



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E
BIOLÓGICAS
MESTRADO ACADÊMICO

PUATIE ELBRENA

ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL DA HANSENÍASE NO
MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE ENTRE OS ANOS DE 2013
A 2018

PETROLINA
2023

PUATIE ELBRENA

**ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL DA HANSENÍASE
NO MUNICÍPIO DE PETROLINA-PE ENTRE OS ANOS
DE 2013 A 2018**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina- PE, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Co-orientador: Prof. Patricia Avelo Nicola

PETROLINA

2023

E37a Elbrena, Puatie
Análise espacial e temporal da hanseníase no município de Petrolina-PE entre os anos de 2013 a 2018 / Puatie Elbrena. – Petrolina - PE, 2023.
X, 42 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina-PE, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

1. Hanseníase. 2. Hanseníase - Evolução temporal - Petrolina-PE. 3. Doenças negligenciadas. I. Título. II. Carmo, Rodrigo Feliciano do. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

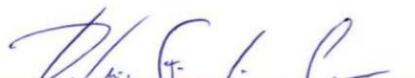
PUATIE ELBRENA

ANÁLISE ESPACIAL E TEMPORAL DA HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE
PETROLINA-PE ENTRE OS ANOS DE 2013 A 2018

Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências com ênfase na
linha de pesquisa: Saúde, Sociedade
e Ambiente, pela Universidade
Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 04 de setembro de 2023

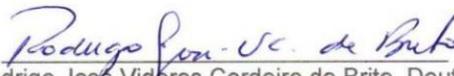
Banca Examinadora



Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Carlos Dornels Freire de Souza, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Rodrigo José Videres Cordeiro de Brito, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão do meu existir, por ter abençoado minha vida e proporcionado este momento.

A meus pais, Elimert Elbrena e Anna Marie Dorsaint por suas orações, por me incentivar e acreditar em mim.

Aos meu filho, Ken-G Elimart Abraham, obrigada pelas lições de esperança, pelo amor infinito.

Obrigada pelas contínuas palavras de estímulo que me ajudaram a trilhar mais esse percurso.

Aos meus familiares pelo incentivo e entendimento por minha ausência em momentos de encontros familiares, os quais sabemos o quanto é prazeroso para todos nós.

Aos professores do Departamento da programa pós-graduação em Ciência da saúde e biológica, por compartilharem comigo a Atenção Básica, a fim de que pudesse concluir este estudo. Obrigada por tudo.

Ao meu orientador, professor Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

As colegas do mestrado pela convivência harmoniosa, pelo apoio e companheirismo, pela compreensão e incentivo.

Ao sistema de Biliotecas da Univasf pela ajuda e orientação na confecção deste trabalho.

Aos OEA, GCUB, UNIVASF, CAPES(Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior-Brasil) pelo financiamento deste projeto. Código de financiamento 001

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica caracterizada por manifestações dermatoneurológicas e que acomete, principalmente, populações socioeconomicamente mais vulneráveis. Dados apontam que o município de Petrolina é considerado hiperendêmico para hanseníase. Portanto, este estudo objetivou investigar a distribuição espacial e evolução temporal da hanseníase no município pernambucano. Trata-se de um estudo ecológico, envolvendo todos os novos casos notificados de hanseníase registrados e residentes no município de Petrolina-PE no período de 2013 a 2018. Neste estudo, foram analisados os coeficientes de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes e o coeficiente de detecção do período (2013-2018). Foram notificados 1.458 casos de hanseníase no período estudado, com uma média anual de 243 casos e taxa de detecção de 71,96 casos/100 mil habitantes. A menor taxa de detecção foi observada no ano de 2016 com 56,56/100 mil e a maior no ano de 2014 com 90,18/100 mil, com tendência estacionária (APC -3,2; CI95% -14,6 a 9,8; p=0,5). As maiores taxas foram registradas no bairro Topázio (387,65/100 mil) e Carneiro (250,0/100 mil). Os resultados deste estudo podem fornecer subsídios para o desenho de estratégias para controle da doença nas áreas de risco identificadas.

Palavras-chave: análise espacial; doenças negligenciadas; estudo ecológico; hanseníase.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease characterized by dermatological and neurological manifestations that mainly affects socioeconomically more vulnerable populations. Data indicate that the municipality of Petrolina is considered hyper endemic for leprosy. Therefore, this study aimed to investigate the spatial distribution and temporal evolution of leprosy in the municipality of Pernambuco. This is an ecological study involving all new notified cases of leprosy registered and residing in the municipality of Petrolina-PE from 2013 to 2018. In this study the annual detection coefficients of new leprosy cases per 100,000 inhabitants and the detection coefficient for the period (2013-2018) were analyzed. A total of 1,458 cases of leprosy were reported during the study period, with an annual average of 243 cases and a detection rate of 71.96 cases/100,000 inhabitants. The lowest detection rate was observed in 2016 with 56.56/100 thousand and the highest in 2014 with 90.18/100 thousand, with a stationary trend (APC -3.2; CI95% -14.6 to 9.8; $p=0.5$). The highest rates were registered in the Topázio neighborhood (387.65/100 thousand) and Carneiro (250.0/100 thousand). The results of this study may provide subsidies for designing strategies to control the disease in identified risk areas.

Keywords: spatial analysis; neglected diseases; ecological study; leprosy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Área do estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil. 2020	17
Figura 2. Manifestações de hanseníase tuberculóide.....	17
Figura 3. Manifestações de hanseníase Dimorfa	18
Figura 4. Manifestações de hanseníase Virchowiana.....	19
Figura 5. Área do estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil. 2020.....	23
Figura 6. Evolução temporal da Hanseníase. Petrolina. Pernambuco, Brasil,2013-2018	26
Figura 7. Análise espacial exploratória da Hanseníase. Petrolina. Pernambuco,Brasil, 2013-2018	27
Figura 8. Evolução espaço-temporal dos casos de Hanseníase (2013- 2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.	28
Figura 9. Evolução espaço-temporal por taxa de detecção da Hanseníase (2013-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.	29
Figura 10. Estatística de varredura puramente espacial e espaço-temporal na identificação de áreas de risco para Hanseníase (2013-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Clusters de alto risco para a ocorrência de Hanseníase em área urbana no município de Petrolina (2013-2018), Pernambuco, Brasil.	30
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo geral.....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1. AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO	14
3.2. EPIDEMIOLOGIA.....	14
3.3. FORMAS CLÍNICAS.....	16
3.3.1. Hanseníase indeterminada (Paucibacilar)	16
3.3.2. Hanseníase tuberculóide (Paucibacilar)	17
3.3.3. Hanseníase dimorfa (Multibacilar)	18
3.3.4. Hanseníase virchowiana (Multibacilar)	18
3.4. REAÇÕES HANSÊNICAS.....	19
3.5. RESPOSTA IMUNE À HANSENÍASE	20
3.6. DIAGNÓSTICO	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1. DESENHO DO ESTUDO	23
4.2. POPULAÇÃO ALVO.....	23
4.3. VARIÁVEIS E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	23
4.4. ANÁLISE DE DADOS.....	24
4.4.1. Análise de tendência temporal	24
4.4.2. Análise espacial e identificação de áreas de risco	25
4.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	25
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSSÃO	32
7. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÃO	36
8. REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma infecção granulomatosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo intracelular, caracterizada por sinais e sintomas dermatoneurológicos, como distúrbios de sensibilidade tátil, térmica e dolorosa (SIELING et al, 1993). Essa patologia é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das vinte Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) e como outras DTNs. Sua ocorrência costuma estar relacionada às condições socioeconômicas precárias, além de haver certo estigma e discriminação sociais devido à falta de informações básicas, como a forma de transmissão, cura, tratamento, sinais e sintomas (Scollard, 2005). Sendo o homem considerado o hospedeiro natural do bacilo, apesar dos fatos invocarem animais silvestres também, naturalmente infectados (tatus e macacos). Estes últimos possuidores das formas multibacilares são considerados a principal fonte de infecção (Fonseca et al,2015).

O *M. leprae* tem formato de bastão ou ligeiramente curvo, medindo 1,5 a 8 de comprimento e 0,2 ou 0,5 de largura. É um bacilo álcool-resistente, pois o *M. leprae* tem preferência por células de Schwann, macrófagos e células da pele e endotélio. A orientação mostra que suas células levam às principais manifestações clínicas, como lesões cutâneas e neuropatia, afetando as células do sistema nervoso periférico, causando redução da sensibilidade periférica e disfunção motora e funcional (Matsuoka,2010).

No Brasil, a hanseníase ainda é considerada endêmica e um problema de saúde pública, com taxa de prevalência bastante elevada (OMS, 2010). Em 2006, o Ministério da Saúde lançou um plano nacional para reduzir o índice de prevalência para menos de um caso por 10.000 habitantes nos estados e municípios de regiões endêmicas (Imbiriba et al., 2008). Em 2022, foram notificados 14.926 casos, representando 92,4% dos casos das Américas (Brasil,2023).

O Estado de Pernambuco ocupa a nona colocação do país e a terceira da região Nordeste em 2014 em relação ao coeficiente de detecção geral de casos por hanseníase. Isto caracteriza como sendo uma região hiperendêmica (Pernambuco, 2016; Barbosa, 2018).

O município de Petrolina, situado no sertão Pernambucano, aparece nos indicadores de detecção de hanseníase, quando comparado a outros municípios do estado. Em 2014, apresentou uma taxa de detecção geral de 56,85 para cada 100.000 habitantes na população geral e 28,18 para cada 100.000 habitantes na população menor de 15 anos, o que classifica o município como hiperendêmico para a doença (Vasconcelos, 2018, Barbosa, 2018).

Petrolina-PE é a principal cidade que compõe uma região integrada de desenvolvimento econômico (RIDE) ou seja, região com caráter de metrópole, entretanto com cidades situadas em unidades federativas diferentes. O RIDE do pólo Petrolina-PE e Juazeiro-BA é muito importante para a região Nordeste brasileira, tendo como principal fonte de renda a agricultura por meio da fruticultura com irrigação no Rio São Francisco.

O georreferenciamento dos casos de hanseníase a serem mapeados no Município de Petrolina-PE poderá contribuir com os gestores e serviços de saúde de maneira assertiva no que tange ao gerenciamento e ações pontuais para promoção, proteção, prevenção e disseminação da doença em especial na atenção primária à saúde pública do município (Ribeiro, 2014).

Dessa forma, é de grande importância a análise espacial e temporal da hanseníase no município de Petrolina-PE. Neste trabalho são explorados métodos de análise e de representação gráfica no espaço que venham a contribuir para o sistemas locais de saúde, levando em conta as carências de estrutura e recursos a esse nível.

O presente trabalho foi realizado com os objetivos de identificar os casos novos, verificar a tendência temporal e calcular a taxa de incidência de acordo com os bairros localizados na região urbana do distrito sede do município de Petrolina-PE entre os anos de 2013 a 2018.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Verificar a tendência espacial e temporal dos casos novos de hanseníase residentes no município de Petrolina-PE entres os anos de 2013 a 2018.
- Analisar a distribuição dos casos novos de hanseníase notificados e residentes no município de Petrolina entre os anos de 2013 a 2018.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a tendência temporal dos casos de hanseníase entre os anos de 2013 a 2018.
- Identificar aglomerados com o numeros de casos e a taxa de incidência de hanseníase de acordo com os bairros localizados na região urbana do distrito sede do município de Petrolina-PE.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

De acordo de Benjak (2018), o microrganismo causador da hanseníase, o *Mycobacterium leprae*, é da família Mycobacteriaceae, ordem Actinomycetales. É uma bactéria não movél, que não forma esporos, e apresenta uma forma de bacilo com comprimento de 1 a 8 milímetros (mm) e 0,3 mm de diâmetro. São bactérias gram-positivas e resistentes ao álcool. Sua membrana plasmática é revestida por parede celular de cerca de 20 nm de espessura e é composta por uma pseudo-bicamada lipídica.

A hanseníase é transmitida pelas vias respiratórias durante o contato próximo e prolongado de uma pessoa suscetível com um indivíduo acometido pela doença, virgem de tratamento, geralmente um parente próximo que não sabe que está doente (Brasil, 2017). Há relatos de transmissão vertical durante a gravidez, exigindo maior atenção para esse grupo durante o período gestacional (Mungroo, Khan, Siddiqui, 2020).

O *M. leprae* tem ciclo evolutivo muito lento de 11 a 16 dias, devido à propriedade hidrográfica do pgt1 (phenylthio- β - d-glucuronide) que representa uma barreira à propagação de elementos essenciais ao desenvolvimento de bactérias. Sua viabilidade no meio ambiente depende da temperatura e umidade. As bactérias podem sobreviver entre 09 a 36 dias e possuem um período de incubação de 2 a 7 anos em média (Brasil, 2014; Eichelman et al 2013; Azulay, et al., 2015).

3.2. EPIDEMIOLOGIA

A OMS relatou 140.594 novos casos mundiais de hanseníase no ano de 2021 em 106 países, sendo 19.826 no continente americano. A taxa de detecção aumentou em 10,2% em comparação a 2020. A Índia é classificada como um país de alta carga para a doença com 53,6% do total global. A América conta com um total de 14,1% casos notificados, desses, 92,4% foram registrados no Brasil, colocando o país em segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo (OMS, 2022).

No continente americano, a doença foi introduzida pelos colonizadores, pois não foi encontrando casos da hanseníase nos povos indígenas nativos. O tráfico de escravos parece ser outro foco de expansão da hanseníase nas colônias, porque foi encontrado focos da endemia hanseníase na Ásia e África (Eidt, 2004).

A hanseníase é uma doença que permaneceu incurável durante muito tempo, mesmo com avanços no desenvolvimento obtidos sobre o patógeno durante as décadas de estudo e trabalhos. Os resultados positivos referentes à doença começaram a surgir a partir do ano de 1940, quando a utilização dos medicamentos como a dapsona e seus derivados tiveram início (Faget et al., 1943).

Na América, a hanseníase chegou também com os colonizadores. E no Brasil, os primeiros casos de hanseníase foram registrados na cidade do Rio de Janeiro, no ano de 1600. Anos mais tarde, forma-se o primeiro “Lazareto”, local de refúgio para pessoas acometidas com a hanseníase. Estas pessoas eram denominadas como doentes de Lázaro, lazarentos ou leprosos. Foram identificados focos também na Bahia e no Pará, o que levou as autoridades da Colônia a solicitarem providências a Portugal sem, entretanto, serem atendidas.

As primeiras iniciativas do governo colonial só foram tomadas 20 anos depois, com a regulamentação do combate à doença, por ordem de D. João V. Entretanto, as ações de controle se limitaram à construção de leprosários e à assistência precária dos doentes (Penna, 1994).

Os programas de controle da doença foram implementados para a gestão de pessoas que tiveram contato com outros pacientes de alto risco, e estabelecendo os procedimentos disponíveis para o controle da doença. Foi registrado em 1980 a 2006, o último estudo de tendência no Brasil, quando identificaram um período de redução das taxas de detecção. Nesse estudo, 14 estados do Brasil foram envolvidos, incluindo assim Pernambuco (Brasil,2008a;Brasil,2008b).

O Brasil é um país endêmico como muitos outros países da América que ainda não atingiram a meta de erradicar a doença em 2021. Em 2003, o Brasil teve o segundo maior número de casos do mundo. Em 2006, o Ministério da Saúde anunciou uma redução de 24% na taxa de detecção entre 2004 e 2006 (Brasil,2007).

Em 2007, segundo dados globais coletados em áreas endêmicas como África, Ásia, Pacífico e América Latina o único local com tendência de aumento nas taxas de detecção nos últimos 20 anos foi a América, com uma taxa de 94% dos casos registrados no Brasil. Apesar dos esforços desenvolvidos no Brasil, os estudos

realizados mostram que a taxa de detecção permaneceu muito elevada nos últimos anos. Segundo a vigilância epidemiológica, as regiões Norte e Nordeste se diferenciam das demais como as de maiores taxas de incidência de hanseníase no Brasil (Brasil,2008).

No Brasil, entre 2012 e 2021 foram 19.535 novos casos diagnosticados. Foi observada uma taxa de detecção de 11,50 casos a cada 1 milhão de habitantes em 2012 e 8,14 em 2021, o que representa uma redução de 29,2%. As regiões Norte e Nordeste apresentaram incremento no período avaliado. A região Nordeste avançou do parâmetro “precário” para o “regular”, com incremento de 13,8%, o maior do período. Pernambuco está entre os estados com uma das maiores taxas de detecção, 15,995 em 2022.¹

3.3. FORMAS CLÍNICAS

A classificação de Madri de 1953 faz a divisão da doença em quatro formas clínicas de acordo com a tendência de evolução a um de seus pólos. Os extremos seriam as formas tuberculóide e virchowiana e, os grupos intermediários, indeterminado e dimorfo (Andrade, 2013). Além disso, existe a classificação operacional criada pela OMS, que leva em consideração apenas o número de lesões dermatológicas, que é a utilizada, atualmente, no Brasil para definir o tratamento. Aqueles que possuem até 05 lesões são considerados paucibacilares e os que possuem mais, são considerados multibacilares (WHO, 1988b).

3.3.1. Hanseníase indeterminada (Paucibacilar)

Essa forma clínica ocorre em pessoas com hanseníase, na fase inicial, que apresentam lesões da pele, localizadas e acrômicas, sem alteração e as bordas são mal delimitadas. Geralmente afeta crianças (Brasil, 2017).

¹ (Boletim epidemiológico,2023).

Figura 1. Área do estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil. 2020



Fonte: Brasil, 2017

3.3.2. Hanseníase tuberculóide (Paucibacilar)

Nessa forma clínica, a baciloscopia tende a ser negativa e a biópsia de pele não demonstra bacilos, não sendo determinantes para o diagnóstico. As lesões da pele se apresentam como uma placa com bordas elevadas e eritematosas e anestésicas. A sensibilidade ao longo da trajetória do nervo da área pode ser alcançada (Brasil,. 2017).

Figura 2. Manifestações de hanseníase tuberculóide.



Fonte: Brasil, 2017

3.3.3. Hanseníase dimorfa (Multibacilar)

As lesões da pele apresentam uma forma disseminada chamada foveolada durante a hanseníase dimorfa. Essa forma sempre é acompanhada de sinais clínicos, como manchas e placas vermelhas ou hipocrômicas com bordas infiltradas. A sensibilidade em regiões alteradas pode ser parcial ou completamente diminuída e pode haver redução da autonomia (Brasil, 2017).

Figura 3. Manifestações de hanseníase Dimorfa



3.3.4. Hanseníase virchowiana (Multibacilar)

É a forma mais contagiosa, as lesões da pele são caracterizadas por placas infiltradas e nodais de cor eritematosa castanha ou ferruginosa. Muitas vezes há hipoestesia ou anestesia dos pés e mãos, couro cabeludo, axilas e o meio da coluna lombar. Os nervos são espaçados simétricos. Os pacientes têm dores e câimbras (Brasil, 2017).

Figura 4. Manifestações de hanseníase Virchowiana



Fonte: Brasil, 2017

A classificação de Ridley & Jopling é a mais recomendada nos estudos imunológicos. Baseia-se no critério histopatológico e sugere a possibilidade das formas oscilarem no espectro da doença, ora para o polo de resistência (tuberculóide), ora para o polo de suscetibilidade (virchowiano). Os subtipos são TT (tuberculóide), BT (borderline tuberculóide), BB (borderline borderline), BV (borderline virchowiano) e VV (virchowiano) (Ridley e Jopling, 1966).

Também existem outras formas de classificação, como a de Madrid, que leva em consideração os aspectos clínicos, bacteriológicos, imunológicos e histológicos, dividindo as várias formas em indeterminada, tuberculóide, dimorfa e lepromatosa, sendo consideradas as formas indeterminadas e dimorfa os grupos instáveis, podendo variar a forma clínica, e as tuberculóide ou lepromatosa estáveis (International Congress Of Leprosy, 1953).

3.4. REAÇÕES HANSÊNICAS

A reação hansênica é um fenômeno que ocorre antes, após ou durante o tratamento com poliquimioterapia em pacientes PB e MB e, geralmente, resulta de uma alteração do sistema imunológico estabelecido entre o paciente e o bacilo. Também pode ser causada por gravidez e outras comorbidades. Foram descritos três tipos de reação hansênica, tipos 1, 2 e 3 (Mungroo, Khan, Siddiqui, 2020). A reação tipo 1, nomeada de reação reversa, é o tipo mais comum nos pacientes, caracteriza-se pela reativação de lesões pré-existentes ou novas lesões acompanhadas de

infiltração, formando placas de superfície lisa, brilhante e matizante. Também podem ser acompanhados por neurite e perda de sensibilidade e perda de função motora (Andrade e Nery, 2014; Brasil, 2016).

Entretanto, o tipo 2 é a manifestação clínica mais comum do eritema nodular hansênico (ENH), acometendo pacientes MB. Os sinais associados são nódulos eritematosos dolorosos cutâneos e subcutâneos, observados em todo o corpo, principalmente nos membros superiores e inferiores e no tronco. Está associada às manifestações sistêmicas como febre, mialgia e anemia (Andrade e Nery, 2014; Brasil, 2016).

No entanto, o tipo 3, chamado de lúcius, ocorre em pacientes que apresentam alta carga bacilar que não é tratada. Caracteriza-se por manchas violáceas disseminadas com úlceras superficiais, podendo até ser acompanhada de necrose. Essas lesões podem ser causadas por infartos dérmicos e cutâneos e trombose. Os sintomas sistêmicos do tipo 3 incluem febre, linfadenopatia, hepatomegalia, epistaxia (Andrade e Nery, 2014; Brasil, 2016).

As reações hansênicas que podem afetar pacientes nas etapas das manifestações clínicas agudas são imprevisíveis. Sendo resultadas da resposta imune do organismo frente à bactéria *M. Leprae*, causadora da doença e podem ter como consequência danos neuro-dermatológicos graves. Por isso, o diagnóstico e o tratamento precoce e a eficácia são imprescindíveis para prevenir e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

3.5. RESPOSTA IMUNE À HANSENÍASE

A imunidade inata atua logo após o contato com o patógeno e é inespecífica. Na hanseníase, essa primeira resposta pode ser responsável pela resistência da maioria das pessoas ao desenvolver a doença. Os macrófagos englobam partículas e microrganismos em fagossomos, os quais sofrem maturação e fusão com lisossomos para a lise dos patógenos, sendo as principais células fagocíticas. A fagocitose é favorecida por meio dos receptores do sistema complemento do tipo lectina-C como CD209 e receptor de manose.

Na imunidade contra o *M. leprae*, os macrófagos atuam processando e apresentando antígenos do bacilo, na produção de citocinas, além de promover a destruição do *M. leprae* em resposta à ativação mediada por linfócitos TCD4+.

O *M. leprae* é capaz de impedir a fusão entre fagossomos e lisossomos nos macrófagos, permitindo sua evasão dos fagossomos. Isto possibilita sua sobrevivência no interior dessa célula, protegido de mecanismos microbicidas, como anticorpos e sistema complemento (Souza, 2014). Além do papel reconhecido das células imunes inatas na patogênese da hanseníase, as células T têm grande influência na determinação do desenvolvimento da doença. O paradigma Th1 e Th2 é usado para explicar as diferenças entre os pólos da doença. O pólo Tuberculóide se correlaciona com Th1 (IL-2, IL-12, TNF- α , IFN- γ) citocinas com infecção localizada, mas vigorosa resposta imune mediada por células; enquanto no pólo Lepromatoso a resposta humoral domina, CMI fraca e a carga de bacilos é alta, estando associada a citocinas Th2 e Th3 (IL-10, TGF- β , IL-4) (Tarique, et al, 2020).

A resposta imune adaptativa inclui uma interação entre linfócitos, células dendríticas e macrófagos e outros fatores, como anticorpos, que captam bacilos livres e citocinas atravessando as membranas das células para as causas de danos intracelulares (Silva,2016). Os linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) são responsáveis por direcionar os diversos tipos de resposta imune. Eles são subdivididos de acordo com sua função e pelo tipo de resposta que desencadeiam. Após a apresentação de antígenos por uma célula apresentadora de antígenos a um linfócito virgem, este passa a ser chamado de linfócito T auxiliar tipo 0 (Th0), pois ainda não sofreu diferenciação (Braga, 2014).

3.6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase baseia-se, principalmente, na avaliação clínica, por meio de exames dermatoneurológicos que incluem testes de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil; e, quando disponíveis podem ser utilizados exames complementares (baciloscopia e biópsia de pele) para correlacionar com a clínica do paciente (Brasil, 2017). Não existe um padrão-ouro para o diagnóstico na hanseníase, que pode ser explicada pelas características do *M. leprae* de não poder ser cultivado em meios sintéticos ou em cultura celular (Alves, 2014).

A baciloscopia de esfregaço intradérmico é um exame complementar ao diagnóstico de fácil execução e de baixo custo que pode ser utilizado para a identificação dos casos PB e MB de difícil classificação clínica, para diagnóstico diferencial com outras doenças e para casos suspeitos de recidiva (Brasil, 2010).

Os exames sorológicos por reação em cadeia de Polimerase (PCR) e o exame histopatológico por meio de biópsia de pele também podem complementar o diagnóstico, mas não são utilizados na rotina dos serviços de atenção primária, porém nos centros de referência. O teste de fluxo lateral é um sistema simples e rápido de detecção de anticorpos para PGL-1 com sensibilidade de até 97,4% que pode ser um dos testes utilizados na sorologia. A PCR permite a diferenciação entre as formas MB e PB e a taxa de detecção foi de 100% e 79%, respectivamente (Mungro, Khan, Siddiqui, 2020). A biópsia de pele é utilizada, principalmente, para confirmação de casos com dificuldade diagnóstica (Lyon E Grossi, 2014).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

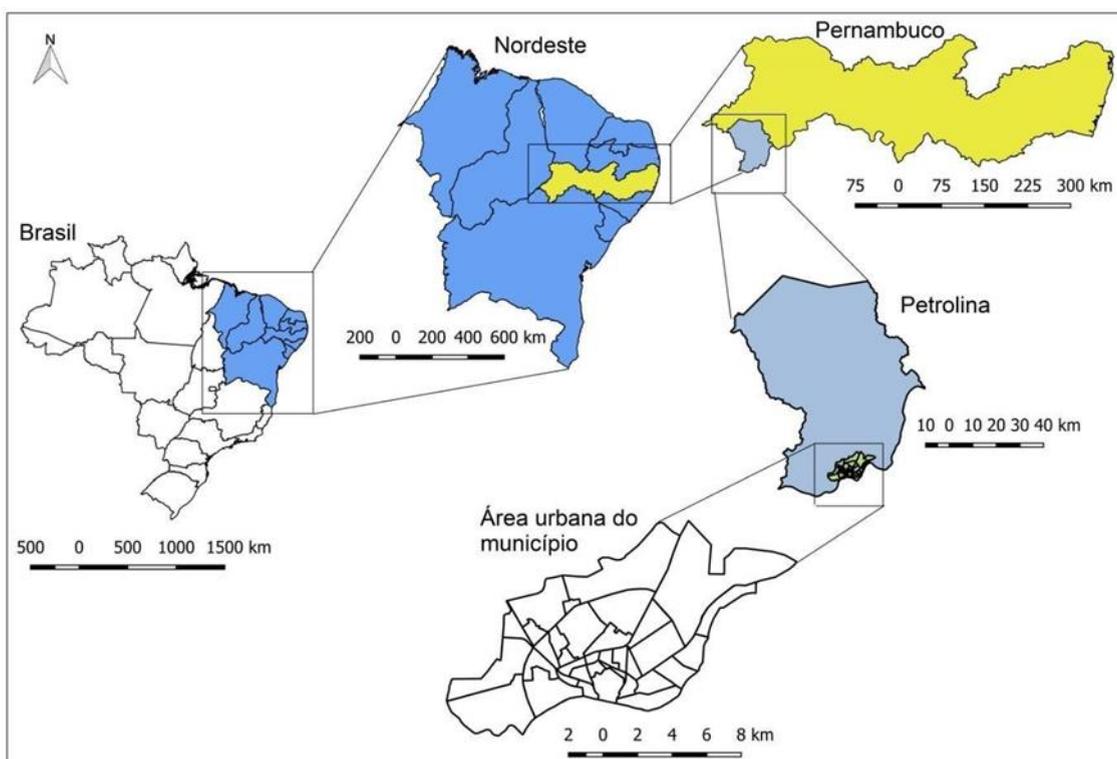
4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico, envolvendo todos os casos novos notificados de Hanseníase registrados e residentes no município de Petrolina-PE no período de 2013 a 2018.

4.2. POPULAÇÃO ALVO

O estudo foi realizado no município de Petrolina (Figura 1), Pernambuco, região Nordeste do Brasil. Possui uma população estimada de 349.145 habitantes, e uma área de 4.561,87 km². Em sua divisão administrativa, a área urbana do município possui 34 Bairros (IBGE, 2010).

Figura 5. Área do estudo. Petrolina, Pernambuco, Brasil. 2020.



4.3. VARIÁVEIS E PROCESSAMENTO DE DADOS

Neste estudo, foram analisados os coeficientes de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes e o coeficiente de detecção do período (2013- 2018). Os dados necessários para o cálculo dos indicadores foram extraídos

do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), da base de dados do município de Petrolina, cedidos para o presente estudo. Nesse caso, foram cedidos, em formato de boletim epidemiológico de domínio público, apenas o número de casos novos por bairro de residência, sem qualquer identificação dos nomes ou endereços nominais de pacientes. Já os dados populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Após a coleta, foram utilizadas as seguintes equações:

a) Taxa de detecção anual:

$$\frac{\text{Número de casos de hanseníase no bairro e ano}}{\text{População residente no bairro e ano}} \times 100.000 \text{ habitantes}$$

b) Taxa de detecção de hanseníase do período (2013-2018):

$$\frac{\text{Média de casos registrados no período no bairro}}{\text{População do meio do período (2016)}} \times 100.000 \text{ habitantes}$$

4.4. ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados em duas etapas:

4.4.1. Análise de tendência temporal.

A tendência de uma série temporal é definida como um padrão de crescimento/decrescimento da variável em um certo período de tempo. Existem testes específicos para a identificação da tendência, como o Teste de Wald e o de Cox-Stuart.

Na pesquisa, foi utilizado o emprego no modelo de regressão por pontos de inflexão (joinpoint regression model). O modelo avalia se uma linha com múltiplos segmentos, sendo estatisticamente melhor para descrever a evolução temporal de um conjunto de dados, quando comparada com uma linha reta ou com menos segmentos. As tendências foram classificadas em crescente, decrescente ou estacionária. Em seguida, calculou-se o percentual de variação anual (APC, Annual Percent Change), considerando o intervalo de confiança de 95% e significância de 5%. Parâmetros

adotados na realização das análises: mínimo de zero juntos e máximo de dois, teste de permutação de Monte Carlo (4499) e autocorrelação dos erros baseado na data.

4.4.2. Análise espacial e identificação de áreas de risco.

Inicialmente, foi realizada a correção das taxas pelo modelo bayesiano empírico local, com o objetivo de diminuir a variabilidade das estimativas ao restringir a flutuação aleatória, ocasionada pelos eventos raros e baixas populações sob-risco. Em seguida, foi realizada a identificação dos aglomerados espaciais de alto risco, utilizando apenas os dados referentes aos casos de residentes na zona urbana no município. Para isso, foi utilizada a estatística de varredura espacial, que se fundamenta na razão da máxima verossimilhança entre as áreas geográficas, cuja hipótese alternativa é a de que existe um risco elevado no interior da janela em comparação com o exterior (Kulldorff, 1997). Adotaram-se as análises puramente espacial e espaço-temporal, modelo de distribuição de probabilidade de Poisson e janela máxima, ajustadas em até 50% da população. As simulações de Monte Carlo (adotaram-se 999 permutações) foram utilizadas para a obtenção dos valores de p , com significância de 5%. Obteve-se ainda o risco relativo (RR) de cada aglomerado espacial identificado.

Para as análises espaciais foram utilizados os softwares Joinpoint Regression 4.5.0.1 (National Cancer Institute, USA), Terra View 4.2.2 (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, Brazil) e QGis 2.14.11 (Open Source Geospatial Foundation, USA). E as malhas territoriais necessárias para a confecção dos mapas foram provenientes do IBGE.

4.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

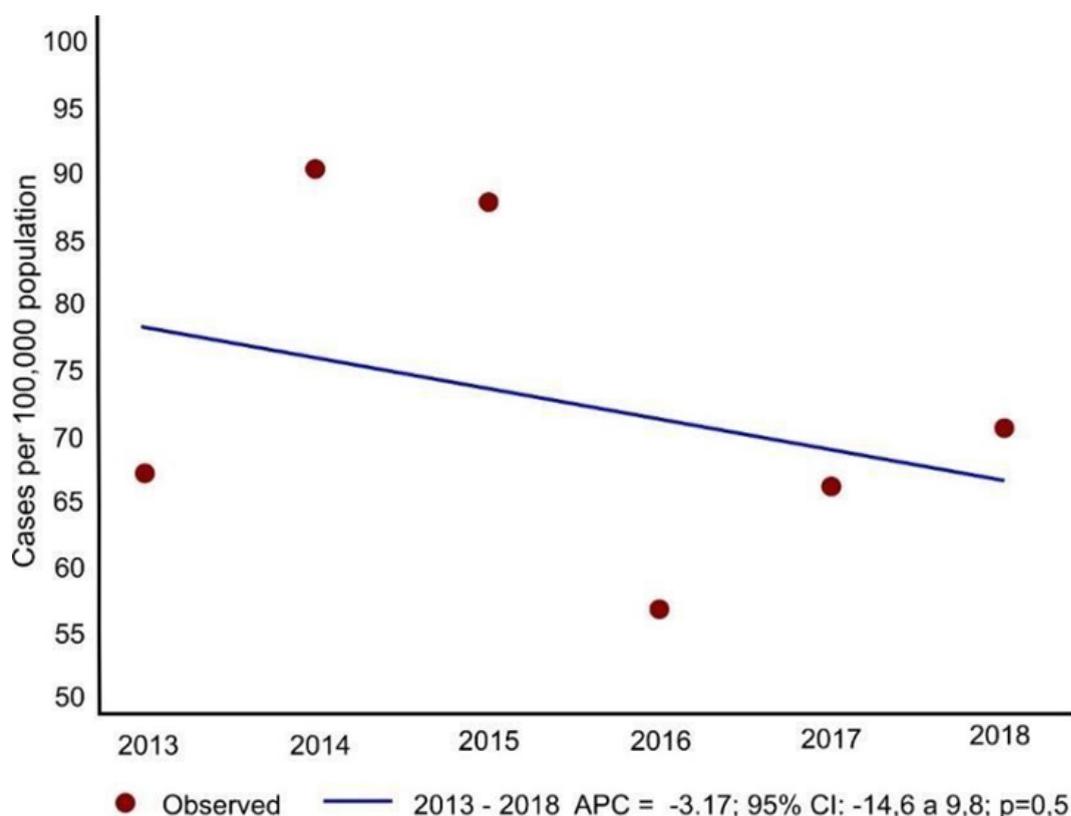
Este estudo utilizou dados secundários de domínio público, do sistema nacional de agravos e notificações, sem nenhum tipo de exposição de dados pessoais para a publicação, levando em consideração apenas a concentração de pacientes por área de residência, sendo dispensada a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa para a sua realização.

5. RESULTADOS

Durante o período de 2013 a 2018, foram notificados 1.458 casos de hanseníase em residentes do município de Petrolina-PE, com uma média anual de 243 casos, e taxa de detecção de 71.96/100 mil habitantes.

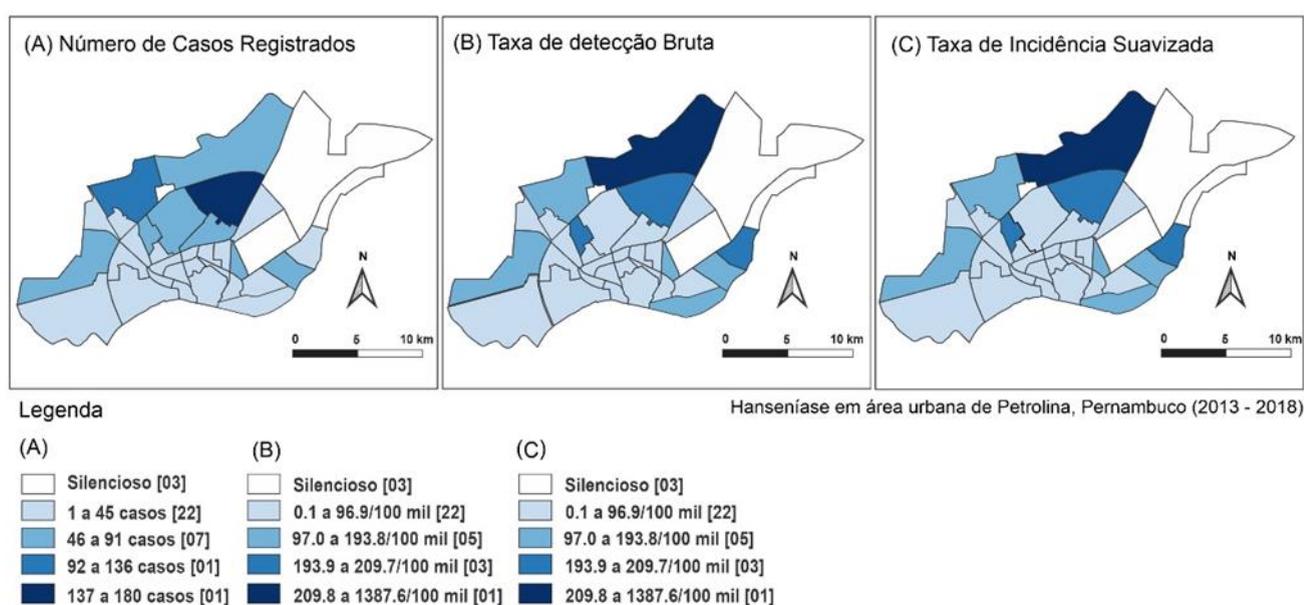
A menor taxa de detecção foi observada no ano de 2016 com 56.56/100 mil e a maior no ano de 2014 com 90.18/100 mil, com tendência estacionária (APC -3,2; IC95% -14,6 a 9,8; $p=0,5$) (**Figura 6**). Dentre os casos notificados, 1085 deles (74,41%) residiam na zona urbana do município. Desses, 1014 possuíam endereços completos, no qual foi possível realizar o georreferenciamento para análise espacial. Em número absoluto, os bairros Dom Avelar ($n=181$), João de Deus ($n=102$), São Gonçalo ($n=89$) e Vila Eduardo ($n=87$) ocuparam as primeiras posições. Três bairros não registraram nenhum caso no mesmo período, sendo eles Boa Esperança, Serrote do Urubu e Zona Militar com o bairro do Henrique Leite.

Figura 6. Evolução temporal da Hanseníase. Petrolina. Pernambuco, Brasil, 2013-2018



Quando analisadas por taxa de detecção, as maiores foram registradas no bairro Topázio (387,65/100 mil), Carneiro (250,0/100 mil), Pedro Raimundo (217,47/100) e Dom Avelar (202,02/100 mil). Após a suavização pelo modelo bayesiano empírico local, os bairros permaneceram com a classificação por taxa de detecção inalterada (**Figura 7**).

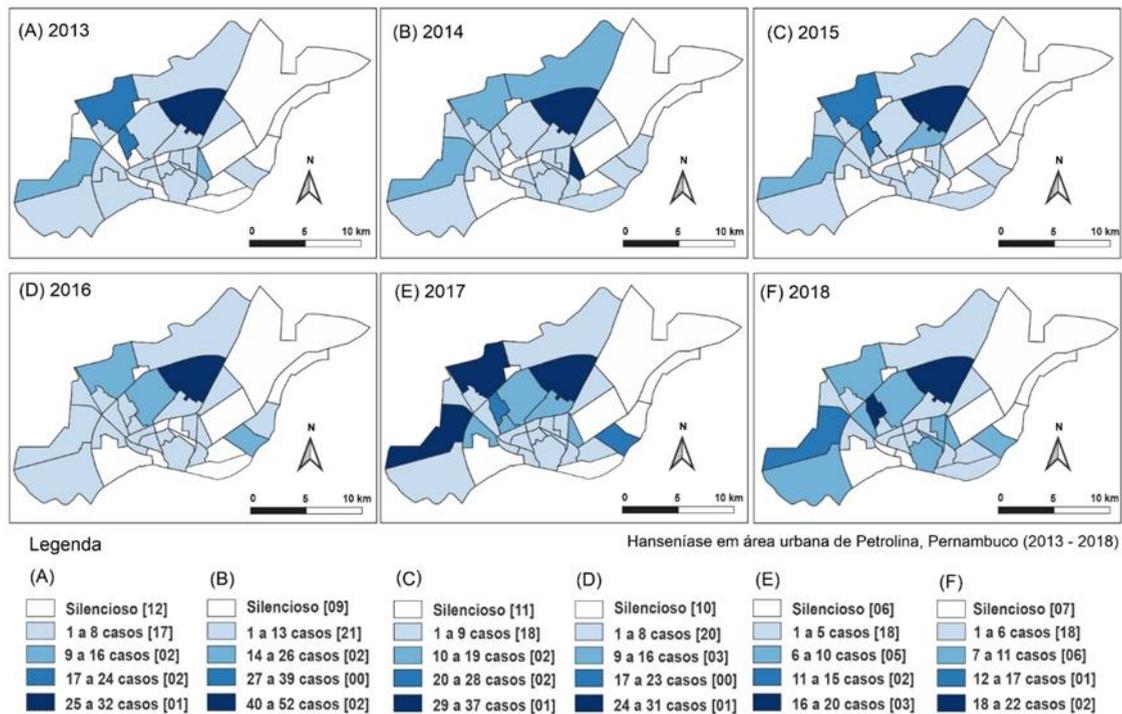
Figura 7. Análise espacial exploratória da Hanseníase. Petrolina. Pernambuco, Brasil, 2013-2018



Ao avaliar a evolução espaço-temporal da doença, pôde-se observar que no primeiro ano estudado (2013), o município possuía 22 bairros (64,70%) notificação de casos, e esse número aumentou para 27 (79,41%) no último ano da análise (2018), mostrando uma progressão da distribuição espacial da doença.

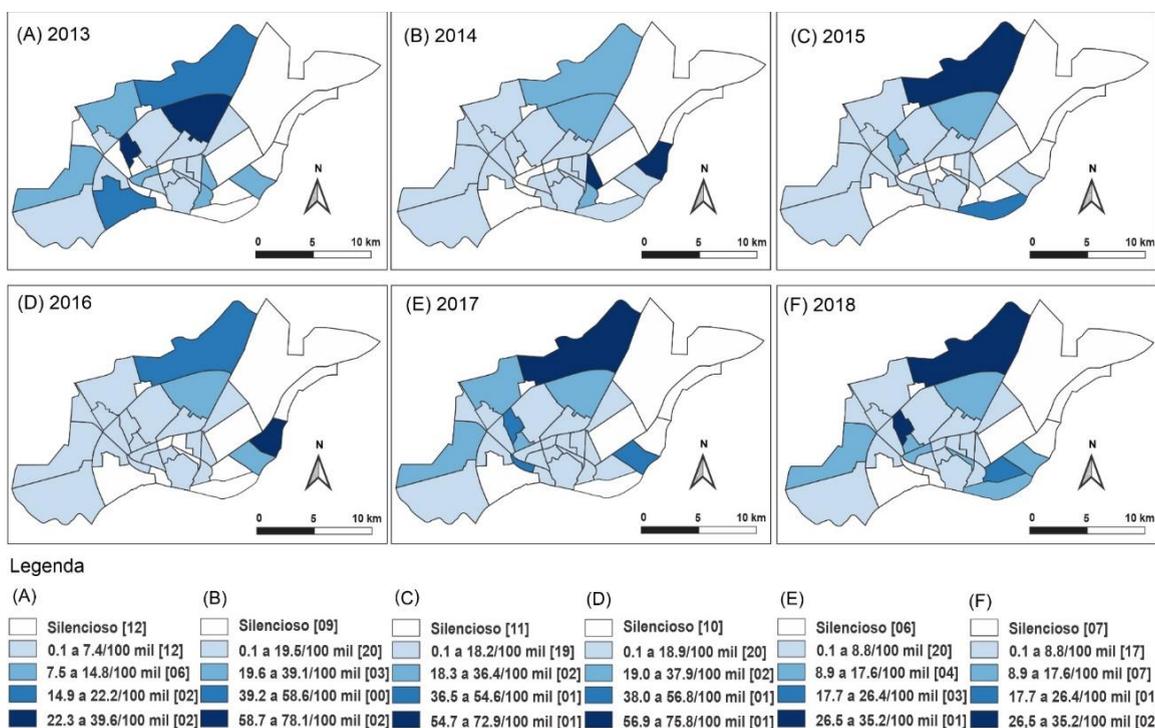
O bairro Dom Avelar se destacou por apresentar-se entre os bairros com maior número de casos em todos os anos do período estudado, apresentando uma média de 30,16 casos anuais, com o pico no ano de 2014, quando ocorreram 40 casos. Nesse mesmo ano, no bairro Vila Eduardo foram notificados 52 casos, apesar de não estar presente no ranking dos bairros de maior ocorrência ao longo da série histórica. (**Figura 8**).

Figura 8. Evolução espaço-temporal dos casos de Hanseníase (2013- 2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Já na avaliação da evolução por taxa de detecção, durante a série histórica ocorreu uma variação de bairros que apresentaram as maiores taxas. No entanto, o bairro Topázio apresentou destaque, atingindo seu pico no ano de 2015 com 72,86/100mil habitantes (**Figura 9**).

Figura 9. Evolução espaço-temporal por taxa de detecção da Hanseníase (2013-2018). Petrolina, Pernambuco, Brasil.



Na estatística de varredura puramente espacial, foram identificados 07 aglomerados, sendo 06 com significância estatística. Desses, três aglomerados eram compostos por apenas um bairro: aglomerados 2 (Pedro Raimundo), 4 (Vila Eduardo) e 6 (Cohab São Francisco) (Figura 6A e 6A1). No aglomerado 3, composto por 6 bairros, foram observadas sobreposições com aglomerações 4 e 5. O aglomerado 1, composto por 2 bairros, apresentou o maior risco relativo (RR 3,17), seguido do aglomerado 2 e 4, com RR 2,91 e 2,37, respectivamente (**Tabela 1**).

Tabela 1. Aglomerações de alto risco para a ocorrência de Hanseníase em área urbana no município de Petrolina (2013-2018), Pernambuco, Brasil.

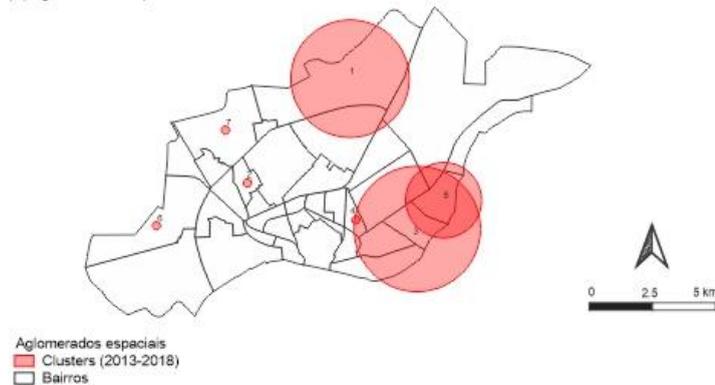
(A) Análise Estatística de Varredura Puramente Espacial (2013 -2018)							
Cluster	Nº de Bairros	Bairros	Período	Raio (km)	Nº casos	RR	P Valor
1	2	Topázio Dom Avelar	2013-2018	2.38	207	3.17	<0.001*
2	1	Pedro Raimundo	2013-2018	-	79	2.91	<0.001*
3	6	Jatobá Cidade Universitária Carneiro Zona Militar Pedra do bode Vila Eduardo	2013-2018	2.48	149	1.93	<0.001*
4	1	Vila Eduardo	2013-2018	-	87	2.37	<0.001*
5	2	Carneiro Jatobá	2013-2018	1.50	51	1.80	0.014*
6	1	CohabSão Francisco	2013-2018	-	89	1.49	0.048*
7	1	João de Deus	2013-2018	-	102	1.33	0.333
(B) Análise Estatística de Varredura Espaço-Temporal							
Cluster	Nº de Bairros	Bairros	Período	Raio (km)	Nº casos	RR	P Valor
1	10	Serrote do Urubu Boa Esperança Carneiro Loteamento Recife Zona Militar Henrique Leite Jatobá Dom Avelar Topázio Cidade Universitária Vila Eduardo	2014-2016	6.32	218	2.63	<0.001*
2	1	Pedro Raimundo	2013-2015	-	43	3.15	<0.001*
3	1	São Gonçalo	2013-2015	-	47	1.58	0.780

Legenda: * Significância ($p < 0,05$). RR- Risco Relativo

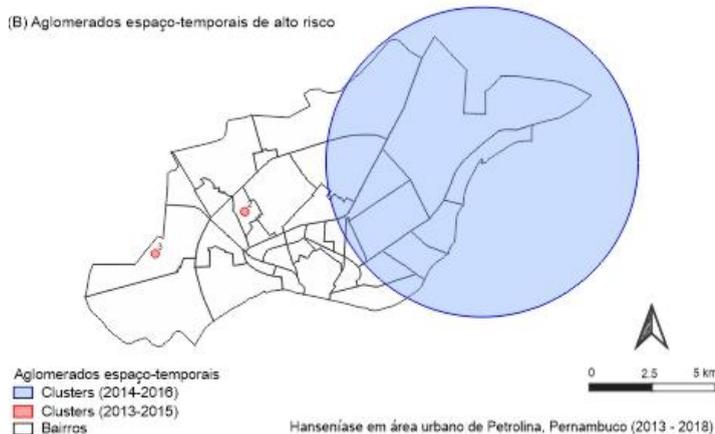
Ao avaliar o comportamento da doença por meio da varredura espaço-temporal foram identificados 02 aglomerados significativos, sendo um no período compreendido entre os anos de 2014 a 2016 com risco relativo de 2,63, abrangendo 10 bairros (Serrote do Urubu, Boa Esperança, Carneiro, Loteamento Recife, Zona Militar, Jatobá, Dom Avelar, Topázio, Cidade Universitária e Vila Eduardo), e outro no período de 2013 a 2015, composto por apenas um bairro (Pedro Raimundo) com risco relativo de 3,15. Um outro aglomerado foi identificado no bairro São Gonçalo (2013-2015), no entanto não apresentou significância estatística (Figura 10B e 10B1).

Figura 10. Estatística de varredura puramente espacial e espaço-temporal na identificação de áreas de risco para Hanseníase (2013-2018). Petrolina, ernambuco, Brasil

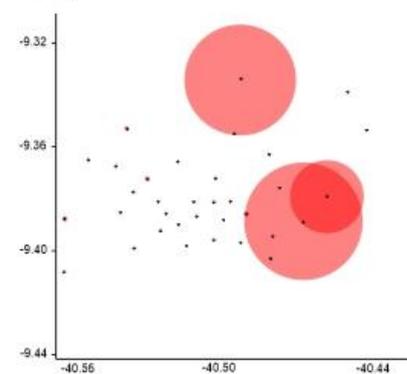
(A) Aglomerados espaciais de alto risco



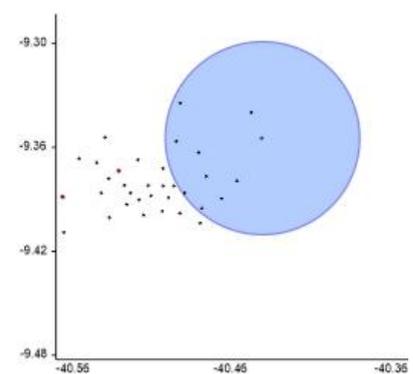
(B) Aglomerados espaço-temporais de alto risco



(A1) Mapa de Coordenadas Cartesianas



(B1) Mapa de Coordenadas Cartesianas



6. DISCUSSÃO

O presente estudo destacou que os indicadores epidemiológicos de análise nas áreas urbanas de Petrolina apontam uma tendência estacionária na taxa de detecção da hanseníase durante o período entre 2013 a 2018. Comparado com outro estudo realizado no estado de São Paulo, no município de Ribeirão Preto, entre os anos de 2006 a 2010, a tendência apresentou um comportamento estacionário, seguido por um comportamento crescente a partir de 2011, o qual perdurou até 2015, ano em que passou a apresentar uma ligeira tendência de decréscimo até o final do período estudado (Ramos et al.,2022).

Ao avaliar a evolução espaço-temporal da doença, pôde-se observar que no primeiro ano estudado, houve uma progressão na distribuição espacial da doença no município de Petrolina. Apesar disso, muitos pacientes são residentes em áreas em que não existe um endereço definido, sendo uma limitação do estudo, principalmente considerando que a zona rural agricultável da cidade corresponde a 1599,53 km² (393,57 km² área irrigada) do total de área municipal de 4.561,870 km² segundo IBGE 2019 (35,06% da área territorial). Considerando que apenas uma parte da zona rural de Petrolina é área irrigada, assim como demonstrada na (Figura 1), a zona rural abrange a maior parte do território de Petrolina, sendo identificada como uma enorme região de subnotificação no período de 2013 a 2018, quando do total de casos apenas 25,59% foram detectados na zona rural.

Segundo o censo do IBGE em 2019, 114.764 pessoas tiveram deslocamento para Petrolina-PE, desses, 31.180 pessoas (27,16%), tiveram como objetivos e funções ligadas à agricultura, pecuária, produção florestal, pesca e aquicultura, resultando, assim, uma densidade demográfica de 64,44 hab/km², com um índice de pobreza de 42,96±4,88%, o que é um dos fatores determinantes para doenças negligenciadas.

A cidade possui 80.351 domicílios particulares permanentes, desses domicílios registrados na pesquisa do censo do IBGE 2010, 2.108 possuem acesso à água somente por carro-pipa e 1.852 domicílios por meio do rio e açude (IBGE, 2003), demonstrando que, apesar da altíssima fonte de renda municipal. Tudo isso atrai grande quantidade de pessoas de outras localidades para Petrolina, as quais podem

estar infectadas com o *Mycobacterium leprae* e bacíferas, disseminando a doença no município, reforçando que parte da população ainda vive em condições precárias.

As maiores taxas de detecção foram registradas no bairro Topázio, Carneiro, Pedro Raimundo e Dom Avelar. Essa taxa depende, principalmente, das atividades de detecção de casos novos, portanto, reflete diretamente na eficácia dos programas de controle da doença. Os impactos da faixa etária nos estudos epidemiológicos salientam sua importância na cadeia de transmissão da doença, mostrando as áreas prioritárias de intervenção e apontam os fatores associados que influenciam diretamente no processo de determinação da ocorrência desta doença em populações humanas (Barbosa, 2018).

Em um estudo realizado no Brasil sobre a distribuição espacial, foi encontrado aumento das taxas de detecção em algumas áreas e isso pode ser explicado pela ausência de melhoria nas condições sanitárias, nos postos de saúde (UBS) (Penna,2009).

Uma análise semelhante realizada no estado Pernambuco, no município de Olinda, sob área com maiores taxas verificadas, pode-se compreender o quadro melhor. Esse encontro no resultado reforça a utilidade de estudo deste tipo porque releva ser um instrumento importante na identificação das áreas críticas e proporciona estratégias para combater a hanseníase, sobretudo os ricos relacionados às condições socioeconômicas (Lana et al.2001).

Os padrões espaciais temporais encontrados neste estudo mostram que há uma persistência crescente da hanseníase como problema de saúde pública na região. Outros estudos realizados no Brasil apresentam resultado semelhante ao encontrado. Algo importante a ser notado na (Figura 5A, 5B e 5C), é que na medida que o número de notificações no ano de 2014 na Vila Eduardo aumentavam, as notificações anuais do Dom Avelar diminuíram de forma sucessiva, demonstrando uma grande contribuição das equipes de saúde e pesquisadores envolvidos com foco naquele bairro durante o período analisado. Houve três bairros que não tiveram diagnósticos no período: Boa Esperança, Serrote do Urubu e Zona Militar, cabendo ressaltar que, possivelmente, são casos de subnotificação, evidenciando falhas nos serviços que acabam resultando em diagnóstico tardio. Isto resulta em incapacidades físicas e diminuição da taxa de cura dos pacientes (Moreira SC,2014; Nery et al., 2019; Ferreira,2002).

Os bairros com maior número de caso e maiores taxas de detecção comprovam a periferização. Ressalta-se que em algumas localidades há uma queda na taxa de detecção ao longo da análise. Isso pode ser devido à falha operacional nos casos de detecção e subestimação da situação real. No entanto, as pesquisas sobre análise espacial e hanseníase têm como objetivo principal compreender a relação da doença com relação ao espaço. Os valores de endemicidade encontrados nos indicadores podem estar relacionados ao processo de ocupação dos territórios de algumas dessas regiões, sendo a relação com a migração observados em alguns estudos como componentes importantes na cadeia epidemiológica da hanseníase (Souza et al., 2019; Monteiro et al., 2015; Pereira et al., 2021; Tavares et al., 2015; Santos, 2013; Souza et al., 2020).

Considerando as relações socio-histórica das regiões urbanas no Brasil, a migração em busca de oportunidade de trabalho nessas regiões desde o anos 1960, tem um papel muito importante na mão de obra barata e desenvolvimento da área agrícola. Outros estudos são necessários para elucidar essas questões. Para além das características individuais, os determinantes sociais da saúde possuem participação importante na cadeia de transmissão da hanseníase, por isso é necessário considerá-los na análise dos dados do presente estudo.

Fica evidente que existe uma grande quantidade de pacientes subnotificados em Petrolina, com área silenciosas como demonstrado na (Figura 5 e 6-B), o que é preocupante, além de 74,41% dos casos notificados estarem na região urbana em uma cidade em que a maior parte da população vive da fruticultura, destacando assim que existe uma imensa área silenciosa nos projetos irrigados, sendo possivelmente correlacionado a moradores mais negligenciados e com piores condições de moradia e acesso aos serviços de saúde (Souza et al., 2020; Vilarim, 2015; Pereira, 2012).

A hanseníase abrange diferentes camadas do tecido social da cidade, mas com maior incidência na população urbana com maior vulnerabilidade social, assim reafirmando que além da população da zona rural, no projeto Pontal próximo ao povoado de Uruais, o qual não apresentou nenhum caso notificado no período de 2013 a 2018. Os moradores dos bairros próximos a zona militar como Henrique Leite, Boa Esperança e Serrote do Urubu precisam ser vistos de maneira emergencial e enérgica pois essa consiste em uma área gigantesca de subnotificações. Comunidades com baixas condições socioeconômicas e baixa renda per capita. Muitas pessoas por domicílio, baixa escolaridade, condições precárias de moradia, saneamento

inadequado - estão associadas à maior quantidade de infectados. Isso acontece à medida que os indivíduos expostos a essas condições apresentam maior vulnerabilidade para contrair a doença (Souza et al., 2020; Nery et al., 2019; Monteiro et al., 2015). Por outro lado, as intervenções sociais podem ter impacto sobre a transmissão da hanseníase com o alívio da pobreza de uma parte mais vulnerável da população.

O diagnóstico precoce pode ser dificultado pela semelhança dos sintomas da hanseníase com muitos tipos de doenças de pele e condições neuropáticas. Muitos pacientes são residentes em áreas em que não existe um endereço definido, sendo uma limitação do estudo.

7. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÃO

- No período a tendência foi estacionária.
- Os maiores casos foram registrados nos bairros Dom Avelar, João de Deus, São Gonçalo e Villa Eduardo, porém os bairros Boa Esperança, Serrote do Urubu e Zona Militar e Henrique Leite não apresentam nenhum caso no mesmo período (2013-2018)
- As maior taxa de detecção temporal foram registradas nos bairros. Topázio, Carneiro, Pedro Raimundo e Dom Avelar.

Os resultados obtidos nesse estudo mostram que a hanseníase continua sendo um problema de saúde pública, caracterizando uma situação endêmica de extrema gravidade em Petrolina. Propõe-se com este estudo trazer reflexões e um olhar mais cuidadoso e direcionado para os casos de agravos notificáveis, com foco na hanseníase, para que estratégias e políticas sociais e inclusivas sejam realizadas para a minimização das desigualdades em saúde, trabalhando, dessa forma, a equidade e por consequência, o controle desta hiperendemia

8. REFERÊNCIAS

Alves, E.D. et al. *Progress and challenges the leprosy*. Monografia em Português. Brasília; s.n; 2014. 492 p.

Andrade, A.R.C.; Nery, J.A.C. *Hanseníase : avanços e desafios /* Elioenai Dornelles Alves, Telma Leonel Ferreira, Isaías Nery, (Org.) ; Novaes, Alberto; Ramos Júnior [et al.]. – Brasília : NESPROM, 2014. 492 p. – (Coleção PROEXT).

Andrade, P. J. S. *A gravidade dos episódios de reação reversa em pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana e pela Mycobacterium leprae*. Dissertação (Mestrado em medicina tropical)- Instituto Oswaldo Cruz, Rio De Janeiro 2013.

Barbosa. *Spatial Analysis of Reported New Cases and Local Risk of Leprosy in Hyper- Endemic Situation in Northeastern Brazil*. Trop Med Int Health. 2018 Jul;23(7):748- 757.

Benjak, A., et al. *Phylogenomics and antimicrobial resistance of theleprosy bacillus Mycobacterium leprae*. Nature communications (2018) 9:352.

Brasil , Ministério da Saúde. *Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis*. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação. NOTA TÉCNICA Nº 4/2020-CGDE/.DCCI/SVS/MS.

Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial- Hanseníase. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial. | jan. 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.

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* [recurso eletrônico] – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Guia prático sobre a hanseníase*. Brasília, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022* – Brasília, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. *Programa Nacional de Controle da Hanseníase*. Brasília; 2008a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Hanseníase. *Agregação de casos de hanseníase no Brasil. 2003-2005*. Brasília; 2008b.

Browne SG. *Some aspect of the History of Leprosy: The Leprosie of Yesterday*. Proc R Soc Med. 1975 Aug;68(8):485-93

Cáceres-Durán MA. *Comportamiento epidemiológico de la lepra en varios países de América Latina, 2011-2020*. Rev PanamSaludPublica. 2022;46:e14.

Carneiro, E. O. & Santos, R. L. *Análise espacial aplicada na determinação de áreas de risco para algumas doenças endêmicas (calazar, dengue, diarreia, DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis e tuberculose), no bairro de Campo Limpo – Feira de Santana (BA)*. Sitientibus, Feira de Santana, 2003; 28:51-75.

Czarnowicki et al., *Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population*, p.113, 2015.

Danielsen, D. C. Et al. 1848. Maurano F. *Tratado de leprologia. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra; 1944; – História da lepra no Brasil e sua distribuição geográfica*. [acesso em 28 jul 2012]. Disponível em <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações/cd06-15-1.pdf>> Dornels et al. Epidemiol. Serv. Saúde 28 (1) 2019

DynaMed. Leprosy (Hansen Disease). EBSCO Information Services, 2023. <https://www.dynamed.com/condition/leprosy-hansen-disease>
Eidt LM. *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*. Saude soc. 2004 Mai /Ago ;13(2) .

Fachin L.R. et al. *Immunohistochemical assessment of cell populations in leprosyspectrum lesions and reactional forms*. Histol Histopathol. (2017) 32:385–96. doi: 10.14670/HH-11-804.

Faget, GH, Pogge FA, Johansen JF, Dinan and CG, et al. *The promin treatment of leprosy*. Public Health Rep. 1943; 58 (26); 1729-841.

Faria R.M., Bortulozzi A. *Espaço, Território e Saúde: Contribuições de Milton Santos para o tema da geografia da saúde no Brasil*. RA'E GA 2009; 1(17):31-41.

Hungria E.M. et al. *Mycobacterium leprae-specific antibodies in multibacillary leprosy Patients Decrease During and after Treatment With either the regular 12 Doses Multidrug Therapy (MDT) or the Uniform 6 Doses MDT*. Front Immunol. 9: 915. 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades, Petrolina-PE, censo 2003.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades, Panorama Petrolina-PE, censo 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades, Petrolina-PE, censo 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades, Petrolina-PE, censo 2019.

Imbiriba EB, Hurtado-Guerrero JC, Garnelo L, Levino A, Cunha MG, Pedrosa V. *Perfil epidemiológico da hanseníase em menores de quinze anos de idade*, Manaus (AM), 1998-2005. Rev Saúde Pública. 2008; 42(6): 1021-1026.

Jameson, J., L. et al. *Medicina interna de Harrison - 2 volumes*. Disponível em: Minha Biblioteca, (20th edição). Grupo A, 2019,.

Lapa T, Ximenes R, Silva NN, Souza W, Albuquerque MFM, Camposana G. *Vigilância da hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial*. Cad Saúde Pública 2001; 17:1153-62.

Lyon, S.; Grossi, M. A.F. *Hanseníase : avanços e desafios* / Elíoenai Dornelles Alves, Telma Leonel Ferreira, Isaías Nery, organizadores ; Alberto Novaes Ramos Júnior ... [et al.]. – Brasília : NESPROM, 2014. 492 p.

Marciano, L.H.S.C; Belone, A.F.F; Rosa, P.S; Coelho, N.M.B; Ghidella, C.C; Nardi, S.M.T; Miranda, C.W; Barrozo, L.V; Lastória, J.C: *Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality*. Cad. Saúde Pública 2018; 34(8):e 00197216.

Menezes, V. M. et al. *Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hanseníase atendidos em hospital universitário no Rio de Janeiro entre 2008 e 2017*. Artigo original. Medicina (Ribeirão Preto. Online.) 2019;52(1):7-15.

Ministério da Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. Caderno 7, Hanseníase Paracoccidioso - micose Tuberculose, 7 a Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Guia prático sobre a hanseníase*. Brasília, 2017.

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

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

Monteiro, Lorena Dias et al. *Padrões espaciais da hanseníase em um estado hiperendêmico no Norte do Brasil, 2001-2012*. Revista de Saúde Pública, v. 49, p. 84, 2015.

Mungroo, M.R; Khan, N.A; Siddiqui, R. *Mycobacterium leprae: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options*. *Microbial Pathogenesis*.149 104475(2020).

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 Global Health*. 2019;7(9):e1226-e36.

OMS (Organização mundial de saúde). *Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030*. “Rumo à zero hanseníase” ISBN: 978-92-9022-842-4. 2021.

Pavarini SCI, Mendiondo EM, Montañó M, Almeida DMF, Mendiondo MSZ, Barham EJ, et al. *Sistema de Informações Geográficas para a gestão de programas municipais de cuidado a idosos*. *Texto Contexto Enferm* 2008; 17(1):17-25.

Pedrosa, V. *Perfil epidemiológico da hanseníase em menores de quinze anos de idade*. Manaus (AM), 1998-2005. *Rev Saúde Pública*, v. 42, n.6, p.1021-1026, 2008.

Penna ML, Oliveira ML, Penna GO. *The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil*. *Lepr Re*2009; 80:332-44.

Pereira, W. M. M., Braga, R. L., da Silva. E. R., dos Santos, J. N. G., Neto, B. F. V., Mota, J. V. F., Teixeira, R. G. S., Chaquiam, I. D., Pereira, E. M., Narvaes, I. S., Adami M., & Garcez, L. M. (2021). *Hanseníase e migração: correlação espacial em um Estado hiperendêmico da Amazônia brasileira*. *Research, Society and Development*, 10(1).

Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. *Plano estadual de saúde: 2016-2019* / Secretaria Estadual de Saúde; equipe de elaboração Ana Claudia Callou [et al.] ; apresentação José Iran Costa Júnior. – Recife: Secretaria, 2016. 338p.

Research, Society and Development, v. 12, n. 2, e17612240085, 2023 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40085> 9 al., 2015; Santos, 2013; Souza et al., 2020).

Ribeiro, M.A.; Albuquerque, I.M.A.N.; Paiva, G.M.; Vasconcelos, J.P.C.; Araújo,

- M.A.V.F.; Vasconcelos, M.I.O. *Georreferenciamento: Ferramenta de Análise do Sistema de Saúde de Sobral- Ceará*. Sanare, Sobral, V.13, n.2, p.63-69, jun./dez. – 2014.
- Ridley, D.S.; Jopling WH. *Classification of Leprosy According to Immunity. A five-group system*. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73
- Rodrigues LC, Lockwood DNJ. *Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps*. Lancet Infect Dis 2011; 11:464-70.
- Santos, L.B. *Hanseníase: Aspectos epidemiológicos e evolução clínica em Pernambuco - Brasil, nos anos de 2001 a 2020*. Brazilian Journal of Health Review. v.4, n.4, p.18102-18115.
- Souza, C. D. F., Luna, C. F., & Magalhães, M. A. F. M. (2019). *Transmissão da hanseníase na Bahia, 2001-2015: modelagem a partir de regressão por pontos de inflexão e estatística de varredura espacial**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 28(1).
- Souza, C. D. F., Medronho, R. A., Santos, F. G. B., Magalhães, M. A. F. M., & Luna, C. F. (2020). *Modelagem espacial da hanseníase no estado da Bahia, Brasil, (2001-2015) e determinantes sociais da saúde*. Ciência & Saúde Coletiva, 25(8), 2915-2926.
- Souza, V.N.B. *Hanseníase: avanços e desafios. Imunologia da Hanseníase*. Brasília: NESPROM, 2014. 492 p.
- Tarique, M. et al. *Association of IL-10 Gene Polymorphism with IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy*. *Frontiers in Immunology*. August 2021 | Volume 11 | Article 1974.
- Tavares, A. P. N., Marques, R.C., & Lana, F. C. F. (2015). *Ocupação do espaço e sua relação com a progressão da hanseníase no Nordeste de Minas Gerais-século XIX*. Saúde Soc. São Paulo, 24(2), 691-702.
- Vasconcelos, F.R.S. *Caracterização da evolução temporal dos casos novos de Hanseníase no município de Petrolina – PE, 2005 a 2014*. Trabalho de conclusão de Residência em Saúde coletiva do Instituto Ageu Magalhaes, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2018.
- Vilarim, M. A. (2015). *A região de Petrolina – PE e Juazeiro – BA: notas sobre as transformações locais, os sujeitos do campo e a migração*. In: Anais do XI Encontro Nacional da Anpege. Presidente Prudente, 1124-1126.
- Zhou W, Zhang F, Aune TM. *Either IL-2 or IL-12 is sufficient to direct Th1 differentiation by non-obese diabetic T cells*. J Immunol (2003) 170:735–40. doi:10.4049/jimmunol.170.2.735
- Ferreira, L. G. *Erário mineiral*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

Fonseca, Juliany Marques Abreu da et al. *Contribuições da fisioterapia para educação em saúde e grupo de autocuidados em hanseníase: relato de experiência*. Revista Eletrônica Gestão & Saúde, Brasília, v. 6, n. 1, p.770-777, mar. 2015.

MATSUOKA M. *Drugs Resistance in leprosy*. Jpn J infects Dis. 2010 Jan; 63(1):1-7.

Sieling P A. et al. *Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy*. Immunol June 15, 1993, p150.

Scollard D. *Editorial. The 6th World Health Organization. TAG Report: Validation and "Non - existing patients" IJ Leprosy* Jan, 2005.

World Health Organization. *Progress towards leprosy elimination*. Weekly Epidemiological Record, v. 73, n. 21, p. 153-160, 1998b