid demographic growth, attracting immigrants from the north and northeast of

the country due to its local economy, which may be influencing the hyperendemicity of the region under study [25,26].

In this context, largest proportion of cases were male, which is in agreement with data provided in the literature, in which those affected by the disease in most world regions are predominately male, including in Brazil [27–29]. The time series of the ratio between the detection rates of men and women showed, over time, the detection rates in men are higher than that of women, reaching, at the end of the study period, a ratio of about 4: 1. In a few periods of the time series, women had slightly higher detection rates than men.

According to the literature, the occurrence of leprosy is higher in men, with a ratio of 2: 1 compared to women, also presenting a high risk of transmission [30,31]. This greater occurrence of leprosy among men may be related to biological aspects, such as the role of the hormone testosterone, which may be involved in creating an environment favorable to the growth of *Mycobacterium leprae* causing a greater burden of the disease and the appearance of severe forms in the male's population [32,33,34].

Other factors may also explain the higher occurrence of the disease in men, as individual determinants, such as not seeking medical assistance or only later seeking health services, when compared to the practices of women. There are also operational issues concerning difficulties accessing health services in a timely manner due to an incompatibility between the men's and the units' working hours, a lack of a health policies directed to men, and restricted access to health information [15,16].

The higher detection rates in men compared to women, in the research scenario, especially in the period from 2011 to 2016, are strong indications that transmission is higher in men. Such a finding may be an indication that the male sex is responsible for a large part of the hyperendemicity

of the study region, reinforcing the need to recognize and value men's health on the part of managers and health providers in the control of leprosy.

The discussion on gender issues allows the strengthening of professional health care practices aimed at men and women, aiming to achieve greater equity in public policies, especially in the context of neglected diseases, such as leprosy [10].

In terms of age, most of the individuals affected are aged between 30 and 59 years old, followed by the 15 to 29 year old group, though the population over 59 years old presents the highest detection rates.

Despite the high rates in the 30 to 59 year age group, it should be noted that the temporal trends in these intervals were decreasing in the study period. And the 15 to 29 year old interval also showed the highest average percentage decrease in the period from 2006 to 2016, which points to an indication of a reduction in bacillus transmission in the studied region [32,35].

The group aged between 30 and 59 years old includes the Brazilian economically active population, interval that the disease hinders labor activities, forcing individuals to stop working or retire early, decreasing the quality of life of workers [28,36,37]. In this sense, health services should focus on preventive measures by actively seeking individuals in this age group, in addition to diagnosis of cases, providing timely treatment, and early identification of lesions, the purpose of which is also to prevent physical disability. Early interventions prevent or minimize the high social costs leprosy imposes from removing this population from productive activities and social relationships [28,36-38].

According to the IBGE, in 2000, the Brazilian population aged over 60 years old amounted to 14.5 million people and this number currently surpasses 29 million and is expected to reach 73 million by 2060 [39]. In Imperatriz, in 2006, the estimated population aged 60 years old or over was 16,055 inhabitants, and in 2015 it increased to 21,0731 inhabitants, representing an increase

of 31.25% in the period [40]. Considering the rapid aging process of the Brazilian and Imperatriz population, when leprosy is diagnosed and treated late, it leads to the functional loss of peripheral nerves and physical impairment, which, combined with the aging process and other comorbidities, contribute to elderly individuals' greater vulnerability and loss of autonomy [41].

Countries that registered a decrease in leprosy transmission, with subsequent elimination, observed a change in the profile of the disease, with a drop in detection in younger age groups and an increase in detection of elderly people [35,42]. In Imperatriz, the high detection rates in the population aged 60 years old or over may be an indicative of a change in the epidemiological profile of the disease, despite the municipality still showing levels of hyperendemicity.

A decreasing tendency was found in the total detection rates of both men and women from 2006 to 2016, however, considering the age groups, women aged 60 years old or over and men aged less than 15 years old showed an increasing trend.

The downward trend in total detection, of men and women, possibly reflects the intensification of leprosy control actions in Maranhão in recent years. A study carried out in the municipalities of Maranhão (including Imperatriz) found that the decreasing trend in general detection are caused by actions to expand MDT, early detection of new cases, BCG vaccination of patient contacts, training of health professionals for diagnosis and active case-finding campaigns [43].

This study's findings show total and by-sex downward trends. More specifically, the figures reveal that the burden of the disease remains, considering that detection rates are systematically and persistently high for all the age groups addressed. Note the high occurrence of the disease among individuals below 15 years of age, with hyperendemicity parameters [9], confirming that the disease remains active in the community.

The occurrence of leprosy among individuals younger than 15 years old confirms that active foci of transmission remain with early exposure to *Mycobacterium leprae* [44]. Potential explanations include difficulty establishing a clinical diagnosis, disease-related stigma, and the weak health promotion and education process, needing improvements in leprosy control actions in these areas [15,45,46].

For example, studies conducted in two Brazilian regions in which leprosy is endemic an assessment of health services identified that the local primary health units did not present satisfactory performance in diagnosing individuals younger than 15 years old. The reason for this is that the services health diagnosis was conducted on request, however active case detection in the community is not being conducted. [46,47].

Anchieta et al. (2019) [43] identified that Imperatriz showed a decreasing trend in the detection rate of children under 15 years old in the period from 2001 to 2015, a phenomenon explained by active case-finding national campaigns in the school-aged population in the years 2013 and 2016. Despite this decrease, the authors reaffirm that detection in children under 15 years old remains high in the municipality.

Brazil, since 2013, promotes the “*Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses Tracoma e Esquistossomose*” [National Campaign for Leprosy, Vermin, Trachoma and Schistosomiasis], which aims to identify cases of leprosy and provide timely treatment for the population that resides in municipalities in Brazil's endemic states, such as Maranhão. The campaign is aimed at students aged 5 to 14 years old, involving approximately 6 million students [48,49].

Although the present study does not measure the impact of this action, the hypothesis arises that the National Campaign for Leprosy may be influencing the detection of cases under the age of 15 years old in the municipality, especially due to the rates found in the investigated period. It

should be noted that the beginning of the campaign (2013) is concomitant with the beginning of the growth trend in men under 15 years old (2014).

Similar to other Brazilian studies, higher detection rates were found among male elderly individuals; however, the growing detection rates found among women aged 60 years old or over differ from other studies conducted in Brazil. According to Monteiro et al. (2013) [36], 60.3% of the leprosy patients located in the north of Brazil were male individuals aged over 60 years old, while Nobre et al. (2017) [32] determined that 15.11% more men than women were affected by the disease.

Studies conducted in India [50], China[51] and Colombia [52] report that women seek treatment later than men, a phenomenon that is mainly related to the stigma having a stronger affect for women than men in these countries, leading to late diagnoses and treatment. A literature review intended to identify the factors that prevent the early detection of leprosy among women shows that in some countries, the diagnosis and onset of the first symptoms take double the time among women, on average, compared to men, in addition to suggesting that women are more likely to initiate treatment late [53].

In Imperatriz, during the study period, no specific actions were found for women aged 60 years old or over that could explain the growing trend in this age group. The Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden Due to Leprosy (2011-2015) from WHO proposed the inclusion of female leprosy cases indicator among the total number of new cases, in order to assess and ensure that women are having adequate access to leprosy diagnostic services [54].

The implementation of this strategy and the creation of this indicator may have impacted the detection among women in the studied scenario, especially in women over 59 years old,

considering that from 2011 onwards, the trend of this range shows an increasing behavior until 2016, concurrent with the period of validity of the strategy (2011-2015).

This study's findings lead to a discussion regarding the profile of the disease in the context of the studied scenario, revealing that the trends found in this study period indicate that males under 15 years old and women aged 60 years old or over showed an increasing trend in the detection rate from 2006 to 2016. These findings indicate that health services should direct efforts to detect cases of leprosy actively, considering that having individuals younger 15 years old affected by the disease indicates active transmission within a household and/or social group. The results also indicate the need to maintain actions to diagnose the disease earlier in the population aged 60 years old or over especially because this age group presents the highest detections rates in the investigated scenario. Future studies should be carried out in order to understand why women have an increasing trend in detection in the age group above 59 years.

In regard to the temporal modeling step, the SARIMA models selected for the total detection rates and rates according to sex presented adequate adjustments, providing efficacious models to capture the data's dependence structure; that is, the models effectively describe the variability of detection rates over time. Additionally, the models show downward trends for the three detection rates (total, men and women) in the predictive model for the 2017-2020 period.

The leprosy detection rates trends over the years in both the Brazilian and international contexts have depended considerably on operational factors, especially before 2000, due to the intensification of active search for cases to meet the elimination goal proposed by the WHO. Starting in 2001, a decline in the detection rates of new cases was observed, and since 2005 a stability of this indicator, caused mainly by a decrease in the intensive search for cases in many countries [55,56]. The decreasing and stationary trends may indicate unchanged operational circumstances, indicating that transmission by *Mycobacterium leprae* is in progress [55].

Another aspect possibly related to the stability and decrease of leprosy concerns the estimated large number of non-detected cases. More than four million undetected cases are estimated from 2000 to 2020 worldwide, which implies a large number of people will remain undiagnosed and untreated [56].

In Norway, where leprosy was a serious public health problem in the 19th century, the reduction in transmission was accompanied by a change in the epidemiological profile of the disease, with a decrease in cases in young age groups and an increase in the proportion of elderly people among the new cases [35]. In our study, trends and forecasts of decreasing of total and by sex detection, accompanied by high detection rates in the age groups of 60 years old or older, may be indicative that leprosy transmission is decreasing. Despite this possible scenario of decreased leprosy and changes in the profile of patients, the state of Maranhão and the city of Imperatriz are hyperendemic for the disease.

A study conducted in India, Brazil and Indonesia identified that the incidence of leprosy up to 2020 will decrease and meet the elimination goal at a national level, though its elimination will not be possible for the highly endemic regions in these countries [57]. According to the authors, leprosy will likely remain a problem in endemic regions (states, districts, provinces, cities, with large populations), accounting for most of a country's cases.

The national forecasts of leprosy detection rates may provide a biased view of the disease situation, considering that these rates are masked by the large population size of each country [57]. Focusing on the regions of a country with high endemicity, such as the one addressed in this study, will give a more realistic representation of the current situation of a country, more accurately reflecting that the distribution of leprosy is becoming increasingly localized [57].

The results of the adjusted models and trends show a decrease in the total detection rates, as well as in detection rates of men and women separately in the study period. However,

considering the forecasts and trends, leprosy will remain endemic and the WHO global goals to decrease the disease's burden and eliminate the transmission of leprosy by 2020 may not be met.

This study's limitations include the fact a secondary database was used, with inconsistent quality and quantity of information, with the potential presence of ignored or incomplete data.

In conclusion, the results show downward trends of detection rates, in total and by sex. Despite decreasing trends, growing trends were found in terms of age; men aged below 15 years old and women aged 60 years old or over presented increasing detection rates, which is relevant in terms of public policies and strategic actions.

The models and forecasts for total detection rates, as well as detection rates for men and women, revealed downward trends in the study period. Leprosy, however, remains very frequent with hyperendemicity levels, making it difficult to decrease the disease's burden and eliminate of transmission by 2020.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Health Surveillance Service of the Imperatriz Regional Health Management Unit, of the state government of Maranhão for making the data available.

References

1. WHO. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017. Available from: <https://www.who.int/lep/resources/9789290226383/en/>
2. Barbosa CC, Bonfim CV do, Brito CMG de, Ferreira AT, Gregório VR do N, Oliveira ALS de, et al. Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyper-endemic situation in Northeastern Brazil. *Trop Med Int Heal*. 2018;23: 748–757. doi:10.1111/tmi.13067
3. Mitjà O, Marks M, Bertran L, Kollie K, Argaw D, Fahal AH, et al. Integrated Control and

- Management of Neglected Tropical Skin Diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11: e0005136. doi:10.1371/journal.pntd.0005136
4. World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016–2020: Accelerating towards a leprosy-free world. WHOSEARO/Department of Control of Neglected Tropical Diseases, New Delhi; 2016. Available from: <https://www.who.int/lep/resources/9789290225096/en/>
 5. World Health Organization. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy- free world. *Weekly Epidemiological Record* [Internet]. N. 35/36, 2019 [cited 29 Nov 19];94: 389-412. Available from: https://www.who.int/wer/2019/wer9435_36/en/
 6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Acompanhamento da Hanseníase - BRASIL (2001-2017) [Internet]. 2020 [cited 08 Apr 2020]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hansenia/cnv/hanswuf.def>
 7. Ribeiro MDA, Silva JCA, Oliveira SB. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. *Rev Panam Salud Publica.* 2018;42:e42. doi.org/10.26633/RPSP.2018.42
 8. 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): 472. doi:10.1186/s12879-016-1798-2
 9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública [Internet]. 1st ed. Brasília; 2016. Available from: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Manual_de_Diretrizes_Eliminacao_Hansenia.pdf
 10. Souza EA, Boigny RN, Ferreira AF, Alencar CH, Oliveira MLW, Ramos AN. Vulnerabilidade programática no controle da hanseníase: Padrões na perspectiva de gênero no Estado da Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2018;34: 1–14. doi:10.1590/0102-311X00196216

11. Figueiredo W. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. *Ciênc. saúde coletiva*. 2005;10(1): 105-109. <https://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232005000100017>
12. Oliveira MHP de, Romanelli G. Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de gênero. *Cad Saude Publica*. 1998;14: 51–60. doi:10.1590/s0102-311x1998000100013
13. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet*. 2004;363:1209–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15952-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15952-7)
14. Dijkstra JIR, Van Brakel WH, Van Elteren M. Gender and leprosy-related stigma in endemic areas: A systematic review. *Leprosy Review*. 2017;88(3): 419-40. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept17/Lep419-440.pdf>
15. Souza EA, Ferreira AF, Boigny RN, Alencar CH, Heukelbach J, Martins-Melo FR, et al. Leprosy and gender in Brazil: Trends in an endemic area of the Northeast region, 2001-2014. *Rev Saude Publica*. 2018;52: 1–12. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000335
16. Pereira TM, Silva LMS da, Dias MS de A, Monteiro LD, Silva MRF da, Alencar OM de. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in the Brazilian Northeast. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(5): 1356–1362. doi:10.1590/0034-7167-2018-0682
17. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. 1st ed. John Wiley & Sons; 1982.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Panomara municipal de Imperatriz/MA [Internet]. 2019 [cited 29 Nov 2019]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/imperatriz/panorama>
19. Gordon ASA, Gomes JMS, Costa ACPJ, Serra MAAO, Santos Neto M, Xavier MB. Incidência de hanseníase em menores de 15 anos acompanhados no município de Imperatriz, Maranhão, entre 2004 e 2010. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*. 2017;21: 19–24. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v21i1.2017.6072>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Acompanhamento dos dados de Hanseníase – MARANHÃO (2001-2017) [Internet]. 2020

[cited 08 Apr 2020]. Available from:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hanseniase/cnv/hanswMA.def>

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas [Internet]. 2nd ed. Brasília; 2007. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf
22. Cleveland RB, Cleveland WS, McRae JE, Terpenning I. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess. *Journal of Official Statistics*. 1990;6(1): 3-73. Available from: <https://www.wessa.net/download/stl.pdf>
23. Box GEP, Jenkins GM, Reinsel GC, Ljung GM. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. 5th ed. Wiley; 2015.
24. Brockwell PJ, Davis RA. *Introduction to Time Series and Forecasting*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
25. Murto C, Chammartin F, Schwarz K, da Costa LMM, Kaplan C, Heukelbach J. Patterns of Migration and Risks Associated with Leprosy among Migrants in Maranhão, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9): e2422. doi:10.1371/journal.pntd.0002422
26. Oliveira AN. Ambient costs socioeconômicos and of the impacts of the urbanization of Imperatriz in the urban sources: a study of case in the micro-bacia of Stream Bacuri. Pará. M.Sc. Thesis, Federal University of Para. 2005. Available from: <http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/1958>
27. Asis IS, Arcoverde MAM, Ramos ACV, Alves LS, Berra TZ, Arroyo LH, et al. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(4): e0006407. doi:10.1371/journal.pntd.0006407
28. Ramos ACV, Yamamura M, Arroyo LH, Popolin MP, Chiaravalloti Neto F, Palha PF, et al. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*.

2017;11(2): e0005381. doi:10.1371/journal.pntd.0005381

29. Marciano LHSC, Belone A de FF, Rosa PS, Coelho NMB, Ghidella CC, Nardi SMT, et al. Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. *Cad Saude Publica*. 2018;34(8): e00197216. doi:10.1590/0102-311x00197216
30. World Health Organization [Internet]. Leprosy elimination [Cited 2020 April 01]. Available from: <https://www.who.int/lep/transmission/en/>
31. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY, et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. *Lancet Glob Heal*. Elsevier. 2019;7: e1226–e1236. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30260-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30260-8)
32. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JAC, Jerônimo SMB, et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2): e0005364. doi:10.1371/journal.pntd.0005364
33. Chaptini C, Marshman G. Leprosy : a review on elimination , reducing the disease burden , and future research. *Lepr Rev*. 2015;86: 307–315. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Dec15/15-0030.pdf>
34. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F (2013) Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e62390. doi:10.1371/journal.pone.0062390
35. Meima A, Irgens LM, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JD. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an epidemiological modelling approach. *Int J Epidemiol*. 2002;31(5):991-1000. <https://doi.org/10.1093/ije/31.5.991>
36. Monteiro LD, Alencar CHM, Barbosa JC, Braga KP, Castro MD, Heukelbach J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(5): 909–920. doi:10.1590/s0102-311x2013000900009
37. Nicchio MVC, Araujo S, Martins LC, Pinheiro AV, Pereira DC, Borges A, et al. Spatial and temporal epidemiology of *Mycobacterium leprae* infection among leprosy patients and

- household contacts of an endemic region in Southeast Brazil. *Acta Trop.* 2016;163: 38–45. doi:10.1016/j.actatropica.2016.07.019
38. Matos TS, Carmo RFD, Santos FGB, Souza CDF. Leprosy in the elderly population and the occurrence of physical disabilities: Is there cause for concern? *An Bras Dermatol.* 2019;94(2): 243-245. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198067
39. Flores LPO. O Envelhecimento da População Brasileira. *Redeca.* 2015; 2(1): 86-100. Available from: <https://revistas.pucsp.br/redeca/article/view/27901/19658>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Estudo de Estimativas Populacionais por Município, Idade e Sexo 2000-2015 - Brasil [Internet]. 2020 [cited 31 Mar 2020]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?novapop/cnv/popbr.def>
41. Oliveira JS de S, Reis ALM dos, Margalho LP, Lopes GL, Silva AR da, Moraes NS de, et al. Leprosy in elderly people and the profile of a retrospective cohort in an endemic region of the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(9): e0007709. doi:10.1371/journal.pntd.0007709
42. Koba A, Ishii N, Mori S, Fine PE. The decline of leprosy in Japan: patterns and trends 1964-2008. *Lepr Rev.* 2009 Dec;80(4):432-40. Available from: <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Dec09/Lep432-440.pdf>
43. Anchieta JJS, Costa LMM, Campos LC, Vieira MR, Mota OS, Morais Neto OL, et al. Trend analysis of leprosy indicators in a hyperendemic Brazilian state, 2001–2015. *Rev Saude Publica.* 2019;53:61. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053000752>
44. Cabral-Miranda W, Chiaravalloti Neto F, Barrozo L V. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. *Trop Med Int Heal.* 2014;19(12): 1504–1514. doi:10.1111/tmi.12389
45. Rodrigues RN, Niitsuma ENA, Bueno I de C, Baquero OS, Jardim CCG, Lana FCF. Leprosy and health vulnerability in Belo Horizonte, Minas Gerais. *REME – Rev Min Enferm.* 2017;2: e-997. <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20170007>
46. Lana FCF, Amaral EP, Lanza FM, Lima PL, Carvalho ACN, Diniz LG. Hanseníase em

- menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Enferm.* 2007;60(6): 696-700. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672007000600014>
47. Alencar CHM, Barbosa JC, Ramos Jr AN, Alencar MJF, Pontes RJS, Casto CGJ, et al. Hanseníase no município de Fortaleza, CE, Brasil: aspectos epidemiológicos e operacionais em menores de 15 anos (1995-2006). *Rev Bras Enferm.* 2008;61(spe): 694-700. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672008000700007>
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças de Eliminação. Informe Técnico e Operacional: V Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose [Internet]. 1st ed. Brasília; 2017. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/22/Informe-Tecnico-e-Operacional.pdf>
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hanseníase, verminoses e tracoma têm cura: a experiência de uma campanha integrada. *Boletim Epidemiológico.* 2016;47(21). Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/12/2015-038---Campanha-publica----o.pdf>
50. Sarkar R, Pradhan S. Leprosy and women. *Int J Womens Dermatology.* 2016;2(4): 117–121. doi:10.1016/j.ijwd.2016.09.001
51. Liu YY, Yu MW, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol.* 2018;57(12): 1492–1499. doi:10.1111/ijd.14148
52. Guerrero MI, Muvdi S, León CI. Retraso en el diagnóstico de lepra como factor pronóstico de discapacidad en una cohorte de pacientes en Colombia, 2000-2010. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2013;33(2): 137–143. doi:10.1590/S1020-49892013000200009
53. Price VG. Factors preventing early case detection for women affected by leprosy: a review of the literature. *Glob Health Action.* 2017;10(sup2): 1360550. doi:10.1080/16549716.2017.1360550

54. World Health Organization. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy: Operational guidelines (2011–2015). WHOSEARO/Department of Control of Neglected Tropical Diseases, New Delhi; 2014. Available from: <https://www.who.int/lep/resources/B4322/en/>
55. Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century. *Clin Dermatol*. 2016;34(1): 24–31. doi:10.1016/j.clindermatol.2015.11.001
56. Smith WC, van Brakel W, Gillis T, Saunderson P, Richardus JH. The Missing Millions: A Threat to the Elimination of Leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4): e0003658. doi:10.1371/journal.pntd.0003658
57. Blok DJ, De Vlas SJ, Richardus JH. Global elimination of leprosy by 2020: are we. *Parasit Vectors*. 2015;8: 548. doi:10.1186/s13071-015-1143-4

Supporting information

S1 File. STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies.

S2 Dataset. Minimal anonymized data set.

Artigo 3**TITLE PAGE****SOCIAL INEQUALITIES AND THEIR ASSOCIATION WITH THE LEPROSY BURDEN IN A BRAZILIAN CITY OF LOW ENDEMICITY: AN ECOLOGICAL STUDY**

Antônio Carlos Vieira Ramos^{1*}; Jonas Bodini Alonso²; Thaís Zamboni Berra¹; Luana Seles Alves¹; José Francisco Martoreli Júnior¹; Felipe Lima dos Santos¹; Yan Mathias Alves¹; Hamilton Leandro Pinto de Andrade¹; Fernanda Bruzadelli Paulino da Costa¹; Juliane de Almeida Crispim¹; Mellina Yamamura³; Josilene Dália Alves⁴; Marcelino Santos Neto⁵; Miguel Fuentealba Torres⁶; Ione Carvalho Pinto¹; Ricardo Alexandre Arcêncio¹

¹Department of Maternal-Infant Nursing and Public Health, University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing. Address: Avenida dos Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

²Research Support Center at the University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing. Address: Avenida dos Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

³Nursing Department, Federal University of São Carlos. Address: Rodovia Washington Luís, km 235, São Carlos, São Paulo, Brazil.

⁴Institute of Biological Sciences and Health, Federal University of Mato Grosso, Campus Barra do Garças. Address: Avenida Valdon Varjão, 6390, Barra do Garças, Mato Grosso, Brazil.

⁵Center for Social Sciences, Health and Technology, Federal University of Maranhão. Address: Avenida da Universidade, S/N, Bom Jesus, Imperatriz, Maranhão, Brazil.

⁶Faculty of Nursing and Obstetrics of the Universidad de los Andes, Chile.

Corresponding author.

*Antônio Carlos Vieira Ramos. Department of Maternal-Infant Nursing and Public Health, University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, Ribeirão Preto. Avenida dos Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. ZIP code: 14040-902. E-mail: antonio.vieiraramos@outlook.com.

SOCIAL INEQUALITIES AND THEIR ASSOCIATION WITH THE LEPROSY BURDEN IN A BRAZILIAN CITY OF LOW ENDEMICITY: AN ECOLOGICAL STUDY

ABSTRACT

Objective: To analyse the association between social inequalities and the leprosy burden in a low endemicity scenario in the state of São Paulo, Brazil. **Methods:** This ecological study was carried out in the city of Ribeirão Preto, state of São Paulo, Brazil, considering leprosy cases notified from 2006 to 2016. Regarding social inequalities, dimensions related to high household density, literacy, home occupation conditions, health conditions, household income, ethnicity and age were considered. The generalised additive model for location, scale and shape (GAMLSS) was used to verify the association between the social inequalities and leprosy burden. **Results:** The increase in men and women with no education and people with an income of 1 to 2 minimum wages was associated with a relative increase in the number of leprosy cases (7.37%, 7.10% and 2.44%, respectively). Regarding the ethnicity variables, the increase in the proportion of men (black) and women (mixed race) with no schooling was associated with a relative increase in the number of cases of the disease (10.77% and 4.02%, respectively). Finally, for people of mixed race or ethnicity, the increase in the proportion of households with 1/2 to 1 minimum wage was related to a relative decrease in the total number of cases (-4.90%). **Conclusion:** The results show that the determinants associated with the increase in leprosy cases are similar to those in Brazilian hyperendemic regions, and that even in cities with low endemicity, social inequality is one of the main determinants of the disease.

Keywords: Leprosy; Epidemiology; Ecological Studies; Social Determinants of Health; Educational Status; Ethnicity and Health; Per Capita Income

1. INTRODUCTION

The resolution for the elimination of leprosy as a public health problem, defined as a prevalence level below one case per 10,000 population by the year 2000 at a global level, was adopted by the 44th World Health Assembly in 1991. Despite elimination of the disease as a public health problem at a global level and the continuous reduction in detection rates since 2000, leprosy still persists as a public health problem in developing countries (Barbosa et al., 2018; Mitjà et al., 2017).

According to the World Health Organization (WHO) in 2019, 202,185 new cases of leprosy were detected worldwide, and the countries that most commonly reported the disease were India, Brazil and Indonesia, with 159,753 cases, corresponding to 79.01% of the total reported (WHO, 2020a). In the same period, Brazil registered 27,863 new cases, making it the country that registered the second highest number of cases worldwide.

In Brazil, there have been significant improvements in the control of leprosy in recent decades, with reflections in the reduction of the detection rate of new cases, from 26.22 cases per 100,000 inhabitants in 2001 to 11.23 cases per 100,000 inhabitants in 2019 (SINAN, 2020). This reduction in detection can be attributed to public policies directed toward the elimination of the disease as a public health problem, which include the realisation of national campaigns to actively search for cases, officially recognising multidrug therapy (MDT) for treatment, emphasising early diagnosis and the prevention of physical disabilities, and recently, the decentralisation of control activities to Primary Health Care (Ribeiro et al., 2018). Despite the improvements, the disease still persists as an important public health problem at the national level (Freitas et al., 2014).

The distribution and spread of the leprosy endemic is closely related to social determinants of health that generate inequalities, which include poor housing conditions, low education, low

income, gender inequalities and ethnic-racial inequalities (Asis et al., 2018; Chaptini & Marshman, 2015). In endemic countries, there are differences in the incidence and prevalence of the disease between regions, states and especially in the case of cities, where differences are manifested among intraurban spaces, being focused on the places of greatest social inequality (Chaves et al., 2017).

It should be noted that the highest coefficients of detection and prevalence of leprosy in Brazil are observed in the Northeast, North and Central-West regions, with the lowest in the Southeast and South regions of the country (Ministério da Saúde, 2020a). Loco-regional inequalities in economic and social development in Brazil are historically related to the epidemiology of infectious diseases. The Southeast and South regions are in the so-called “favourable” socioeconomic extreme of the country, while the Northeast, North and Central-West are traditionally considered to be socioeconomically backward (Ribeiro et al., 2018).

In recent decades, with discussion about the influence of social determinants on the population’s morbidity and mortality profile, studies addressing the leprosy theme and social inequality have gained relevance in the Brazilian (Asis et al., 2018; Freitas et al., 2014; Sampaio et al., 2013; Cury et al., 2012; Kerr-Pontes et al., 2004) and international (Grantz et al., 2018; Heidinger et al., 2018; Fischer et al., 2008; Bakker et al., 2006, 2004) scientific universes.

Although the association between leprosy transmission and the social conditions in which people live is not a recent issue, and considering the complexity of the disease and the different socioeconomic scenarios in which it is found, the verification of its association with social inequalities remains one of the main strategies for understanding and mapping the disease (de Souza et al., 2020a).

Another aspect to be considered, in Brazil, is that most investigations occur in regions with high leprosy endemicity, meaning that regions with lower detection rates, in which the endemicity is in the process of being eliminated, are poorly explored. Low-detection areas need to be

investigated with the same concern as hyperendemic areas, as they can become neglected spaces that contribute to maintaining the transmission chain (Ribeiro et al., 2019).

Considering the above, the aim of this study was to analyse the association between social inequalities and the leprosy burden in a low endemicity scenario in the state of São Paulo, Brazil.

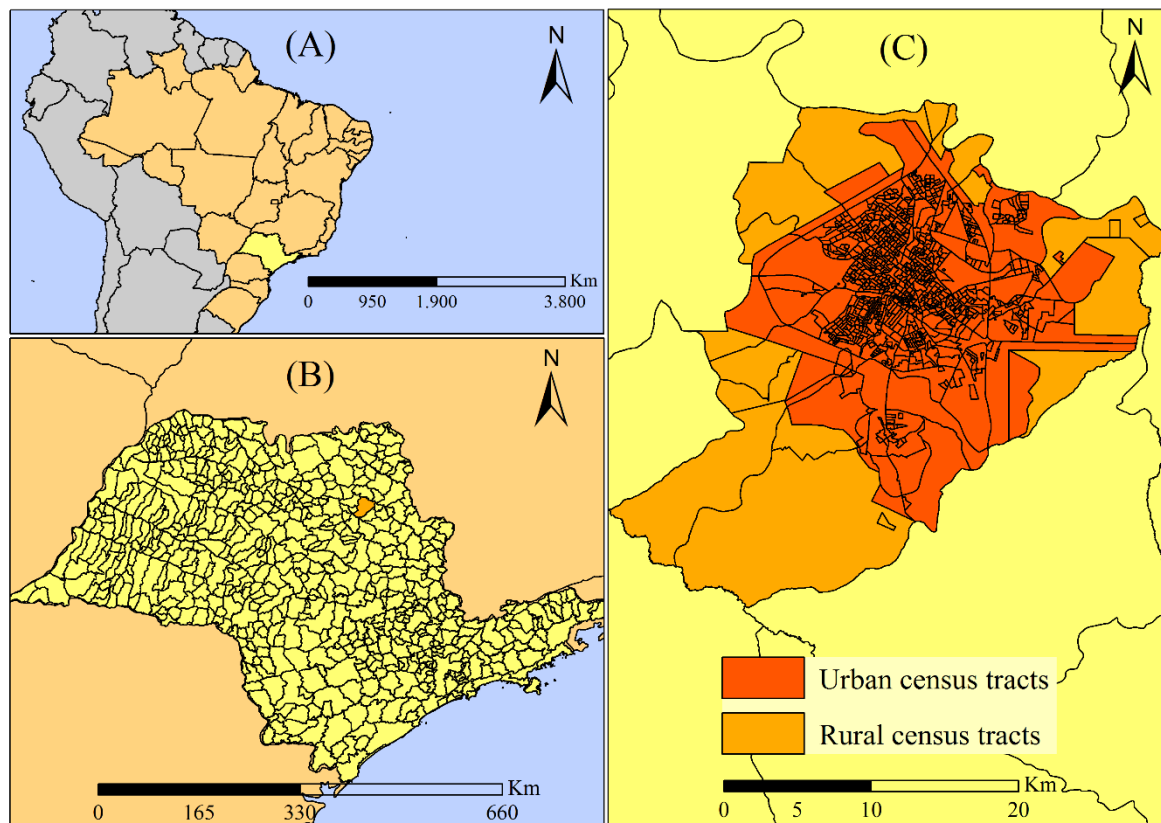
2. METHODS

2.1. Study design and location

This was an ecological study (Kleinbaum et al., 1982) conducted in the city of Ribeirão Preto, state of São Paulo, in the southeastern region of Brazil (Fig. 1). Ribeirão Preto has a population of 604,682 inhabitants, with a demographic density of 928.92 inhabitants per km², making it the 8th most populous city in São Paulo and the 29th in Brazil (IBGE, 2020a).

The ecological analysis units of the study were the 988 urban census tracts of Ribeirão Preto. A census tract is the smallest territorial unit formed by a continuous area, located in an urban or rural area, with a defined size, number of households and number of residents, which is used for the main Brazilian statistical studies and surveys (IBGE, 2011).

Figure 1. Map of the location of the city of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.



Legend: (A) Brazil; (B) State of São Paulo; (C) Ribeirão Preto. **Source:** Brazilian Institute of Geography and Statistics.

In 2016, Ribeirão Preto had a leprosy prevalence rate of 0.79 cases per 10,000 inhabitants and a new case detection rate of 7.71 cases per 100,000 inhabitants (Ministério da Saúde, 2020b; SINAN, 2020). According to the Ministry of Health of Brazil, the city has a low magnitude of the endemic disease considering the prevalence values (<1.0 case per 10,000 inhabitants) and an average strength of morbidity according to the parameters of detection for new cases (2.00 to 9.99 cases per 100,000 inhabitants) (Ministério da Saúde, 2016).

2.2. Study population and information sources

All new leprosy cases reported in the Notifiable Disease Information System (SINAN) from 2006 to 2016 were selected. SINAN is the Brazilian information system responsible for recording and processing information on diseases that must be reported throughout the country.

The data obtained from SINAN included clinical information: WHO operational classification (Paucibacillary, Multibacillary), clinical form based on Madrid classification (indeterminate, tuberculoid, borderline and lepromatous) and Grade of disability among new cases (Grade 0 disability [G0D], Grade 1 disability [G1D] and Grade 2 disability [G2D]); as well as sociodemographic data: date of notification of the case, date of birth, sex (male, female), self-identified ethnicity (White, Black, Mixed race, Asian and Indigenous), education (Low education [no schooling and incomplete elementary education], Complete elementary education, High school education [incomplete and complete] and Higher education [incomplete and complete]) and home address.

Regarding ethnicity, the definition of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) was adopted, which establishes that the Brazilian population is composed of the categories: “*branco*” (i.e., white), “*preto*” (i.e., black), “*pardo*” (i.e., mixed race or brown), “*amarelo*” (i.e., Asian) and “*indígena*” (i.e., Indigenous/Amerindian). Mixed race refers to miscegenation between white and black people. It should be emphasised that racial characteristics are obtained through self-reports, so that it is the population itself that attributes their racial identity according to the IBGE classification (IBGE, 2020b).

Access to the SINAN database was obtained through the Epidemiological Surveillance Division of the Municipal Health Department of Ribeirão Preto, in June 2018. Cases that presented “diagnostic error” as the exit criteria were excluded, and duplicate notifications were removed.

Regarding social inequalities, variables that encompassed the following dimensions were considered: Household density, Literacy, Home occupation conditions, Sanitary conditions, Access

to drinking water, Household income, Self-identified ethnicity and Age. The selection of these dimensions was based on the Social Determinants of Health framework (Solar and Irwin, 2010) and health determinants with an impact on leprosy (Chaptini and Marshman, 2015).

Table 1 presents the variables considered, collected from the results of the Brazilian Demographic Census and aggregated according to census tracts.

Table 1. Variables selected from the Demographic Census, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

Dimension	Variables selected	Code
Household density	Proportion of households with 1 to 3 residents	v1
	Proportion of households with 4 to 6 residents	v2
	Proportion of households with 7 to 9 residents	v3
	Proportion of households with 10 or more residents	v4
Literacy	Proportion of men with no schooling	v5
	Proportion of women with no schooling	v6
Home occupation conditions	Proportion of owned and mortgaged households	v7
	Proportion of rented households	v8
	Proportion of households in another occupation situation (not owned, rented or mortgaged)	v9
Sanitary conditions	Proportion of households with a bathroom for the exclusive use of the residents or sanitary and sewage connected to the general sewage or pluvial network	v10
	Proportion of households without a bathroom for the exclusive use of the residents and without a toilet	v11
Access to drinking water	Proportion of households with drinking water supply	v12
	Proportion of households with well water supply, rainwater stored in cistern or other form of supply	v13
Household income	Proportion of households with no nominal monthly household income per capita	v14
	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 1/8 of a minimum wage	v15
	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 1/8 to 1/2 of a minimum wage	v16

	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 1/2 to 1 minimum wage	v17
	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 1 to 2 minimum wages	v18
	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 2 to 3 minimum wages	v19
	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 3 to 5 minimum wages	v20
	Proportion of households with nominal monthly income per capita of 5 to 10 minimum wages	v21
Self-identified ethnicity	Proportion of residents of white ethnicity	v22
	Proportion of residents of black ethnicity	v23
	Proportion of residents of yellow ethnicity	v24
	Proportion of residents of brown ethnicity	v25
	Proportion of residents of indigenous ethnicity	v26
Age	Proportion of people under 15 years of age	v27
	Proportion of people 15 to 29 years of age	v28
	Proportion of people 30 to 59 years of age	v29
	Proportion of people 60 years of age or over	v30

Source: Brazilian Institute of Geography and Statistics.

2.3. Statistical analysis

The cases of leprosy were georeferenced from the geographical coordinates (latitude and longitude) of the residential addresses of each case. The computer program Google Earth[®] was used to identify geographic coordinates and the Esri[®] ArcGis Desktop 10.6 software for georeferencing, with the construction of a file containing the geographical coordinates of each case (represented by points).

It should be highlighted that cases with addresses in the rural area, without addresses or with incomplete addresses were excluded. We opted to exclude cases originating from the rural area due to the impossibility of locating the geographical coordinates in these areas, considering the programs used.

After georeferencing, the leprosy cases were spatially distributed on the digital map of the urban census tracts, making it possible to calculate the number of cases according to each census tract. The digital map of the census tracts was acquired free of charge through the IBGE portal (IBGE, 2011).

To verify the spatial distribution of leprosy cases according to the census tracts, the Kernel density estimation was adopted. Through statistical smoothing, this estimator generated an intensity surface for visual detection of hotspots, indicating clustering in a spatial distribution and continuous surface. The point distribution was transformed into a smoothed surface and presented as a continuous map, representing different levels of intensity of cases. The default search radius (bandwidth) of the Esri® ArcGIS Desktop 10.6 software was used, based on Silverman's Rule-of-thumb bandwidth estimation formula (ArcGIS Desktop, 2021).

The generalised additive model for location, scale and shape (GAMLSS) was used to verify the association between the social inequalities and leprosy burden. The GAMLSS class of models is especially suitable for modelling the dependent variable when it does not follow an exponential family distribution (Florencio, 2010).

Accordingly, $y^T = (y_1, \dots, y_n)$ is a vector of size n of the dependent variable with density function $f(y_i|\theta^i)$, where $\theta^i = (\theta_{1i}, \theta_{2i}, \theta_{3i}, \theta_{4i}) = (\mu_i, \sigma_i, \nu_i, \tau_i)$, and $k = 1, 2, 3, 4$ and $g_k(\cdot)$ is a monotonic link function that relates the parameters with the independent variables from the following equations:

$$g1(\mu) = \eta_1 = X_1\beta_1 + \sum_{j=1}^{J_1} h_{j1}(x_{j1})$$

$$g2(\sigma) = \eta_2 = X_2\beta_2 + \sum_{j=1}^{J_2} h_{j2}(x_{j2})$$

$$g_3(v) = \eta_3 = X_3\beta_3 + \sum_{j=1}^{J_3} h_{j3}(x_{j3})$$

$$g_4(\tau) = \eta_4 = X_4\beta_4 + \sum_{j=1}^{J_4} h_{j4}(x_{j4})$$

Where μ , σ , v and τ are vectors of length n , $\beta_k = (\beta_{1k}, \beta_{2k}, \dots, \beta_{jk})$ is a vector of length j^k , and X_k is the n order design matrix x_{jk} . The function h_{jk} is a non-additive non-parametric function of the explanatory variable X_k evaluated in x_{jk} .

The selection of the distribution of the dependent variable was carried out using the Generalised Akaike information criterion, defined by $GAIC = -2l(\hat{\theta}) + bdf$, where $l(\hat{\theta})$ is the likelihood function, b is a penalty parameter and df denotes the degrees of freedom of the model. For $b = 2$ we have the original Akaike criterion (AIC) (Akaike, 1974).

The adequacy of the model can be verified through the model's diagnostic graphs: Adjusted Values x Residuals, Order of Observations x Residuals, Distribution of Residuals and the Quantile-Quantile Plot (Q-Q plot). Additionally, the Shapiro-Wilk normality test was applied to the residuals of the model to verify their adequacy with the standard Normal distribution.

The Poisson-inverse Gaussian distribution, denoted by $PIG(\mu, \sigma)$ (Stasinopoulos et al., 2008) was selected and presents the following probability density function:

$$p_Y(y \mid \mu, \sigma) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}} \frac{\mu^y e^{1-\sigma} K_y - \frac{1}{2}(\alpha)}{(\alpha\sigma)^y y!}$$

Where $y > 0$, $\mu > 0$, $\sigma > 0$, $\alpha^2 = \frac{1}{\sigma^2} + \frac{2\mu}{\sigma}$ and $K_\lambda^t = \int_0^\infty x^{\lambda-1} \exp\{-\frac{1}{2}t(x + x^{-1})\} dx$ is the modified third-order Bessel function. The link function between parameters and independent variables is the log function, that is, $g_1(\mu) = \log(\mu)$ and $g_2(\sigma) = \log(\sigma)$.

The number of leprosy cases occurring in each census tract in Ribeirão Preto was considered to be the dependent variable of the study (discrete variable); the independent variables considered were described previously in Table 1 (continuous variables). In addition to the variables selected, the study also aimed to evaluate the effects of the interactions between some variables. Interaction effects occur when a “confounding” variable (associated with a variable of interest) can modify the effect of one (or more) variables of interest (Szklo and Nieto, 2006). The following interactions were chosen: v5 with v23, v6 with v23, v17 with v23, v5 with v25, v6 with v25, v17 with v25, v4 with v9, v4 with v11, and v9 with v11.

We opted to maintain the variables v2-v6, v9, v11, v13, v14-v18, v23, v25 and v30 in the model, regardless of their statistical significance. The others were selected according to the lowest AIC value criterion. The evaluation of the interaction effects and the option to maintain some variables regardless of their significance was based on the social inequality references adopted in the study (Chaptini and Marshman, 2015; Solar and Irwin, 2010).

From the model selected (PIG), the Relative Increase was calculated, expressed as a percentage, from the mean number of leprosy cases using the expression $AR(\beta) = [\exp(\beta) - 1] * 100\%$.

To perform the data analysis of this stage of the work, the R Studio program version 3.5.2 was used through the GAMLSS library (Stasinopoulos and Rigby, 2007).

2.4. Ethical aspects

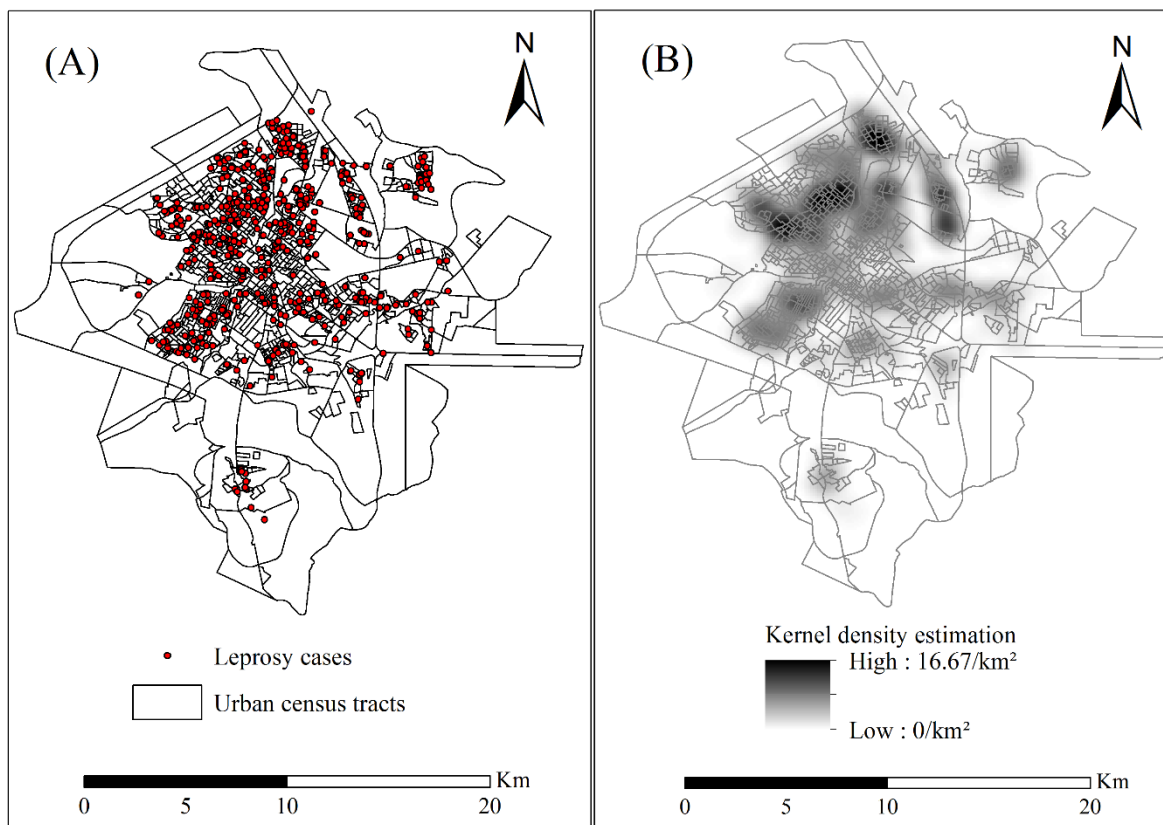
The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing (CAAE No. 44637215.0.0000.5393). The study required ethical approval because it used variables that could identify the participants (home address) that are not publicly available. As these are secondary data, signing the consent form was not necessary.

3. RESULTS

In Ribeirão Preto, 890 leprosy cases were reported from 2006 to 2016. Of these cases, 206 were excluded because the home address was not in Ribeirão Preto (these were reported in health services in Ribeirão Preto, but did not reside in the city) and 29 because they were in the rural area of the city, with 655 cases remaining to be standardised for georeferencing. Of this total, 47 had a blank or incomplete address, resulting in 608 georeferenced cases.

Figure 2 shows the spatial distribution and density of leprosy cases that occurred in the urban census tracts in Ribeirão Preto. The kernel density estimation indicated large differences in the number of cases in different census tracts, ranging from 0 to 16.67 per square kilometre (km²), identifying that the spatial distribution of leprosy in Ribeirão Preto is heterogeneous.

Figure 2. Spatial distribution and density of leprosy cases according to census tracts, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006 - 2016).



Legend: (A) Spatial distribution of leprosy cases; (B) Map of the density distribution of leprosy cases

Table 2 shows the descriptive statistics of the georeferenced cases, in which it is possible to observe the predominance of multibacillary cases (482; 79.28%), with a borderline classification (314; 51.64%) and the presence of G1D among new cases (237; 38.98%). Regarding the sociodemographic variables, the predominant age range was 30 to 59 years (314; 51.64%), gender was male (351; 57.73%), self-identified ethnicity was white (332; 54.61%) and education level was low (186; 30.59%).

Table 2. Main characteristics of the georeferenced leprosy cases, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006 - 2016).

Variable	<i>n</i> (608)	%
Operational classification		
Paucibacillary	126	20.72
Multibacillary	482	79.28
Clinical form		
Indeterminate	53	8.72
Tuberculoid	85	13.98
Borderline	314	51.64
Lepromatous	133	21.88
Missing	23	3.78
Grade of disability among new cases		
Grade 0 disability	207	34.05
Grade 1 disability	237	38.98
Grade 2 disability	77	12.66
Not evaluated	54	8.88
Missing	33	5.43
Age		
Under 15 years	31	5.10
15 to 29 years	96	15.79
30 to 59 years	314	51.64
≥ 60 years	167	27.47
Sex		
Male	351	57.73
Female	257	42.27
Self-identified ethnicity		
White	332	54.61
Mixed race	146	24.01
Black	55	9.05
Others (Asian and indigenous)	16	2.63
Missing	59	9.70
Education		
Low education	186	30.59
Complete elementary education	144	23.68
High school education	78	12.83
Higher education	49	8.06
Missing	151	24.84

To select the most appropriate probability distribution for the total number of leprosy cases, the AIC criterion was applied, with the PIG distribution presenting the best result. The application of the Shapiro-Wilk normality test on the model residuals showed the adequacy of the fit ($W = 0.9992$, $p = 0.9747$).

Table 3 shows the result of the fit of the GAMLSS model with PIG distribution obtained by selecting the lowest AIC value. Given the restriction that the variables from v2-v6, v9, v11, v13, v14 to v18, v23, v25 and v30 should remain in the model, the variables v5, v6 and v18 showed statistical significance. No variables other than the mandatory ones entered the model.

In the case of v5, for each 1% increase in the proportion of men with no schooling, a relative increase of 7.37% in the total number of cases can be expected. In the case of v6, for each 1% increase in the proportion of women with no schooling, a relative increase of 7.10% can be expected in the total number of cases. Finally, for v18, for each 1% increase in the proportion of residents with an income of 1 to 2 minimum wages, a relative increase of 2.44% in the total number of cases can be expected.

Table 3. Fit of the final model for comprehending the association of social inequalities and the leprosy burden in a scenario of low endemicity, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006 - 2016).

μ	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	Relative increase (%)
(Intercept)	-2.9626	0.7592	-3.9024	0.0001	-
v2	-0.0004	0.0075	-0.0514	0.9590	-
v3	-0.0351	0.0358	-0.9802	0.3272	-
v4	-0.0374	0.0953	-0.3922	0.6950	-
v5	0.0711	0.0270	2.6327	0.0086*	7.37%
v6	0.0686	0.0248	2.7688	0.0057*	7.10%
v9	-0.0022	0.0088	-0.2462	0.8056	-
v10	0.0128	0.0075	1.7012	0.0892	-
v11	0.1690	0.0956	1.7685	0.0773	-
v13	0.0003	0.0100	0.0251	0.9800	-
v14	0.0159	0.0135	1.1805	0.2381	-
v15	0.0578	0.0664	0.8695	0.3848	-
v16	0.0278	0.0161	1.7301	0.0839	-
v17	-0.0245	0.0175	-1.3949	0.1634	-
v18	0.0242	0.0109	2.2186	0.0268*	2.44%
v23	0.0383	0.0236	1.6202	0.1055	-
v25	-0.0274	0.0205	-1.3340	0.1825	-

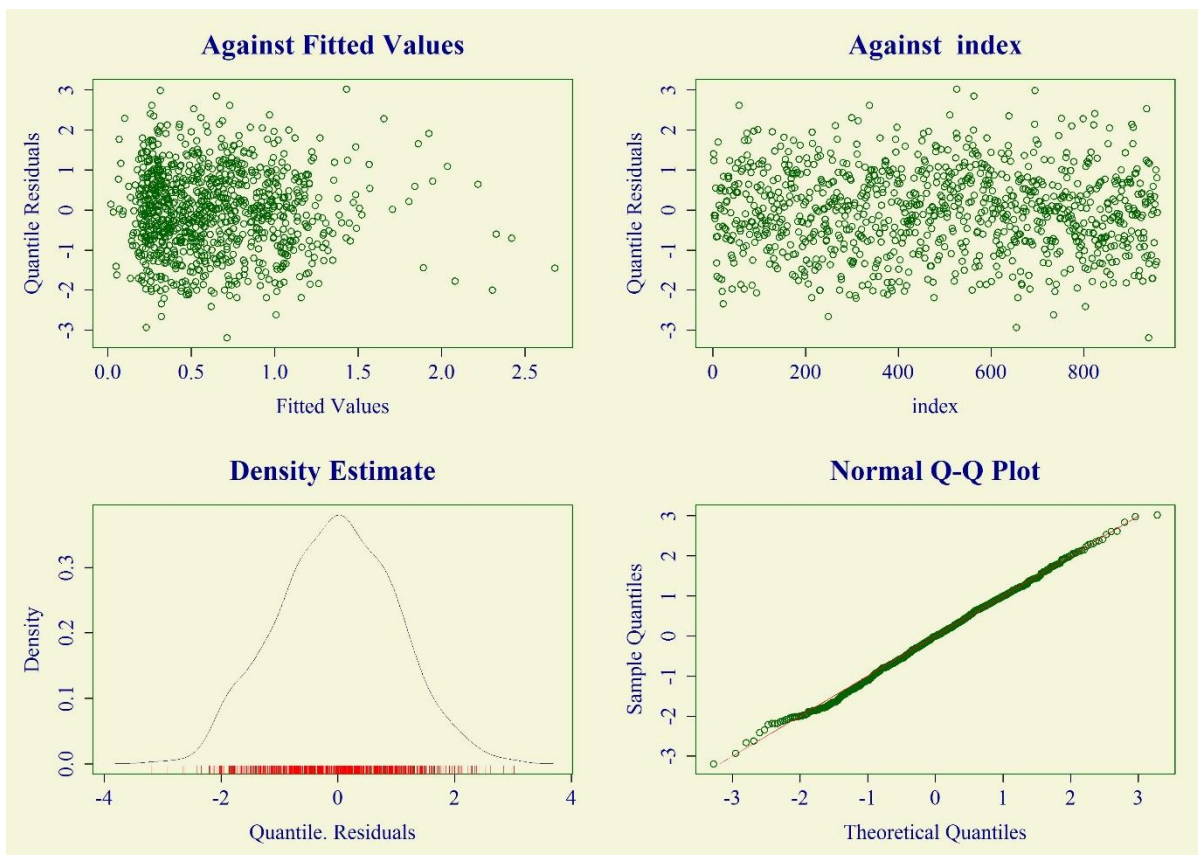
v30	0.0043	0.0088	0.4889	0.6250	-
v5:v23	-0.0071	0.0030	-2.4095	0.0162*	10.77%
v6:v25	-0.0018	0.0007	-2.6542	0.0081*	4.02%
v17:v25	0.0015	0.0006	2.5668	0.0104*	-4.90%

* $p < 0.05$.

Among the interaction effects, v5 with v23, v6 with v25, and v17 with v25 presented statistical significance. In the interaction of v5 with v23 for people of black ethnicity, for each increase of 1% in the proportion of men without schooling, a 10.77% increase the total number of cases can be expected. In the case of v6 with v25 for people of mixed race, for each 1% increase in the proportion of women with no schooling, a relative increase of 4.02% can be expected in the total number of cases. In relation to v17 with v25, for people of mixed race, for each increase of 1% in the proportion of households with 1/2 to 1 minimum wage, a relative decrease of 4.90% in the total number of cases can be expected.

In Figure 3, the graphs indicate that the assumptions about residuals were satisfied. The application of the Shapiro-Wilk normality test on the model residuals showed the adequacy of the fit ($W = 0.9978$, $p = 0.2652$).

Figure 3. Diagnostic graphs of the adjusted model.



4. DISCUSSION

From the results of the study, it was clear that leprosy in Ribeirão Preto is associated with social inequalities related to income, education and ethnic-racial differences. The results led to the discussion that, even in a low magnitude endemic scenario (prevalence of 0.79 cases per 10,000 inhabitants), social inequalities are one of the main determinants for the occurrence of this disease.

The spatial distribution of leprosy in Ribeirão Preto demonstrated that the disease is not homogeneous (random), with areas showing a high concentration of cases (16.67 cases per km²). The urban census tracts with the highest density of cases make up a cluster of disease risk (hotspots), with the possible presence of active transmission of *Mycobacterium leprae*. This

indicates that the low endemicity of Ribeirão Preto needs to be analysed with caution, as “non-endemic” scenarios may have a high prevalence of the disease (Frade et al., 2017).

A study carried out in a scenario of low leprosy endemicity in Brazil, showed that, following active surveillance and the training of health professionals to recognise the signs and symptoms of the disease, a large number of cases were diagnosed, reflecting on the detection rate of new cases, from 2.62 per 100,000 inhabitants before the study, to 42.8 per 100,000 inhabitants after the study (Filho et al., 2017).

The spatial behaviour identified in Ribeirão Preto, with the presence of areas with a high density of cases and the formation of clusters, is similar to that of scenarios with high endemicity of leprosy in Brazil (Barreto et al., 2014). Active surveillance actions and constant training of health professionals should be encouraged, as the low endemicity may be hiding a “hidden prevalence” of the disease.

When analysing the clinical characteristics of the disease, the highest percentages and rates corresponded to multibacillary cases, with borderline and lepromatous classifications, also observing a higher proportion of G1D among new cases.

The predominance of multibacillary cases, with the most severe clinical forms (especially lepromatous cases), together with the grade of disability in the general distribution of cases, suggests the occurrence of active disease transmission (Cury et al., 2012), considering that more than half of the reported new cases presented G1D or G2D (51.64%).

Analysing only G2D, the proportion of G2D among new cases in 2016 was 5.8% in the world and 6.9% in Brazil (WHO, 2020a), while in Ribeirão Preto it was 12.66%, practically twice as high as in Brazil, indicating the severity of the disease in the research scenario. G2D is the main indicator of late diagnosis of disease and hidden endemic disease, highlighting the failure of the health services to diagnose the disease early, in addition to raising reflections about the lack of

awareness or knowledge of the community about the signs and symptoms of the disease and the need to seek assistance (WHO, 2020a; Raposo et al., 2018).

The reduction of leprosy cases with grades of disability is directly influenced by early detection, because the sooner the disease is diagnosed, the lower the chances of injury and sequelae. Monitoring the assessment of grades of disability at the time of diagnosis serves to evaluate the ability of health services to perform early diagnoses, and treat and cure diagnosed cases (Ribeiro et al., 2018; Ministério da Saúde, 2016).

The age group most affected by leprosy was 30 to 59 years. This age range includes the economically active Brazilian population, in which the disease may impair the performance of work activities, causing limitations and interruptions, with early retirement and a decreased quality of life for workers (Ramos et al., 2020a; Nicchio et al., 2016). In this sense, health services must focus efforts on preventive measures through active searches in this age group, in addition to early diagnosis, timely treatment and the identification of injuries, preventing physical disabilities.

Also in relation to age groups, high proportions of cases were found in the population aged 60 years or over, making this the age group that was second most affected by the disease. Epidemiologically, older adults are an important group for the control of leprosy, since the deficiencies and disabilities resulting from the disease are more frequent in this age group, which, together with the aging process and other comorbidities, contribute to greater vulnerability and loss of autonomy (Oliveira et al., 2019).

The actions of the early diagnosis and prevention of disabilities should be carried out for all age groups and reinforced in the most affected groups, aiming to reduce the transmission of the disease in the entire population.

There was a predominance of leprosy cases in males, a result that is similar to that found in other publications (Ramos et al., 2020b; Asis et al., 2018; Marciano et al., 2018). The occurrence

of leprosy is higher in men, with a 2:1 ratio in relation to women, with males also presenting a higher risk of transmission (WHO, 2020b; Nery et al., 2019).

This higher detection in men is related to a greater exposure to *Mycobacterium leprae* due to individual vulnerabilities, such as a low demand for medical services compared to women, and related to difficulties in accessing health services in a timely manner, especially due to the incompatibility of schedules considering the functioning of health units and the availability of schedules for men, thereby increasing the risk for the development of physical disabilities (Nobre et al., 2017; Britton and Lockwood, 2004).

The identification that men are more affected by leprosy in Ribeirão Preto makes it possible to understand the municipal epidemiological situation, contributing to the planning of health practices that minimise the risk of transmission in the male population, such as public campaigns and increased opening hours in services which will contribute to the reduction of bacillus circulation and disease transmission.

Regarding the results of self-identified ethnicity, some considerations should be mentioned. In Brazil, the census is the main source of information on the ethnic composition of the population; however, there are limitations to the information generated by self-identification. These limitations are mainly due to the number of terms that Brazilians use to identify skin colour variations between the two extremes (white and black), and the influence of other variables on ethnic classification, such as social position, subjective colour perception, education, sex, age of respondents and regional and cultural variations (Cardena et al., 2013). Despite these characteristics, the use of the self-identified ethnicity variable is fundamental in research.

The highest percentage of new cases was in individuals self-identified as being white, followed by individuals self-identified as being of mixed race. This variable is still little considered in the context of leprosy and in studies where it is evaluated, it is more related to the characteristics

of the study region than to the disease itself (Costa et al., 2017). In Ribeirão Preto, individuals self-identified as being white correspond to 70% of the total population, a characteristic that may explain the predominance of new cases in white people during the period analysed (PNUD, 2021).

Biologically, there is no evidence that ethnicity is an individual risk determinant for the development of leprosy; however, in Brazil these characteristics are more related to the social inequalities of the context in which this population is inserted. The populations of mixed race and black people, historically subjected to higher levels of social inequality, are more vulnerable to being affected by the disease (Nery et al., 2019; Souza et al., 2019).

Our results indicated that, individually, leprosy affects mostly white people; however, considering the results of the modelling (which will be discussed later), it appears that the populations of mixed race and black people are important determinants for the increase in leprosy cases.

Regarding education, the descriptive results and those of the modelling indicated its relationship with the increase in leprosy cases, being one of the main social determinants of the disease in Ribeirão Preto.

The majority of the notified cases had low education, corresponding to less than ten years of study. These results are complementary to the findings of the association analysis, which showed that a lack of education in men and women was associated with a relative increase in the number of cases of the disease. Education was also associated with the self-identified ethnicity variable and, according to the interactions of the variables in the model, it is clear that for people of mixed and black ethnicity, for each increase in women (mixed race) and men (black) with no schooling, a relative increase in the total number of cases can be expected.

The association between education and leprosy is described in the literature (Leano, 2019; Kerr-pontes et al., 2006), indicating that low levels of education are related to an increase in disease

transmission, as well as an increase in physical disabilities at diagnosis. Populations with little (or no) education have greater difficulty in accessing health services and a lower understanding of disease prevention actions (Grantz et al., 2018; Freitas et al., 2014).

A cohort study conducted in Brazil (Nery et al., 2019), verifying the association between the detection of leprosy and social determinants, indicated that the variables self-identified ethnicity and education are associated with an increasing risk of being affected by the disease. According to this study, reduced levels of education and a lack of education were associated with an up to two-fold increase in the incidence of leprosy, and belonging to self-identified ethnicities of black and brown was associated with an increase of up to 40% in disease risk.

Other studies have shown an association between black ethnicity and the abandonment of leprosy treatment (Andrade et al., 2019), in addition to indicating that areas with a predominance of brown people are at an increased risk of being affected by the disease (Castro et al., 2016). For historical reasons, the populations of mixed race and black people have less access to education, a lower income compared to white people and fewer opportunities to participate in formal work (Marteleto, 2013).

According to data from the latest Brazilian Demographic Census (2010), Ribeirão Preto had an illiteracy rate of 3% in the general population; however, when stratified according to self-identified ethnicity, the illiteracy rate for white people is 1.9%, while for the mixed race and black population it is 4.8% (IBGE, 2010a). These data referring to the illiteracy rate reinforce the social vulnerability faced by the mixed race and black populations.

The association found between an increase in leprosy cases and deficits in education (men and women with no schooling) and ethnic minorities (brown and black peoples), in addition to the higher percentage of cases having low schooling, provide strong evidences of the relationship between the disease and the socially vulnerable and excluded populations in the municipality.

These findings led to the reflection that even in a scenario of low endemicity, in which the main operational indicators suggest control of the endemic disease (low prevalence), leprosy has a strong relationship with social inequalities, similar to the Brazilian hyperendemic scenarios (Nery et al., 2019; de Souza et al., 2018; Monteiro et al., 2017).

An association that did not present statistical significance but that needs to be discussed is related to the dimensions of sanitary conditions and access to drinking water, which classically are two social determinants of leprosy.

Populations with poor sanitation and contaminated water are vulnerable to infection by helminths, which up-regulate the Th2 immune response (defence against helminths and extracellular bacteria) and down-regulate the Th1 immune response (defence against protozoa, viruses and intracellular bacteria), meaning that the diminished Th1 response may lead to a lesser likelihood of controlling *Mycobacterium leprae* infection (Emerson et al., 2020).

An investigation carried out in Brazil indicated that populations which use open water bodies (creek, river and/or lake) for hygiene and recreation activities are associated with an increased risk of being affected by leprosy, in addition to strengthening the hypothesis that water or wet soil can be natural reservoirs of *Mycobacterium leprae* (Kerr-Pontes et al., 2006).

In 2010, 99.39% of the Ribeirão Preto population lived in households with access to drink water and 98.27% of the population lived in households connected to the general sewage network (PNUD, 2021). The non-association of leprosy with sanitary conditions and access to drinking water can be explained by the good sanitation rates in Ribeirão Preto, highlighting the importance of public policies on basic sanitation and housing in preventing disease.

Regarding the variables of the income dimension selected for the study and included in the model, two associations were found. The increase in the proportion of residents with 1 to 2 minimum wages was associated with a relative increase in the number of leprosy cases, while for

people of mixed race, the increase in the proportion of households with 1/2 to 1 minimum wage was associated with a relative decrease in the number of cases.

Income inequalities are associated with an increased risk of being affected by leprosy. Vulnerable populations due to income (in situations of unemployment or informal jobs), have deficits in housing, inadequate food and reduced access to health services, factors which all contribute to an increase in disease transmission (Patil, 2013; Feenstra et al., 2011).

Municipalities with higher per capita income also have the highest detection rates for new leprosy cases (de Souza et al., 2020b). Characteristics such as having a formal job and having a fixed monthly income increase the likelihood of seeking health care (de Souza et al., 2019). The relationship between municipalities with higher incomes and higher detection rates for new cases is also explained by the fact that they have a better network of health services, which can expand the population's access (de Souza et al., 2020b).

The association found between an increase in the proportion of households with 1 to 2 minimum wages and an increase in the number of cases in Ribeirão Preto are indicative that actions and policies that provide an increase in income will have a direct impact on the detection of new leprosy cases.

Actions and policies based on income transfer provide a reduction in the population's condition of vulnerability, with better access to goods and services, including education, food, adequate housing and better access to health services, that is, they act on the individual and social determinants of leprosy. In the short term, these actions can promote an increase in the detection of new cases, while in the long-term, they can contribute substantially to achieving the elimination of the disease as a public health problem (Nery et al., 2019).

The association between an increase in the proportion of households with 1/2 to 1 minimum wage and a relative decrease in the total number of cases in people of mixed race, found in Ribeirão Preto, was different from most of the studies reviewed for the present study.

In Ribeirão Preto, according to the latest Demographic Census (2010), the mean household income per capita of the general population was R\$1,283.15, which is twice the Brazilian minimum wage at the time (R\$510.00). However, when verifying the values only for the mixed race population, the mean income was R\$693.38, which is practically half that of the general population (IBGE, 2010b). This income profile, similar to that of most Brazilian municipalities, shows the economic disparities faced by the mixed race and black populations.

In Brazil, Conditional Cash Transfer Programs, notably the Bolsa Família Program (BFP), and affirmative actions aimed at groups that have historically been segregated and discriminated against through social exclusion, which include brown and black people, are fundamental for reducing social inequalities and improving health conditions (Campello and Neri, 2013).

Studies evaluating the role of the BFP in reducing social inequalities and its effect on the detection of leprosy indicate that the mixed race population most benefited from the program, suggesting that the BFP is associated with a decrease in the detection of new cases of leprosy (Pescarini et al., 2020; Nery et al., 2014).

The results reported, together with the municipal panorama of income inequality faced by the mixed race population, led to the discussion of social and ethnic issues related to the involvement of leprosy. The increase in income related to the relative decrease in the number of cases in mixed race people can be explained by the high vulnerability faced by this population, in which any slight increase in income (1/2 to 1 minimum wage) can have an impact, with a relative improvement in life conditions and access to goods and services for this population, consequently decreasing the number of cases of disease.

With regard to the limitations of the study, the acquisition of information through secondary data can lead to errors that are inherent in the notification or entry of the data, with possible bias in the investigation, such as underreporting for example.

The option to use census tracts as units of analysis (homogeneous and more realistic units) and the application of generalised additive models, selecting the best distribution according to the characteristics of the data, can be a methodological option for investigations into scenarios of low disease endemicity.

5. CONCLUSION

The findings of this study showed the problem of leprosy in a municipality of low endemicity, highlighting evidence of a hidden endemic and the association of the disease with social inequalities. The high proportions of G2D among new cases and social inequalities identified are important characteristics of the disease, indicating failures in the capacity of health services to carry out the early diagnosis of cases and confirming the premise that leprosy is associated with social inequalities, even in a low prevalence municipality with good socioeconomic indexes.

Accordingly, the evidence produced via this investigation can contribute to public policies and strategic actions aimed at preventing the disease and promoting health, in addition to highlighting social issues that transcend the health sector. Inter-sectoral actions to tackle the epidemiological situation, such as advancing public health and social policies for vulnerable groups, may be effective in breaking the chain of disease transmission. Investigations in regions with low leprosy endemicity are essential, since the mapping and understanding of the endemic character of the disease contribute to these spaces not being neglected and to continuing to advance towards the goal of eliminating the disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Epidemiological Surveillance Division of the Municipal Health Department of the city of Ribeirão Preto for making the data available.

FUNDING INFORMATION

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

This work was carried out with support from National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) - Brazil (process number 304483/2018-4).

REFERENCES

- Akaike, H., 1974. A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Trans. Automat. Contr.* 19, 716–723.
- Andrade, K.V.F. de, Nery, J.S., Pescarini, J.M., Ramond, A., Santos, C.A. de S.T., Ichihara, M.Y., Penna, M.L.F., Brickley, E.B., Rodrigues, L.C., Smeeth, L., Barreto, M.L., Pereira, S.M., Penna, G.O., 2019. Geographic and socioeconomic factors associated with leprosy treatment default: An analysis from the 100 Million Brazilian Cohort. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 13, e0007714. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007714>
- ArcGIS, 2021. How Kernel Density works [WWW Document]. Esri. URL https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/latest/tools/spatial-analyst-toolbox/how-kernel-density-works.htm#ESRI_SECTION2_010BE86F10B94294A99F5EF9BF142EB1 (accessed 1.27.21).
- Asis, I.S., Arcoverde, M.A.M., Ramos, A.C.V., Alves, L.S., Berra, T.Z., Arroyo, L.H., Queiroz, A.A.R., Santos, D.T., Belchior, A. de S., Alves, J.D., Pieri, F.M., Silva-Sobrinho, R.A., Pinto, I.C., Tavares, C.M., Yamamura, M., Frade, M.A.C., Palha, P.F., Chiaravalloti-Neto, F.,

- Arcêncio, R.A., 2018. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006407. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006407>
- Bakker, M.I., Hatta, M., Kwenang, A., Faber, W.R., van Beers, S.M., Klatser, P.R., Oskam, L., 2004. Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. *Int. J. Epidemiol.* 33, 1329–1336. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh266>
- Bakker, M.I., Hatta, M., Kwenang, A., Van Mosseveld, P., Faber, W.R., Klatser, P.R., Oskam, L., 2006. Risk factors for developing leprosy--a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr. Rev.* 77, 48–61.
- Barbosa, C.C., Bonfim, C.V. do, Brito, C.M.G. de, Ferreira, A.T., Gregório, V.R. do N., de Oliveira, A.L.S., Portugal, J.L., Medeiros, Z.M. de, 2018. Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyper-endemic situation in Northeastern Brazil. *Trop. Med. Int. Heal.* 23, 748–757. <https://doi.org/10.1111/tmi.13067>
- Barreto, J.G., Bisanzio, D., Guimarães, L.S., Spencer, J.S., Vazquez-Prokopec, G.M., Kitron, U., Salgado, C.G., 2014. Spatial Analysis Spotlighting Early Childhood Leprosy Transmission in a Hyperendemic Municipality of the Brazilian Amazon Region. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e2665. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002665>
- Britton, W.J., Lockwood, D.N.J., 2004. Leprosy. *Lancet* 363, 1209–1219.
- Campello, T., Neri, M.C., 2013. Programa Bolsa Família: uma década de inclusão e cidadania, 1st ed. Ipea, Brasília/Brazil. URL https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&id=20408 (accessed 12.20.20).
- Cardena, M.M.S.G., Ribeiro-dos-Santos, Â., Santos, S., Mansur, A.J., Pereira, A.C., Fridman, C., 2013. Assessment of the Relationship between Self-Declared Ethnicity, Mitochondrial

- Haplogroups and Genomic Ancestry in Brazilian Individuals. *PLoS ONE*. 8, e62005. doi:10.1371/journal.pone.0062005
- Castro, S.S. de, Abreu, G.B., Fernandes, L.F.R.M., Santos, J.P.P., Oliveira, V.R., 2016. Leprosy incidence, characterization of cases and correlation with household and cases variables of the Brazilian states in 2010. *An. Bras. Dermatol.* 91, 28–33. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164360>
- Chaptini, C., Marshman, G., 2015. Leprosy : a review on elimination , reducing the disease burden , and future research. *Lepr. Rev.* 86, 307–315.
- Chaves, E.C., Costa, S.V., Flores, R.L.D.R., Neves, E.O.S. das, 2017. Social deprivation index and leprosy in Pará State, Brazil, in 2013: spatial analysis. *Epidemiol. e Serv. Saúde* 26, 807–816. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000400012>
- Costa, L.A., Borba-Pinheiro, C.J., dos Reis, J.H., Reis Júnior, S.H. dos, 2017. Análise epidemiológica da hanseníase na Microrregião de Tucuruí , Amazônia brasileira , com alto percentual de incapacidade física e de casos entre jovens. *Rev. Pan-Amazônica Saúde* 8, 9–17. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232017000300002>
- Cury, M.R. de C.O., Paschoal, V.D.A., Nardi, S.M.T., Chierotti, A.P., Rodrigues Júnior, A., Chiaravalloti-Neto, F., 2012. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. *Rev. Saude Publica* 46, 110–118. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000086>.
- de Souza, C.D.F., Luna, C.F., Magalhães, M. de A.F.M., 2019. Spatial modeling of leprosy in the state of Bahia and its social determinants: a study of health inequities 94, 182–191.
- de Souza, C.D.F., Magalhães, M.A.F.M., Luna, C.F., 2020a. Leprosy and social deprivation: Definition of priority areas in an endemic state northeastern brazil. *Rev. Bras. Epidemiol.* 23. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200007>

- de Souza, C.D.F., Medronho, R. de A., Magalhães, M. de A.F.M., Luna, C.F., 2020b. Spatial modeling of leprosy in the State of Bahia, Brazil, (2001-2015) and social determinants of health. *Cienc. e Saude Coletiva* 25, 2915–2926. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020258.21522018>
- de Souza, E.A., Ferreira, A.F., Boigny, R.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., Martins-Melo, F.R., Barbosa, J.C., Ramos, A.N., 2018. Leprosy and gender in Brazil: Trends in an endemic area of the Northeast region, 2001-2014. *Rev. Saude Publica* 52, 1–12. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000335>
- Emerson, L.E., Anantharam, P., Yehuala, F.M., Bilcha, K.D., Tesfaye, A.B., Fairley, J.K., 2020. Poor wash (Water, sanitation, and hygiene) conditions are associated with leprosy in North Gondar, Ethiopia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176061>
- Feenstra, S.G., Nahar, Q., Pahan, D., Oskam, L., Richardus, J.H., 2011. Recent Food Shortage Is Associated with Leprosy Disease in Bangladesh: A Case-Control Study 5, 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001029>
- Filho, F.B., De Paula, N.A., Leite, M.N., Abi-Rached, T.L.C., Vernal, S., Da Silva, M.B., Barreto, J.G., Spencer, J.S., Frade, M.A.C., 2017. Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 112, 822–828. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170173>
- Fischer, E.A.J., Pahan, D., Chowdhury, S.K., Richardus, J.H., 2008. The spatial distribution of leprosy cases during 15 years of a leprosy control program in Bangladesh: An observational study. *BMC Infect. Dis.* 8, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-126>
- Florencio, L.D.A., 2010. Modelos gamlss. thesis. Federal University of Pernambuco - Brazil.
- Frade, M.A.C., de Paula, N.A., Gomes, C.M., Vernal, S., Bernardes Filho, F., Lugão, H.B., de

- Abreu, M.M.M., Botini, P., Duthie, M.S., Spencer, J.S., Soares, R.C.F.R., Foss, N.T., 2017. Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11, 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005375>
- Freitas, L.R.S., Duarte, E.C., Garcia, L.P., 2014. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop. Med. Int. Health* 19, 1216–1225. <https://doi.org/10.1111/tmi.12362>
- Grantz, K.H., Chabaari, W., Samuel, R.K., Gershon, B., Blum, L., Worden, L., Ackley, S., Liu, F., Lietman, T.M., Galvani, A.P., Prajna, L., Porco, T.C., 2018. Spatial distribution of leprosy in India: An ecological study. *Infect. Dis. Poverty* 7, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0402-y>
- Heidinger, M., Simonnet, E., Karippadathu, F., Puchinger, M., Pfeifer, J., Grisold, A., 2018. Analysis of social determinants of health and disability scores in leprosy-affected persons in Salem, Tamil nadu, India. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122769>
- IBGE, 2020a. Cidades e Estados - Ribeirão Preto [WWW Document]. Dep. Informática do SUS. URL <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp/ribeirao-preto.html> (accessed 12.1.20).
- IBGE, 2020b. Conheça o Brasil - População Cor ou raça [WWW Document]. URL <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html> (accessed 12.1.20).
- IBGE, 2011. Malha de Setores Censitários 2010 [WWW Document]. URL https://downloads.ibge.gov.br/downloads_geociencias.htm (accessed 2.14.18).
- IBGE, 2010a. Taxa de analfabetismo - São Paulo [WWW Document]. Dep. Informática do SUS. URL <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/censo/cnv/alfsp.def> (accessed 12.1.20).

- IBGE, 2010b. Renda média domiciliar per capita - São Paulo [WWW Document]. Dep. Informática do SUS. URL <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/censo/cnv/rendasp.def> (accessed 12.1.20).
- Kerr-pontes, L.R.S., Barreto, L., Evangelista, C.M.N., Rodrigues, L.C., 2006. Socioeconomic , environmental , and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil : results of a case – control study 994–1000. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl072>
- Kerr-Pontes, L.R.S., Montenegro, A.C.D., Barreto, M.L., Werneck, G.L., Feldmeier, H., 2004. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: An ecological study. *Int. J. Epidemiol.* 33, 262–269. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh002>
- Kleinbaum, D.G., Kupper, L.L., Morgenstern, H., 1982. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*, 1st ed. John Wiley & Sons.
- Leano, H., 2019. Socioeconomic factors related to leprosy : an integrative literature review 72, 1405–1415.
- Marciano, L.H.S.C., Belone, A. de F.F., Rosa, P.S., Coelho, N.M.B., Ghidella, C.C., Miranda, W.C., Nardi, S.M.T., Miranda, W.C., Barrozo, L.V., Lastória, J.C., 2018. Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. *Cad. Saude Publica* 34, e00197216. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00197216>
- Marteleteo, L.J., 2013. Educational Inequality by Race in Brazil, 1982–2007: Structural Changes and Shifts in Racial Classification. *Demography* 49, 337–358. <https://doi.org/10.1007/s13524-011-0084-6>. Educational
- Ministério da Saúde, B., 2020a. Acompanhamento dos dados de Hanseníase - BRASIL [WWW Document]. Dep. Informática do SUS. URL <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def> (accessed 12.1.20).
- Ministério da Saúde, B., 2020b. Acompanhamento dos dados de Hanseníase - São Paulo [WWW

Document]. Dep. Informática do SUS. URL

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswsp.def> (accessed 12.1.20).

Ministério da Saúde, B., 2016. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, 1st ed. Ministério da Saúde, Brasília.

Mitjà, O., Marks, M., Bertran, L., Kollie, K., Argaw, D., Fahal, A.H., Fitzpatrick, C., Fuller, L.C., Garcia Izquierdo, B., Hay, R., Ishii, N., Johnson, C., Lazarus, J. V, Meka, A., Murdoch, M., Ohene, S.-A., Small, P., Steer, A., Tabah, E.N., Tiendrebeogo, A., Waller, L., Yotsu, R., Walker, S.L., Asiedu, K., 2017. Integrated Control and Management of Neglected Tropical Skin Diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11, 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005136>

Monteiro, L.D., Mota, R.M.S., Martins-Melo, F.R., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2017. Determinantes sociais da hanseníase em um estado hiperendêmico da região Norte do Brasil. *Rev. Saude Publica* 51, 1–11.

Nery, J.S., Pereira, S.M., Rasella, D., Penna, M.L.F., Aquino, R., Rodrigues, L.C., Barreto, M.L., Penna, G.O.F., 2014. Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e3357. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003357>

Nery, J.S., Ramond, A., Pescarini, J.M., Alves, A., Strina, A., Ichihara, M.Y., Fernandes Penna, M.L., Smeeth, L., Rodrigues, L.C., Barreto, M.L., Brickley, E.B., Penna, G.O., 2019. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. *Lancet Glob. Heal.* 7, e1226–e1236. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30260-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30260-8)

Nicchio, M.V.C., Araujo, S., Martins, L.C., Pinheiro, A. V., Pereira, D.C., Borges, A., Antunes, D.E., Barreto, J.G., Goulart, I.M.B., 2016. Spatial and temporal epidemiology of *Mycobacterium leprae* infection among leprosy patients and household contacts of an

- endemic region in Southeast Brazil. *Acta Trop.* 163, 38–45.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.07.019>
- Nobre, M.L., Illarramendi, X., Dupnik, K.M., Hacker, M. de A., Nery, J.A. da C., Jerônimo, S.M.B., Sarno, E.N., 2017. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11, 1–14.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005364>
- Oliveira, J.S. de S., Reis, A.L.M. dos, Margalho, L.P., Lopes, G.L., Silva, A.R. da, Moraes, N.S. de, Xavier, M.B., 2019. Leprosy in elderly people and the profile of a retrospective cohort in an endemic region of the Brazilian Amazon. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 13, e0007709.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007709>
- Patil, R.R., 2013. Determinants of Leprosy with Special Focus on Children: A Socio-Epidemiologic Perspective. *Am. J. Dermatology Venereol.* 2, 5–9.
<https://doi.org/10.5923/j.ajdv.20130202.01>
- Pescarini, J.M., Williamson, E., Ichihara, M.Y., Fiaccone, R.L., Forastiere, L., Ramond, A., Nery, J.S., Penna, M.L.F., Strina, A., Reis, S., Smeeth, L., Rodrigues, L.C., Brickley, E.B., Penna, G.O., Barreto, M.L., 2020. Conditional Cash Transfer Program and Leprosy Incidence: Analysis of 12 . 9 Million Families From the 100 Million Brazilian Cohort 00, 1–12.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwaa127>
- PNUD, 2021. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil [WWW Document]. Programa das Nações Unidas para o Desenvolv. URL <http://www.atlasbrasil.org.br/consulta/planilha> (accessed 05.2.21).
- Ramos, A.C.V., Gomes, D., Santos Neto, M., Berra, T.Z., de Assis, I.S., Yamamura, M., Crispim, J. de A., Martoreli Júnior, J.F., Bruce, A.T.I., dos Santos, F.L., Souza, L.L.L., Alves, Y.M., de Andrade, H.L.P., Arcoverde, M.A.M., Pieri, F.M., Arcêncio, R.A., 2020a. Trends and

- forecasts of leprosy for a hyperendemic city from Brazil's northeast: Evidence from an eleven-year time-series analysis. *PLoS One* 15, 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237165>
- Ramos, A.C.V., Neto, M.S., Arroyo, L.H., Yamamura, M., Assis, I.S., Alves, J.D., Arcoverde, M.A.M., Alves, L.S., Berra, T.Z., Martoreli Júnior, J.F., Pieri, F.M., Arcêncio, R.A., 2020b. Magnitude of social determinants in high risk areas of leprosy in a hyperendemic city of northeastern Brazil: An ecological study. *Lepr. Rev.* 91, 41–55.
- Raposo, M.T., Reis, M.C., Caminha, A.V.d.Q., Heukelbach, J., Parker, L.A., Pastor-Valero, M., Nemes, M.I.B., 2018. Grade 2 disabilities in leprosy patients from Brazil: Need for follow-up after completion of multidrug therapy. *PLoS Negl Trop Dis.* 12, e0006645. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006645>
- Ribeiro, G. de C., Barreto, J.G., Bueno, I. de C., Vasconcelos, B.F., Lana, F.C.F., 2019. Prevalence and spatial distribution of *Mycobacterium leprae* infection in a medium endemicity municipality. *Rev. da Rede Enferm. do Nord.* 20, e39497. <https://doi.org/10.15253/2175-6783.20192039497>
- Ribeiro, M.D.A., Silva, J.C.A., Oliveira, S.B., 2018. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. *Rev. Panam. Salud Pública* 42, 1–7. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2018.42>
- Sampaio, P.B., Bertolde, A.I., Maciel, E.L.N., Zandonade, E., 2013. Correlation between the spatial distribution of leprosy and socioeconomic indicators in the city of Vitória, State of ES, Brazil. *Lepr. Rev.* 84, 256–265.
- SINAN, 2020. Indicadores de morbidade - hanseníase [WWW Document]. Sala Apoio à Gestão Estratégica Ministério da saúde. URL <https://sage.saude.gov.br/> (accessed 12.1.20).
- Solar, O., Irwin, A., 2010. A Conceptual Framework for Action on the Social Determinants of Health, Social Determinants of Health Discussion Paper 2. Geneva.

- Souza, E.A. de, Ferreira, A.F., Pinto, M.S.A.P., Heukelbach, J., Oliveira, H.X., Barbosa, J.C., Ramos Jr., A.N., 2019. Desempenho da vigilância de contatos de casos de hanseníase: uma análise espaço-temporal no Estado da Bahia, Região Nordeste do Brasil. *Cad. Saude Publica* 35, 1–16. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00209518>
- Stasinopoulos, D.M., Rigby, R.A., 2007. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *J. Stat. Softw.* 23, 1–46. <https://doi.org/10.18637/jss.v023.i07>
- Stasinopoulos, M., Rigby, B., Akantziliotou, C., 2008. Instructions on how to use the gamlss package in R [WWW Document]. CRAN. URL <http://www.gamlss.com/wp-content/uploads/2013/01/gamlss-manual.pdf> (accessed 12.1.20).
- Szklo, M., Nieto, J., 2006. *Epidemiology: Beyond the Basics*, 2 ed. ed. Jones and Bartlet Publishers.
- WHO, 2020a. Weekly epidemiological record: Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. Geneva.
- WHO, 2020b. Leprosy elimination [WWW Document]. World Heal. Organ. URL <https://www.who.int/lep/strategy/faqs/en/> (accessed 12.1.20).

O estudo, ao qual composto pelos três artigos publicados e apresentados nesta tese avançam no conhecimento acerca da hanseníase e seus principais determinantes no município de Imperatriz/MA e Ribeirão Preto/SP, e indiretamente no Brasil. A opção pela escolha de dois cenários teve como objetivo avaliar a hanseníase considerando seus principais determinantes em distintos contextos, proposta até então incipiente na literatura. Outro aspecto, a presente pesquisa está de acordo com as recomendações da OMS no que diz respeito ao incentivo de investigações em hanseníase a nível subnacional (estados, províncias, e no caso do presente estudo, municípios), uma vez que investigações a nível nacional podem não refletir a real magnitude da endemia.

Imperatriz e Ribeirão Preto, localizados respectivamente nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil, apresentam grandes diferenças no perfil sociodemográfico, de ocupação do território, rede de serviços de saúde e, especialmente, na epidemiologia da hanseníase, sendo o primeiro município classificado como “hiperendêmico”, enquanto o segundo é de “baixa endemicidade”, contudo, apresentam similaridades no perfil da doença e principais determinantes sociais.

A análise do perfil epidemiológico permitiu identificar que em ambos os cenários os homens são mais acometidos pela doença, e que a maioria dos casos notificados durante o período de investigação foram multibacilares, além da presença de altas proporções de casos com graus de incapacidade física no momento do diagnóstico, trazendo indícios de subnotificação de casos da doença. Duas outras evidências devem ser destacadas, a tendência crescente na detecção de casos de mulheres com 60 anos ou mais no município de Imperatriz, e a possibilidade de “endemia oculta” no cenário de Ribeirão Preto.

Pessoas sem escolaridade e níveis reduzidos de renda foram associados a doença em ambos os cenários, o alto número de moradores foi um determinante social em Imperatriz, ao passo que pessoas cuja raça/etnia era preta e parda foram associadas ao maior risco da doença em Ribeirão Preto. Esses resultados reforçam que quadros de vulnerabilidade são um dos principais responsáveis pela manutenção do quadro de endemicidade da hanseníase nesses cenários, e consequentemente, no Brasil.

O estudo permitiu evidenciar a relação dos determinantes sociais ao risco de hanseníase, proporcionando reflexões sobre os investimentos necessários para o enfrentamento dessa problemática, o qual deve transcender o setor saúde, buscando-se medidas mais abrangentes para redução da pobreza, distribuição de renda, melhoria da escolaridade e condições de moradia. Os determinantes sociais identificados neste estudo explicam parte do risco de casos de hanseníase,

todavia, há outros que não foram captados, o que sugere a necessidade de estudos futuros e abordagens complementares.

O estudo se utilizou de duas abordagens analíticas para confirmar a relação dos determinantes sociais as áreas de risco de hanseníase, considerando as especificidades de cada cenário. Em Imperatriz, devido a maior quantidade de casos, a aplicação da estatística de varredura permitiu identificar as áreas de risco, além de testar, por meio de um modelo de regressão logístico, a associação entre esses fenômenos. Em Ribeirão Preto, devido a menor quantidade de casos e excesso de setores censitários com zero eventos (inflado de zero), mostrou-se adequado a utilização de modelos aditivos generalizados, que identificou a associação da hanseníase com os determinantes sociais.

Esta pesquisa avança no conhecimento ao apresentar a realidade epidemiológica da hanseníase em dois cenários, havendo poucos estudos com esse objeto, e inova ao trazer diferentes abordagens que melhor se adequaram aos cenários investigados. Ao trazer os principais determinantes sociais da hanseníase, o estudo pode contribuir para a orientação de políticas públicas e para organização e fortalecimento dos serviços de saúde nos dois municípios.

REFERÊNCIAS

ALVES, E.D., FERREIRA, T. L., FERREIRA, I.N. Hanseníase avanços e desafios. Universidade de Brasília: NESPROM, 492p. 2014.

ALENCAR, C.H. et al. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. **Tropical Medicine & International Health**, v. 17, n. 4, p. 518-525, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3156.2011.02945.x>

ALBUQUERQUE, A. et al. Epidemiological, temporal and spatial dynamics of leprosy in a municipality in northeastern Brazil (2008-2017): an ecological study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111909/>

AMARAL, E. P.; LANA, F. C. F. Análise espacial da Hanseníase na microrregião de Almenara, MG, Brasil. **Rev. bras. Enferm**, v. 61, n. spec, p. 701-707, 2008.

ANDRADE, F.R. **Ocorrência da dengue em Santana de Parnaíba e relação com medidas de controle**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso [Especialização em Saúde Pública] – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.

ANSELIN, L. **The Moran scatterplot as an ESDA to assess local instability in spatial association**. In: FISCHER, M.; SCHOLTEN, H. J.; UNWIN, D. (Ed). *Spatial Analytical Perspectives on GIS*. London: Taylor & Francis, p. 111-125, 1996.

ANTUNES, J.L.; CARDOSO, M.R. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 565-576, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/zzG7bfRbP7xSmqgWX7FfGZL/?format=pdf&lang=pt>

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

BAILEY, T. C.; GATRELL, A. C. **Interactive spatial data analysis Longman Higher Education**. Harlow, 1995.

BARBOSA, C.C et al. Spatial analysis of epidemiological and quality indicators of health services for leprosy in hyperendemic areas in Northeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33263699/>

BARBOSA, C. C. et al. Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyperendemic situation in Northeastern Brazil. **Trop Med Int Heal**. v. 23, n. 7, p. 748-57, 2018.

BARRETO, M.L. Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global. **Ciência & Saúde coletiva**, v. 22, p. 2097-2108, 2017.

BARRETO, J.G. et al. Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573912/>

BARRETO, J.G. et al. Spatial Analysis Spotlighting Early Childhood Leprosy Transmission in a Hyperendemic Municipality of the Brazilian Amazon Region. **PLoS Negl Trop Dis**, v.8, n.2, e2665, 2014. Disponível em: doi:10.1371/journal.pntd.0002665

BAVIA, M.E. et al. Estatística espacial de varredura na detecção de áreas de risco para a cisticercose bovina no estado da Bahia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.64, n.5, p.1200-1208, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010209352012000500018&lng=en&nrm=iso>.

BOOKER, M.J.; SHAW, A.R.G.; PURDY, S. Why do patients with ‘primary care sensitive’ problems access ambulance services? A systematic mapping review of the literature. **BMJ open**, v. 5, n. 5, e007726, 2015.

BORDE, E.; HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ, M.; PORTO, M. F. S. Uma análise crítica da abordagem dos Determinantes Sociais da Saúde a partir da medicina social e saúde coletiva latino-americana. **Saúde em Debate**, v. 39, p. 841-854, 2015.

BLOK, D.J.; DE VLAS, S.J.; RICHARDUS, J.H. Global elimination of leprosy by 2020: are we on track?. **Parasites & vectors**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-015-1143-4>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Eliminação. **NOTA TÉCNICA Nº 16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS**. Brasília, 2021a. Disponível em: https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2021/07/SEI_MS-0020845770-Nota-Te%CC%81cnica-16.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Estigma e discriminação na Hanseníase**. 2021b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/hansenise/estigma-e-discriminacao-na-hansenise>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Hanseníase 2021**. Brasília, 2021c, n esp, 59p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2021/fevereiro/12/boletim-hansenise--25-01.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Indicadores e Dados Básicos de Hanseníase nos Municípios Brasileiros**. 2021d. Disponível em: <http://indicadoreshansenise.aids.gov.br/>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia Nacional para o enfrentamento da Hanseníase 2019 – 2022**. 2020a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/estrategia-nacional-para-enfrentamento-da-hansenise-2019-2022>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde (Volume único)**. Brasília, 2019a, 727p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf

BRASIL. **DECRETO Nº 9.795, DE 17 DE MAIO DE 2019**. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções de confiança, transforma funções de confiança e substitui cargos em comissão do Grupo-Direção e Assessoramento Superiores - DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo - FCPE. Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças de Eliminação. **Informe Técnico e Operacional “V Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose”**. Brasília, 2017, 17p. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/22/Informe-Tecnico-e-Operacional.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. Brasília, 2016. 58p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases - Plano de ação 2011 – 2015**. 2013, 104p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_hanseniaese.pdf

BRASIL. **DECRETO Nº 7.530, DE 21 DE JULHO DE 2011** (Revogado pelo Decreto nº 7.797, de 30/8/2012) Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saúde Pública**, v.44, n.1, p.200-2002, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/SGgpSRmvyByDF3bKphbd3Tx/?format=pdf&lang=pt>

BRASIL. **DECRETO Nº 12.135 DE 18 DE DEZEMBRO DE 2009**. **Institui o último domingo de janeiro como o Dia Nacional de Combate e Prevenção da Hanseníase**. 2009. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2009/lei/L12135.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Prevenção de Incapacidades – Série A. Normas e Manuais Técnicos**. Brasília, 2008. 80p

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública / Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde**. Brasília, DF, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase. **Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal 2006-2010**. 2006. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hanseniase_plano.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da hanseníase**. Brasília, 2002, 89p. Disponível: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniase.pdf

BUSS, P.M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: revista de saúde coletiva**, v. 17, p. 77-93, 2007.

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

CÂMARA, G.; CARVALHO, M. S.; CRUZ, O. G.; CORREA, V. **Análise espacial de áreas**. In: DRUCK, S.; CARVALHO, M. S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A. V. M. (Org.). **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília: EMBRAPA, 2004. cap. 5.

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

CASTRO, J. M. **Análise distributiva de custo-efetividade da política de combate à hanseníase no Brasil entre os anos de 2006 e 2015: proposta de um modelo de avaliação de equidade em política pública**. 2019. 162 p. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em administração de Organizações) - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

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

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

CLAPTON, J.; RUTTER, D.; SHARIF, N. SCIE Systematic mapping guidance: Social Care Institute for Excellence. 2009.

COMISSÃO NACIONAL SOBRE DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE (CNDSS). **As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008.

CURY, M. R. C. O. et al. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 110-118, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000086>

DAHLGREN, G.; WHITEHEAD, M. **Policies and strategies to promote social equity in health**. Stockholm: Institute for future studies, 1991.

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**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288290/>

de ALMEIDA FALBO, R. Mapeamento sistemático. Retrieved October, v.7, 2018.

de BARROS, B. et al. An assessment of the reported impact of the COVID-19 pandemic on leprosy services using an online survey of practitioners in leprosy referral centres. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195135/>

de SOUSA, D.B. et al. Hot spots of leprosy in the endemic area of São Luís Maranhão State, Northeastern Brazil. **Journal of Infection and public health**. v. 13, n. 2, p.228-234. 2020.

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

DUARTE-CUNHA, M.; CUNHA, G. M.; 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.

DRUCK, S. et al. **Análise Espacial de Dados Geográficos**. Brasília, EMBRAPA, 2004 (ISBN: 85-7383-260-6). Disponível em: <http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/index.html>

EICHELMANN, K. et al. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. **Actas Dermo-Sifilográficas**, v. 104, p. 554-563, 2013.

EIDT L.M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**. v.13, n. 2, p-76-88. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/nXWpzPJ5pfHMDmKZBqkSZMx/?format=pdf&lang=pt>.

EHLERS, R. S. Análise de séries temporais. **Laboratório de Estatística e Geoinformação. Universidade Federal do Paraná**, v. 1, p. 1-118, 2007. Disponível em: <http://www.each.usp.br/rvicente/AnaliseDeSeriesTemporais.pdf>

FABBRI, S. et al. **Improvements in the StArt tool to better support the systematic review process**. In: Proceedings of the 20th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering. ACM, 2016. p. 21.

FERRAUDO, A. S. **Técnicas de análise multivariada – uma introdução. Apostila de Treinamento**. Universidade Estadual Paulista (UNESP). 76 p, 2012.

FERREIRA, A.F. et al. Leprosy in the North and Northeast regions of Brazil: an integrated spatiotemporal approach. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 2, p. 193-208, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713982/>

FERREIRA, F. R.; NASCIMENTO, L. F. C. Spatial approach of leprosy in the State of São Paulo, 2009-2012. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 94, n. 1, p. 37-41, 2019.

FIGUEIREDO FILHO, D.B. et al Análise de componentes principais para construção de indicadores sociais. **Rev. Bras. Biom**, v.31, n.1, p.61-78, 2013. Disponível em: <http://jaguar.fcav.unesp.br/RME/fasciculos/v31/v31_n1/A5_Dalson_Ranulfo.pdf>.

FILBY, A.; MCCONVILLE, F.; PORTELA, A. What prevents quality midwifery care? A systematic mapping of barriers in low and middle income countries from the provider perspective. **PLoS One**, v. 11, n. 5, e0153391, 2016.

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, B.H.B.M; CORTELA, D.D.C.B.; FERREIRA, S.M.B Trend of leprosy in individuals under the age of 15 in Mato Grosso (Brazil), 2001-2013. **Revista de saúde pública**, v. 51, n.28, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423139/>

FUJISHIMA, M.A; LEMOS, L.X.O; MATOS, H.J. Distribuição espacial da hanseníase em menores de 15 anos de idade, no município de Belém, estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, e202000229, 2020. Disponível em: <http://revista.iec.gov.br/submit/index.php/rpas/article/view/799>

FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). **Perfil Municipal**. 2016. Disponível em: <http://www.imp.seade.gov.br/frontend/#/perfil>.

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

GELBER, R. H. Hanseníase. In: KASPER, D. L.; FAUCI, A. S. **Doenças Infecciosas de Harrison**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. p. 556-563.

GORDON, A. S. et al. Incidência de hanseníase em menores de 15 anos acompanhados no município de Imperatriz, Maranhão, Entre 2004 e 2010. **Arq Ciênc Saúde UNIPAR**. v. 21, n.1, p.19–24. 2017

GRANT, M.J., BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Information & Libraries Journal**, v. 26, n. 2, p. 91–108, 2009.

GRANTZ, K. H. et al. Spatial distribution of leprosy in India: an ecological study. **Infectious diseases of poverty**, v. 7, n. 1, p. 20, 2018.

GROSSI ARAÚJO, M. Leprosy in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 373–382, 2003.

HAIR, J. F. et al. **Análise Multivariada de Dados**. 6ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HARLING, A.N.; MARCIA, C.; CASTRO, A. spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. **Guy Health & Place**. v.25, p. 56–67, 2014.

HAN, J. et al. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. **Int J Health Geogr. BioMed Central**, v. 15, n. 7, p. 1-11, 2016.

HINO, P. et al. Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). **Ciênc. saúde coletiva**, v. 16, n. 1, p. 1289-94, 2011.

HOFFMANN, R. **Análise de regressão: uma introdução à econometria** [recurso eletrônico]/ Rodolfo Hoffmann – Piracicaba: ESALQ/USP, 2015. 393p.

IMBIRIBA, E. N. B. et al. Desigualdade social, crescimento urbano e hanseníase em Manaus: abordagem espacial. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 656-665, fev. 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **IBGE cidades Panorama de Imperatriz/MA**. 2010a. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/imperatriz/panorama>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **IBGE cidades Panorama de Ribeirão Preto/SP**. 2010b. Disponível: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/ribeirao-preto/panorama>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Informações Completas Censo 2010**. IBGE, 2016. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=354340&search=sao-paulo|ribeirao-preto|infograficos:-informacoes-completas>.

JAMES, K.L.; RANDALL, N.P.; HADDAWAY, N.R. A methodology for systematic mapping in environmental sciences. **Environmental Evidence**, v. 5, n. 1, p. 7, 2016.

KERR-PONTES, L. R. S. et al. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. **International Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 2, p. 262-269, 2004.

KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Stat Med**, v.14, n.8, p.799-810, 1995.

LANA, F.C.F. et. al., Desenvolvimento de incapacidades físicas decorrentes da hanseníase no vale do jequitinhonha, MG, **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 6, n. 16, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/wjFMYyTBrjKXbbHvSZLMh3b/?format=pdf&lang=pt>

LANGØIEN, L.J. et al. Systematic mapping review of the factors influencing physical activity and sedentary behaviour in ethnic minority groups in Europe: a DEDIPAC study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 99, 2017.

LAPA, T. M. et al. Vigilância da hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, p.1153-1162, set./out. 2001.

LATORRE, M.R.; CARDOSO, M.R. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, p. 145-152, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/KM9MndgpCGSnjSNDddSydCG/?format=pdf&lang=pt>

LOPES, F.C et al. Spatial-temporal analysis of leprosy in a priority Brazilian northeast municipality for disease control. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/zRBPznm96F89bNYbvb7q6Qf/abstract/?lang=en>

LUCENA, S.E.F.; MORAES, R. M. Detecção de agrupamentos espaço-temporais para identificação de áreas de risco de homicídios por arma branca em João Pessoa, PB. **Bol. Ciênc. Geod**, v.18, n. 4, p. 605-623, 2012

MARCIANO, L.H.S. et al. Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. **Cadernos de saúde publica**, v. 34, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133668/>

MAGALHÃES, M. C. C.; ROJAS, L. I. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 16, n. 2, p. 75 – 84, 2007.

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, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.12362015>.

MARQUES, E.; SCALON, C.; OLIVEIRA, M. A. Comparando estruturas sociais no Rio de Janeiro e em São Paulo, DADOS - **Revista de Ciências Sociais**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 1, p. 215-238, 2008.

MATOS, A. M. F. et al. Assessing epidemiology of leprosy and socio-economic distribution of cases. **Epidemiology & Infection**, v. 146, n. 14, p. 1750-1755, 2018.

MENCARONI, D. A. et al. Análise espacial da endemia hansênica na área urbana do município de Femandópolis/SP. **Hansen. Int.**, Bauru, n. 29, v. 11, p. 12-20, jul. 2004.

MEDRONHO, R.A.; et al. **Epidemiologia**. 2ª ed. São Paulo, Atheneu, 2009.

MENDES, K.S; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto-enferm.** Florianópolis, v.17, n.4, p.758-764,2008. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en&nrm=iso.

MENEZES, G. R. O. et al. Modelos de regressão aleatória na avaliação da produção de leite em cabras da raça Saanen. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Brasília, v. 40, n.7, p. 1526-1532, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-35982011000700018&lng=en&nrm=iso>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **26/01- Dia Nacional de Combate e Prevenção da Hanseníase e Dia Mundial Contra a Hanseníase**. Brasília. 2021. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/26-01-dia-nacional-de-combate-e-prevencao-da-hansenias-e-dia-mundial-contra-a-hansenias/>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Plataforma integrada de vigilância em saúde – Estados e Cidades**. 2018. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/cidades/>

MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada**. Belo Horizonte: UFMG, 2007. 297 p.

MITJÀ, O et al. Integrated Control and Management of Neglected Tropical Skin Diseases. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2017.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MOLYNEUX, D. H. The London Declaration on Neglected Tropical Diseases: 5 years on. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 110, p. 623-5, 2016.

MONTEIRO, L.D. et al. Hansen's disease in children under 15 years old in the state of Tocantins, Brazil, 2001-2012: epidemiological patterns and temporal trends. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460663/>

MONTEIRO, L.D. et al. Determinantes sociais da hanseníase em um estado hiperendêmico da região Norte do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p.70, 2017.

MONTEIRO, L.D. et al. Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, p. 971-980, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/QVtyttHVZPdXzzBXp6dN5hQ/?format=pdf&lang=pt>

MONTENEGRO, A.; WERNECK, G.; KERR-PONTES, L. R. S.; FELDMEIER, H. Spatial analysis of the distribution of leprosy in the state of ceara northeast brazil. **mem inst oswaldo cruz**, v.99, p.683-686, 2004.

MOREL, C.M. Inovação em saúde e doenças negligenciadas, **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 8, p. 1522-1523, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/N5dLqy8pVh7ZwGcJFZLP8KQ/?format=pdf&lang=en>

MORGENSTERN, H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. **Annual review of Public Health**, n. 16, p. 61-81, 1995.

MOURA, M. L. N. et al. Active Surveillance of Hansen's Disease (Leprosy): Importance for Case Finding among Extra-domiciliary Contacts. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 3, e. 2093, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002093>

MUNAYCO, C.V. et al. Determinantes sociais e desigualdades na incidência da tuberculose na América Latina e no Caribe. **Rev Panam Salud Publica**, v.38, n.3, p.177–85, 2015. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/10071/v38n2a03-por.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.

NERY, J.S. et al. Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. **PLoS Negl Trop Dis**, v.8, n.11, e3357, 2014. doi:10.1371/journal.pntd.0003357

NICCHIO, M.V.C. et al. Spatial and temporal epidemiology of Mycobacterium leprae infection among leprosy patients and household contacts of an endemic region in Southeast Brazil. **Acta Trop**, v.163, p.38-45, 2016. doi:10.1016/j.actatropica.2016.07.019

OLIVEIRA, U.; BRESCOVIT, A.D.; SANTOS, A.J. Delimiting Areas of Endemism through Kernel Interpolation. **PLoS One**. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116673>

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Objetivos de Desenvolvimento Sustentável até 2030**. Nova Iorque, 2015. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/conheca-os-novos-17-objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel-da-onu/>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 – “Rumo à zero hanseníase”**. 2021, 30p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228509>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia Global de Hanseníase 2016–2020 – “Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase”**. 2016, 36p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225201-pt.pdf?sequence=17>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. **Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (Período do Plano: 2011-2015)**. 2010a, 48p. Disponível em: https://www.paho.org/bra/dmdocuments/LIVRO_GLP_SEA_GLP_2009-3_versaoWEB.pdf

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. **Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (Período do Plano: 2011-2015) Diretrizes Operacionais (Atualizadas)**. 2010b, 86p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_global_aprimorada_reducao_hanseniase.p

df

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia global para aliviar a carga da hanseníase e manter as atividades de controle da hanseníase (Período do Plano: 2006-2010)**. 2005, 27p. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/documentos-tecnicos/informes-tecnicos/estrategia_global_para_controle_de_hanseniase.pdf

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Combater a Hanseníase, Acabar com o Estigma e Advogar pelo Bem-Estar Mental é o tema 2021 do Dia Mundial de Combate à Hanseníase**. Brasília, 22 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/22-1-2021-combater-hanseniase-acabar-com-estigma-e-advogar-pelo-bem-estar-mental-e-tema>

OPROMOLLA, P.A.; DALBEN, I.; CARDIM, M. Análise da distribuição espacial da hanseníase no Estado de São Paulo, 1991-2002. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n.4 p. 356-364, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/zwtGV4rkBj8B4DnfcHGFV4b/abstract/?lang=pt>

OSEI-KWASI, H.A. et al. Systematic mapping review of the factors influencing dietary behaviour in ethnic minority groups living in Europe: a DEDIPAC study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 85, 2016.

PAIVA, C. **Dependência espacial: Setores Censitários, Zonas OD, Distritos, Sub-Prefeituras e etc. CET/SP e PUC/SP**, 2007 Disponível em: <http://www.sinaldetransito.com.br/artigos/espacial.pdf>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

PASCHOAL, J.A.; PASCHOAL, V.D.; NARDI, S.M.; ROSA, P.S.; ISMAEL, M.G.; SICHIERI, E.P. Identification of urban leprosy clusters. **Scientific World Journal**, v. 2013, n. 219143, 2013. doi:10.1155/2013/219143

PENNA, M.L.F. et al. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 4, p. 650, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671445/>

QUEIROZ, J. W. et al. Geographic information systems and applied spatial statistics are efficient tools to study Hansen's disease (leprosy) and to determine areas of greater risk of disease. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 82, n. 2, p. 306-314, 2010.

RAMOS, A. C. V. et al. Social inequalities and their association with the leprosy burden in a Brazilian city of low endemicity: An ecological study. **Acta Tropica**, v. 218, p. 105884, 2021.

RAMOS, A. C. V. et al. Magnitude of social determinants in high risk areas of leprosy in a hyperendemic city of northeastern Brazil: An ecological study. **Leprosy Review**, v. 91, p. 41-55, 2020a.

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, p. e0237165-e0237182, 2020b.

RAMOS, A. C. V. et al. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v.11, n.2, e0005381, 2017.

RATHOD, S. et al. Management of leprosy in the context of COVID-19 pandemic: Recommendations by SIG leprosy (IADVL academy). **Indian Dermatology Online Journal**, v. 11, n. 3, p. 345, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367564/>

RENAULT, C. A.; ERNST, J. D. **Mycobacterium leprae**. In: MANDELL, G.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**.7.ed: Elsevier, 2010. p. 3165-3176.

RIBEIRO, M., D., A.; SILVA, J., C., A.; OLIVEIRA, S., B. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação, **Rev Panam Salud Publica** v. 42, e42, 2018. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2018.v42/e42>

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. **Relação das unidades de saúde**. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/rede/i16ubs.php>. Acesso em 30 de março de 2017a.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. **Locais de Atendimento para pacientes com suspeita de Hanseníase**. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/programas/i16la-hanseníase.php>. Acesso em 30 de março de 2017b.

RODRIGUES, R.N. et al. Áreas de alto risco de hanseníase no Brasil, período 2001-2015. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/5prvVvQXXpnhpj9TfjxfFn/?format=pdf&lang=pt>

RODRIGUES, R. N. et al. Hanseníase e vulnerabilidade da saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais. **REME rev. min. enferm**, v. 21, p. e-997, 2017.

RODRIGUES-JÚNIOR, A. L.; do Ó, V. T.; MOTTI, V. G. Estudo espacial e temporal da hanseníase no estado de São Paulo, 2004-2006. **Rev. Saúde Pública**, v. 42, n. 6, p. 1012-1020, 2008.

SALGADO, J.A. Desigualdade social. In: OLIVEIRA, D.A.; DUARTE, A.M.C.; VIEIRA, L.M.F. **DICIONÁRIO: trabalho, profissão e condição docente**. Belo Horizonte: UFMG/Faculdade de Educação, 2010. CDROM.

SAMPAIO, P. B. et al. Correlation between the spatial distribution of leprosy and socioeconomic indicators in the city of Vitória, State of ES, Brazil. **Lepr. Rev.**, London, v. 84, p. 256-265, out. 2013.

SAMPAIO, P. B. et al. Spatial analysis of new cases of leprosy in the State of Espírito Santo, Brazil, between 2004 and 2009. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 45, n. 3, p. 380-384, 2012.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R.M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Rev Panam Salud Publica, Washington**, v. 33,n. 4,p. 294-301, Apr. 2013.

SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, C.A.M.; NOBRE, M.R.C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.15, n.3, p.508-511, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&nrm=iso.

SIMIONATO DE ASSIS, I. et al. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. **PLoS neglected tropical diseases**, v.12, n.4, p.e0006407, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0006407&type=printable>

SILVA, C.R. et al. Epidemiological trends of leprosy in Goiás, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3723-3730, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/VtLTqxRrCJfJPbbYxtnxVxn/?lang=en>

SILVA, D. R. X. et al. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. **Rev. Panam. Salud. Publica**, Washington, v. 27, n. 4, p. 268-275, abr. 2010.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN). **Notificação Individual**. Fevereiro 2020. Disponível em <http://portalsinan.saude.gov.br/notificacoes>

SOARES, L. B. C. **Hanseníase e condições de vida no município de Ji-Paraná - Rondônia/2001-2009**. 2011. 131 p. Dissertação Mestrado (Profissional em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.

SOUZA, C.D.F; MAGALHÃES, M.A; LUNA, C.F. Leprosy and social deprivation: Definition of priority areas in an endemic state Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, e200007, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130396/>

SOUZA, C.D.F. et al. Physical disabilities due to leprosy in Alagoas State, Northeast Brazil: a temporal and spatial modeling. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, e20180540, 2019a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340360/>

SOUZA, C.D.F et al. Leprosy transmission in Bahia, 2001-2015: modeling based on Joinpoint regression and spatial scan statistics. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n.1, e2018065 2019b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970070/>

SOUZA, E.A. et al. Low performance of operational indicators for leprosy control in the state of Bahia: spatiotemporal patterns, 2001-2014. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, e200019, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159629/>

SOUZA, E.A. et al. Performance of leprosy case-contact surveillance: A space-time analysis in Bahia State, Northeast Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 35, n. 9, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508701/>

SPENCER, N.H. **Essentials of Multivariate data Analysis**. CRC PRESS: Taylor & Francis Group, 2014.186p.

VICINI, L. **Análise multivariada da teoria á prática**. 2005. 215 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.

WHITEHEAD, M. **The concepts and principles of equity and health**. Geneva: WHO, 2000. Disponível em: < http://salud.ciee.flacso.org.ar/flacso/optativas/equity_and_health.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global leprosy (Hansen disease) update, 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control/ Situation de la lèpre (maladie de Hansen) dans le monde, 2020: impact de la COVID-19 sur les activités mondiales de lutte contre la lèpre. **Weekly Epidemiological Record**, v. 96, n. 36, p. 421-444, 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345051>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Weekly epidemiological record: Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives/ Situation de la lèpre (maladie de Hansen) dans le monde, 2019: le moment est venu d'intensifier les initiatives de prévention. **Weekly Epidemiological Record**, v. 95, n. 36, p. 417-440, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9536>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world/ Situation de la lèpre dans le monde, 2018: parvenir à un monde exempt de lèpre. **Weekly Epidemiological Record**, v. 94, n. 35/36, p. 389-412, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9435-36>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy**. Geneva, 2018, 106p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world**. Geneva: WHO, 2016, 34p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225096_en.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected diseases**. Geneva: WHO Press, 2013. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77950>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A conceptual framework for action on the social determinants of health.** Geneva, 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44489/9789241500852_eng.pdf;jsessionid=A549A6436C810B2BC96726B671DB4F36?sequence=1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The final push towards elimination of leprosy: strategic plan 2000-2005** (documento OMS/CDS/CPE/CEE/2000.1). Geneva, 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66335>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Forty-fourth World Health Assembly.** 1991. Disponível em https://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_44.9_Eng.pdf

ANEXO I



Centro Colaborador da OPAS/OMS para o
Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3315.3382 - 55 16 3315.3381 - Fax: 55 16 3315.0518
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 058/2018, de 26/03/2018

Prezado Senhor,

Comunicamos que as alterações no projeto de pesquisa abaixo especificado foram analisadas e consideradas **aprovadas "ad referendum"** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em 23 de março de 2018.

Protocolo CAAE: 44637215.0.0000.5393

Projeto: MARCADORES DE DESIGUALDADE SOCIAL E SUA RELAÇÃO COM A HANSENÍASE: UMA ABORDAGEM GEO-EPIDEMIOLÓGICA

Pesquisadores: Antônio Carlos Vieira Ramos
Ricardo Alexandre Arcêncio (orientador)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio
Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP