

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**COENDEMICIDADE ENTRE HANSENÍASE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO
ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL**

AMANDA GABRIELA DE CARVALHO

CUIABÁ

2022

**COENDEMICIDADE ENTRE HANSENÍASE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
NO ESTADO DE MATO GROSSO, BRASIL**

AMANDA GABRIELA DE CARVALHO

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Eliane Ignotti

Coorientador: Dr. Peter Steinmann

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, para obtenção do título de doutor
em Ciências da Saúde, área de concentração
Epidemiologia e Controle de Agravos Transmissíveis
e Não-Transmissíveis.

CUIABÁ

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

C331c Carvalho, Amanda Gabriela de.
Coendemicidade entre hanseníase e leishmaniose tegumentar no estado de Mato Grosso, Brasil / Amanda Gabriela de Carvalho. -- 2022
124 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora: Eliane Ignotti.
Co-orientador: Peter Steinmann.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Hanseníase. 2. Leishmaniose cutânea. 3. Doenças negligenciadas. 4. Análise espacial. 5. Fatores de risco. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO : "Estudo da coendemicidade entre hanseníase e leishmaniose tegumentar no estado de Mato Grosso, Brasil."

AUTOR : Doutoranda Amanda Gabriela de Carvalho

Tese de Doutorado defendida e aprovada em 26/07/2022.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

- 1.Doutor(a) Eliane Ignotti (Presidente Banca / Orientador)
- 2.Doutor(a) Marcia Hueb (Examinador Interno)
- 3.Doutor(a) Emerson Soares dos Santos (Examinador Interno)
- 4.Doutor(a) FRANCISCO CARLOS FÉLIX LANA (Examinador Externo)
- 5.Doutor(a) ALBERTO NOVAES RAMOS JÚNIOR (Examinador Externo)
- 6.Doutor(a) Cor Jésus Fernandes Fontes (Examinador Suplente)

Cuiabá, 26/07/2022.



Documento assinado eletronicamente por **COR JESUS FERNANDES FONTES, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 28/07/2022, às 08:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **EMERSON SOARES DOS SANTOS, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 28/07/2022, às 09:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **ELIANE IGNOTTI, Docente da Universidade Federal de**



Mato Grosso, em 28/07/2022, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FRANCISCO CARLOS FÉLIX LANA, Usuário Externo**, em 28/07/2022, às 18:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alberto Novaes Ramos Júnior, Usuário Externo**, em 02/08/2022, às 09:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCIA HUEB, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 05/08/2022, às 16:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4951653** e o código CRC **287FA122**.

Ao meu amado João Gabriel, fonte infinita de aprendizado e inspiração, o que me torna um ser humano melhor a cada dia.

A todos/as os/as pacientes acometidos/as por doenças tropicais negligenciadas, em especial pela hanseníase e leishmaniose tegumentar.

AGRADECIMENTOS

Hoje é concluído mais um ciclo da minha caminhada terrena. Com sentimentos de satisfação e alegria, gostaria de expressar minha imensa gratidão a todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento acadêmico, profissional, pessoal e espiritual.

Ao Mestre amado Jesus, minha fonte inesgotável de luz e sustentação. Obrigada pelos propósitos traçados, por todo amparo e proteção concedidos a cada instante da minha vida!

À Professora Eliane Ignotti, pelo aceite, acolhida e confiança depositada em mim durante essa trajetória. Agradeço imensamente por compartilhar comigo o seu grandioso conhecimento e experiências, sempre muito próxima e repleta de empatia, competência, empolgação e dedicação. Como foi prazeroso conhecê-la e tê-la como minha orientadora! À senhora, todo o meu respeito, carinho e admiração!

Ao Professor Peter Steinmann, pela coorientação. Muito obrigada por fornecer intenso suporte e pelas ricas e detalhadas contribuições!

Ao João Gabriel, minha eterna gratidão por essa parceria milenar! Obrigada por compartilhar comigo mais uma inesquecível jornada. Obrigada pela presença constante e colaboração imprescindível durante a concepção, execução e finalização desse trabalho. Obrigada por me incentivar e me fazer acreditar em meu potencial. Obrigada por tornar meus dias mais leves, regados sempre com muito amor, cuidado, companheirismo e cumplicidade!

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), pela oportunidade e apoio durante a realização desse curso.

Aos Professores do PPGCS, em especial aos queridos Professores Neuber, Francisco Souto, Cor Jesus, Amílcar Damazo e Eliane Ignotti, pelos preciosos ensinamentos adquiridos ao longo das disciplinas, que com certeza levarei para sempre.

Ao Professor Emerson Santos, do Departamento de Geografia e Saúde Coletiva da UFMT, pelo acolhimento e compartilhamento de seus ricos conhecimentos durante a disciplina de Geoprocessamento em Saúde.

Aos Professores Patrícia Sammarco e Cor Jesus, pelas relevantes contribuições como avaliadores do exame de qualificação.

À Angélica Bonatti, pela assistência durante a execução de uma das principais etapas metodológicas empregadas. Muito obrigada por toda sua ajuda e esclarecimentos!

Ao João Victor Dias, parceiro de antigas jornadas, agradeço imensamente pelas valiosas colaborações e considerações durante o primeiro capítulo dessa tese.

Ao Departamento de Saúde Pública da *Erasmus University Medical Center*, em especial ao Jan Hendrik, Anuj Tiwari e Daan Nieboer pela acolhida, parceria e suporte durante o desenvolvimento do segundo capítulo desse trabalho. Sem sombra de dúvidas, foi uma experiência ímpar, enriquecedora e indescritível. Respeitosamente, meu muito obrigada!

Ao curso de Medicina da Universidade Federal de Rondonópolis, pelo apoio e compreensão para a realização do doutorado.

Ao Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso, pelo fornecimento de dados primordiais para a execução da pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela aprovação e financiamento desse projeto.

Aos Professores Alberto Novaes, Cor Jesus, Emerson Santos, Francisco Lana, Márcia Hueb e Marília Brasil, por aceitarem gentilmente o convite para compor a banca avaliadora dessa tese.

Aos meus familiares, pelas orações e torcida. Em especial à minha mãe Viviane e minha avó Zélia, que não mediram esforços para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus sogros Lena e João Francisco, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, especialmente aos de Rondonópolis, pelos momentos de descontração e boas risadas.

À minha cadelinha Holanda, um ser iluminado que me adotou. Obrigada por me ensinar diariamente a valorizar os momentos corriqueiros da vida!

A você que irá dedicar seu precioso tempo na leitura das próximas cento e poucas páginas. Muito obrigada pela sua atenção e interesse!

“Coincidência é a maneira que Deus encontrou para permanecer no anonimato.”

Albert Einstein

*“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível,
e de repente você estará fazendo o impossível.”*

São Francisco de Assis

*“(...) Eu sou a sombra da voz da matriarca da Roma Negra
Você não me pega, você nem chega a me ver
Meu som te cega, careta, quem é você? (...)”*

Caetano Veloso

RESUMO

A hanseníase e a leishmaniose tegumentar (LT) são doenças tropicais negligenciadas relacionadas à pele altamente endêmicas no estado brasileiro de Mato Grosso. Embora apresentem diversas semelhanças epidemiológicas e clínicas, poucos estudos consideram a coendemicidade entre elas. Este estudo objetivou analisar aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados à coendemicidade entre hanseníase e LT em Mato Grosso. Foram incluídos todos os casos novos de hanseníase e LT notificados entre 2008-2017 no SINAN. Inicialmente foi conduzido um estudo ecológico para verificação da distribuição espacial e de *clusters* espaciais para as doenças no âmbito dos municípios. As análises espaciais foram realizadas pelo estimador Bayesiano empírico global, índice global (I) e local de Moran e estatística espacial *scan*. Ademais, os casos de hanseníase e LT foram caracterizados sociodemograficamente. Na sequência, foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo a fim de: (i) identificar casos diagnosticados tanto com hanseníase quanto com LT; (ii) estimar a probabilidade de diagnóstico de hanseníase ou LT entre os casos com diagnóstico prévio de uma dessas doenças e, (iii) investigar os fatores demográficos associados ao tempo entre o diagnóstico de ambas as doenças. Foram aplicados o método de *linkage* probabilístico, análise de sobrevivência e modelagem de riscos proporcionais de Cox, sequencialmente. Os casos foram ainda caracterizados espacialmente. Além disso, as características clínicas de hanseníase e LT entre casos diagnosticados com ambas as doenças foram comparadas entre aqueles diagnosticados apenas com hanseníase ou LT, por meio do teste Qui-quadrado seguido de regressão logística múltipla. Tanto a hanseníase ($n=28.204$) quanto a LT ($n=24.771$) ocorreram em níveis hiperendêmicos e apresentaram heterogeneidade espacial, com extensa sobreposição de *clusters* de alto risco para hanseníase ($RR=2,0$; $p<0,001$) e LT ($RR=4,0$; $p<0,001$) nos municípios localizados nas mesorregiões Norte e Nordeste. O índice global de Moran revelou autocorrelação espacial para hanseníase ($I=0,228$; $p=0,001$) e LT ($I=0,311$; $p=0,001$) e uma correlação entre elas ($I=0,164$; $p=0,001$). Ambas as doenças prevaleceram em áreas urbanas entre indivíduos do sexo masculino, com idade entre 31-60 anos, de raça parda e com baixo nível de escolaridade. Um total de 414 pacientes foram diagnosticados com hanseníase e LT, principalmente nos municípios das mesorregiões Norte e Nordeste. A probabilidade de um indivíduo ser diagnosticado com ambas as doenças aumentou ao longo do tempo, de 0,2% no primeiro ano para 1,0% em sete anos. O sexo masculino ($HR=2,3$; $IC95\%=1,7-2,9$) e baixo nível de escolaridade ($HR=1,5$; $IC95\%=1,2-1,9$) foram positivamente associados ao intervalo de tempo entre o diagnóstico da primeira e da segunda doença. Ademais, o risco de desenvolver o desfecho foi maior entre indivíduos de 40-55 anos de idade. Casos diagnosticados com hanseníase e LT apresentaram maior chance de desenvolver lesão neural ($OR=1,34$; $IC95\%=1,09-1,66$) e reações hansênicas ($OR=1,35$; $IC95\%=1,04-1,76$) em comparação com aqueles diagnosticados apenas com hanseníase. A leishmaniose mucosa ($OR=2,29$; $IC95\%=1,74-3,00$) foi mais frequente entre casos com ambos os diagnósticos quando comparados àqueles que apresentavam apenas LT. Os resultados obtidos podem contribuir para melhor compreensão da coendemicidade entre hanseníase e LT, bem como no aprimoramento do diagnóstico, tratamento e possível controle integrado dessas endemias.

Palavras-chave: Hanseníase. Leishmaniose cutânea. Doenças negligenciadas. Análise espacial. Fatores de risco. Coinfecção. Brasil.

ABSTRACT

Leprosy and tegumentary leishmaniasis (TL) are skin-related neglected tropical diseases highly endemic in the Brazilian state of Mato Grosso. Although leprosy and TL share many epidemiological and clinical features, few studies have addressed the coendemicity between them. This study analyzed epidemiological and clinical aspects related to the coendemicity between leprosy and TL in Mato Grosso. All new cases of leprosy and TL reported between 2008 and 2017 in the Brazilian Notifiable Diseases Information System were included. An ecological study was conducted to verify the spatial distribution and spatial clusters for leprosy and TL at the municipality level. Spatial analyzes were performed using the global empirical Bayesian estimator, Moran's global (*I*) and local indexes and scan statistics. Furthermore, the sociodemographic profile of leprosy and TL cases were described. In sequence, a retrospective cohort study was conducted (i) to identify cases diagnosed with both leprosy and TL, (ii) to estimate the probability of the diagnosis of leprosy or TL among individuals with a previous diagnosis of one of these diseases, and (iii) to investigate the demographic factors associated with the time elapsed between the diagnosis of both diseases. For that, a probabilistic linkage procedure, survival analysis, and Cox proportional hazards modeling were employed. A spatial characterization of the cases diagnosed with both diseases were also performed. Moreover, the clinical characteristics of leprosy and TL were compared between cases diagnosed with both diseases and those diagnosed with leprosy or TL using a chi-square test followed by multivariate logistic regression. Both leprosy (*n*=28,204) and TL (*n*=24,771) occurred at hyperendemic levels with spatial heterogeneity. An extensive overlap of high-risk clusters for leprosy (*RR*=2.0; *p*<0.001) and TL (*RR*=4.0; *p*<0.001) in the municipalities located in the north and northeast mesoregions was observed. Moran's global analyses revealed a spatial autocorrelation for leprosy (*I*=0.228; *p*=0.001) and TL (*I*=0.311; *p*=0.001) and a correlation between them (*I*=0.164; *p*=0.001). Both diseases prevailed in urban areas, among male individuals, aged between 31-60 years, of mixed race, and with low level of schooling. A total of 414 patients were diagnosed with leprosy and TL, mainly in the municipalities of the north and northeast mesoregions. The probability of an individual being diagnosed with both diseases increased over time, from 0.2% in the first year to 1.0% within seven years. Male sex (*HR*=2.3; 95%*CI*=1.7–2.9) and low level of schooling (*HR*=1.5; 95%*CI*=1.2–1.9) were positively associated with the time elapsed between the diagnosis of both diseases. The risk of the diagnosis of both diseases was higher among individuals aged 40-55 years. Cases diagnosed with both leprosy and TL presented higher odds of having nerve damage (*OR*=1.34; 95%*CI*=1.09–1.66) and leprosy reactions (*OR*=1.35; 95%*CI*=1.04–1.76) than those diagnosed only with leprosy. Mucocutaneous leishmaniasis (*OR*=2.29; 95%*CI*=1.74–3.00) was more frequent among individuals with both diagnoses when compared to those who only had TL. These results may contribute to a better understanding of the coendemicity between leprosy and TL and, consequently, to an improvement in the diagnosis, treatment, and possible integrated control of these diseases in endemic areas.

Keywords: Leprosy. Cutaneous leishmaniasis. Neglected diseases. Spatial analysis. Risk factors. Coinfection. Brazil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C. - Antes de Cristo

APS - Atenção Primária à Saúde

CFZ - Clofazimina

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019* (Doença por coronavírus 2019)

d.C. - Depois de Cristo

DALYs - *Disability-adjusted life year* (Anos de vida ajustados por deficiência)

DDS - Dapsona

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DTNs - Doenças tropicais negligenciadas

ENH - Eritema nodoso hansênico

IDRM - Intradermorreação de Montenegro

IFN- γ - Interferon-gama

IL - Interleucinas

LC - Leishmaniose cutânea

LM - Leishmaniose mucosa

LPEP - *Leprosy post-exposure prophylaxis* (Profilaxia pós-exposição à hanseníase)

LT - Leishmaniose tegumentar

MB - Multibacilar

MS - Ministério da Saúde

MVLT - Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar

OMS - Organização Mundial de Saúde

PB - Paucibacilar

PCR - *Polymerase chain reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

PNCH - Programa Nacional de Controle da Hanseníase

PQT - Poliquimioterapia

qPCR - *Quantitative polymerase chain reaction* (Reação em cadeia da polimerase em tempo real)

RFM - Rifampicina

RLEP- *M. leprae-specific repetitive element* (Elemento repetitivo específico do *M. leprae*)

RR - Reação reversa

rRNA - Ácido ribonucleico ribossômico

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS - Sistema Único de Saúde

Th - *T helper cells* (Células T auxiliares)

TNF- α - *Tumor necrosis factor- α* (Fator de necrose tumoral alfa)

YLDs - *Years lived with disability* (Anos vividos com deficiências)

YLLs - *Years of life lost* (Anos de vida perdidos)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Classificação clínica da leishmaniose tegumentar americana segundo Marzochi & Marzochi (1994) e adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Elaborado pelo autor.....25
- Figura 2:** Distribuição mundial dos novos casos de leishmaniose tegumentar segundo países no ano de 2020. Extraído de WHO (2021b).....30
- Figura 3:** Distribuição espacial da taxa média de incidência (/100.000 habitantes) de leishmaniose tegumentar segundo município brasileiro no período de 2001-2017. Extraído de Portela & Kraenkel (2021).....30
- Figura 4:** Distribuição mundial dos novos casos de hanseníase segundo países no ano de 2020. Extraído de WHO (2021c).....31
- Figura 5 (Figura 1 – Manuscrito I):** Caracterização geográfica da área de estudo. (A) Localização do estado de Mato Grosso (MT) na região Amazônica brasileira representada pela área verde; (B) Divisão do estado em cinco mesorregiões com linhas cinzas correspondentes aos limites municipais.....64
- Figura 6 (Figura 2 – Manuscrito I):** Número absoluto anual de casos notificados e coeficiente de detecção bruto de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017.....67
- Figura 7 (Figura 3 – Manuscrito I):** Número acumulado de casos e coeficiente de detecção de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017. (A) e (B) representam o número absoluto de casos por município; (C) e (D) representam o coeficiente de detecção ajustado pelo Estimador Bayesiano Empírico Global (casos/ 100.000 habitantes) para hanseníase e LT, respectivamente. As linhas pretas correspondem à divisão do estado em mesorregiões e as linhas cinzas correspondem aos limites municipais.....68
- Figura 8 (Figura 4 – Manuscrito I):** *Clusters* de alto risco para hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017, detectados pela estatística de varredura espacial de Kulldorff. (A) hanseníase e (B) LT. As linhas pretas correspondem à

divisão do estado em mesorregiões e as linhas cinzas correspondem aos limites municipais.....69

Figura 9 (Figura 5 – Manuscrito I): Análise do índice local de Moran para os coeficientes de detecção ajustados de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017. (A) e (B) representam o mapa LISA para hanseníase e LT, respectivamente; (C) representa o índice local de Moran bivariado (BiLISA). As linhas pretas correspondem à divisão do estado em mesorregiões e as linhas cinzas correspondem aos limites municipais.....70

Figura 10 (Figura 1 – Manuscrito II): Identificação da população do estudo. (A) Critérios de exclusão. (B) *Linkage* entre os bancos de dados de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017..... 84

Figura 11 (Figura 2 – Manuscrito II): Caracterização geográfica dos pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017. (A) Representa o número absoluto de pacientes e o coeficiente de detecção cumulativo para hanseníase e LT nos mesmos indivíduos por município. (B) Representa a análise do índice de Moran local para o coeficiente de detecção cumulativo por município. A base de dados digital georreferenciada dos municípios foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.....89

Figura 12 (Figura 3 – Manuscrito II): Efeito da idade no intervalo de tempo entre o diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar nos mesmos indivíduos segundo modelo de regressão de Cox com *P-splines*. A linha sólida representa o coeficiente *spline* de cada nó estimado, enquanto as linhas tracejadas são os limites dos intervalos de confiança de 95%. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.....91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (Tabela 1 – Manuscrito I): Estratificação dos casos notificados de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) de acordo com as características sociodemográficas no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017.....	71
Tabela 2 (Tabela 1 – Manuscrito II): Distribuição de frequências dos pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) segundo o intervalo de tempo até o diagnóstico da segunda doença e a ordem do diagnóstico. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.....	88
Tabela 3 (Tabela 2 – Manuscrito II): Modelo de risco proporcional de Cox para o tempo decorrido entre o diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar nos mesmos indivíduos. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.....	90
Tabela 4 (Tabela 1 – Manuscrito III): Comparação entre pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar americana (grupo H + LTA) e pacientes diagnosticados apenas com hanseníase (grupo H), segundo sexo, faixa etária e características clínicas da hanseníase. Estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.....	106
Tabela 5 (Tabela 2 – Manuscrito III): Comparação entre pacientes com diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar americana (LTA) (grupo H + LTA) e pacientes diagnosticados apenas com LTA (grupo LTA), segundo sexo, faixa etária e características clínicas da LTA. Estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.....	108
Tabela 6 (Tabela 3 – Manuscrito III): Modelos de regressão logística multivariada ajustados correspondentes às características clínicas de hanseníase (modelo I - grupo H + LTA vs. grupo H) e leishmaniose tegumentar americana (modelo II - grupo H + LTA vs. grupo LTA). Estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.....	109

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos epidemiológicos para avaliação da viabilidade de implementação e efetividade das estratégias integradas de controle das doenças tropicais negligenciadas relacionadas à pele, realizados no continente africano, entre 2018 e 2021.....	44
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Doenças tropicais negligenciadas relacionadas à pele.....	18
2.2	Hanseníase.....	19
2.2.1	Breve histórico.....	19
2.2.2	Aspectos biológicos, imunopatológicos e formas clínicas.....	20
2.2.3	Principais complicações clínicas.....	22
2.3	Leishmaniose tegumentar.....	23
2.3.1	Breve histórico.....	23
2.3.2	Aspectos biológicos, imunopatológicos e formas clínicas.....	23
2.4	Aspectos epidemiológicos de hanseníase e leishmaniose tegumentar com ênfase no Brasil.....	26
2.4.1	Transmissão, ecoepidemiologia e principais fatores de risco.....	26
2.4.2	Casos e áreas de ocorrência.....	29
2.5	Sumário de vigilância e controle de hanseníase e leishmaniose tegumentar...	32
2.5.1	Diagnóstico e tratamento oportunos.....	35
2.6	Integração de ações voltadas para DTNs relacionadas à pele.....	41
3	OBJETIVOS.....	45
3.1	Objetivo geral.....	45
3.2	Objetivos específicos.....	45
4	REFERÊNCIAS.....	46
5	CAPÍTULO I – Manuscrito I.....	60
6	CAPÍTULO II – Manuscrito II.....	78
7	CAPÍTULO III – Manuscrito III.....	100
8	CONCLUSÕES.....	115
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
	APÊNDICE A.....	118
	APÊNDICE B.....	119
	APÊNDICE C.....	120
	ANEXO A	121

1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um grupo de mais de vinte doenças que ocorrem predominantemente em países em desenvolvimento da África, Ásia e Américas. Nessas áreas, as DTNs afetam mais de 1 bilhão de pessoas, especialmente aquelas que vivem em condições de vulnerabilidade social extrema (WHO, 2020). Desde meados dos anos 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem realizado esforços consideráveis em prol do controle, prevenção, eliminação ou erradicação de DTNs. Com base no “Plano Global de Combate as Doenças Tropicais Negligenciadas 2008-2015” (WHO, 2007) e no primeiro roteiro contendo metas mais claras e específicas para cada doença (WHO, 2012), recentemente a OMS lançou o roteiro intitulado “Acabar com a negligência para atingir os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável: Um roteiro para doenças tropicais negligenciadas 2021–2030” (WHO, 2020). Dentre outros, esses documentos são ferramentas fundamentais na orientação de medidas e ações voltadas para a redução da carga das DTNs, e consequentemente para o alcance dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) (Bangert *et al.*, 2017). Os ODS priorizam a redução das desigualdades, a erradicação da pobreza e da fome e o combate às mudanças climáticas. Nesse contexto, a saúde está contemplada no ODS nº3, onde a meta 3.3 especifica as DTNs. Tal meta é avaliada pelo indicador ODS 3.3.5, que mensura o número de pessoas que necessita de intervenções (United Nations, 2015; Bangert *et al.*, 2017; Fürst *et al.*, 2017).

Dentre as DTNs, àquelas relacionadas à pele possuem grande importância no âmbito da saúde pública global, com destaque para hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) (WHO, 2017). Embora sejam entidades mórbidas distintas, elas compartilham diversas características clínicas e epidemiológicas. Tanto hanseníase quanto LT são causadas por patógenos intracelulares obrigatórios, bem como apresentam amplo espectro clínico com envolvimento do tecido mucocutâneo e resposta inflamatória granulomatosa crônica (Costa *et al.*, 2009; Mercadante *et al.*, 2018). Ambas as doenças, geralmente quando diagnosticadas tardiamente ou não tratadas, podem resultar em desfechos graves caracterizados por deformidades e incapacidades físicas. Isso colabora para a ocorrência de estigma e discriminação, gerando impactos psicossociais e econômicos ao dificultar oportunidades de educação, emprego e participação social (Mitjá *et al.*, 2017; Bezerra *et al.*, 2018; Gómez *et al.*, 2019; Utama *et al.*, 2020). Além disso, hanseníase e LT afetam predominantemente populações que vivem em condições socioeconômicas desfavoráveis em países tropicais e subtropicais, onde

frequentemente há sobreposição geográfica das regiões de ocorrência (Kerr-Pontes *et al.*, 2004; Alvar *et al.*, 2006; Costa *et al.*, 2009; Mitjá *et al.*, 2017).

Estima-se que mundialmente sejam registrados, cerca de 200 mil e um milhão de novos casos anuais de hanseníase e LT, respectivamente. Nas Américas, o Brasil é a área endêmica mais relevante para ambas as doenças. A despeito da execução de ações descentralizadas de vigilância e controle, mais de 28.000 novos casos de hanseníase e 21.000 novos casos de LT são notificados em média por ano no país, principalmente nos estados das regiões Norte e Centro-Oeste que compõe a Amazônia Legal (Brasil, 2017a; Brasil, 2019; Brasil, 2021a).

O estado de Mato Grosso é uma área historicamente endêmica para hanseníase (Magalhães *et al.*, 2011) e LT (Carvalho *et al.*, 2002). Ele figura em primeiro e terceiro lugar entre os estados brasileiros quanto ao número absoluto de novos casos anuais de hanseníase e LT, respectivamente. Em 2019, Mato Grosso registrou a maior taxa de detecção de casos novos de hanseníase no país (129,4 casos/100.000 habitantes) (Brasil, 2021a). Para a LT, entre os anos de 2008 e 2020, foram notificados uma média de 2.460 casos por ano (DATASUS, 2021). Tal panorama sugere fortemente que a vigilância e o controle de hanseníase e LT não têm atingido os resultados esperados na área.

A integração de estratégias e programas de controle para as DTNs tem sido recomendada como uma forma de aumentar a relação custo-benefício, garantir medidas duradouras e expandir a área de cobertura geográfica dos serviços de saúde (Gyapong *et al.*, 2010; Mitjá *et al.*, 2017; WHO, 2017; Standley *et al.*, 2018). No entanto, para avaliar a viabilidade de implementação de ações de controle integrado, é fundamental identificar preliminarmente as áreas com sobreposição espacial e conhecer as características dos indivíduos diagnosticados com as mesmas doenças (Engelman *et al.*, 2016; Mitjá *et al.*, 2017). No Brasil, em 2015, um estudo ecológico nacional demonstrou a sobreposição de casos de DTNs em 40% dos municípios brasileiros, com destaque para hanseníase e LT como a combinação mais frequente. Nesse contexto, destacam-se os estados que compõe a região Centro-Oeste, onde 63% dos municípios registraram sobreposição de DTNs (Brasil, 2018).

Apesar das semelhanças epidemiológicas e relevância da ocorrência de hanseníase e LT, não existem estudos de base populacional que abordem conjuntamente os seus padrões espaciais, bem como estudos que avaliem casos diagnosticados com ambas as doenças. Os registros na literatura referentes à coinfeção hanseníase/LT são escassos e limitam-se a relato ou série de casos (Martínez *et al.*, 2018; Vernal *et al.*, 2019). Portanto, há uma necessidade corrente de pesquisas que considerem os aspectos epidemiológicos e clínicos dessa associação com vistas a melhor compreensão da dinâmica de ocorrência dessas doenças e,

consequentemente, aprimoramento do diagnóstico, tratamento e possível controle integrado. Nesse sentido, o presente trabalho abordou essa temática no estado brasileiro de Mato Grosso, tomando por referência as bases de dados dos casos diagnosticados e notificados, fornecidos diretamente pela Secretaria de Saúde do Estado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças tropicais negligenciadas relacionadas à pele

As DTNs constituem um grupo de entidades mórbidas transmissíveis, tratáveis e evitáveis que foram elencadas pela OMS no início dos anos 2000 (WHO, 2007). Dentre outros fatores, elas são consideradas negligenciadas devido ao escasso investimento em pesquisas, dificuldade de implementação de novas técnicas diagnósticas, desinteresse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de drogas e vacinas, baixa eficácia dos programas de controle, bem como a associação a condições de vulnerabilidade social extrema (Lindoso & Lindoso, 2009; Engelman *et al.*, 2016). As DTNs afetam mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo e ocorrem majoritariamente entre as populações mais vulneráveis socioeconomicamente, que possuem menor acesso aos serviços de saúde e que vivem nas regiões dos trópicos (WHO, 2017). Dentre os dez *hotspots* identificados como as áreas globais mais afetadas pelas DTNs, encontra-se o Brasil e os demais países da região Amazônica (Hotez, 2014). Na América Latina, o país é responsável por grande proporção dessas doenças (Hotez, 2014; Hotez & Fujiwara, 2014), com as maiores taxas de detecção localizadas em municípios das regiões Norte e Nordeste (Lindoso & Lindoso, 2009; Brasil, 2018a).

Dentre as vinte DTNs e grupos de doenças atualmente relacionados pela OMS, as doenças que acometem pele e mucosas possuem grande potencial de evolução clínica grave e debilitante. A longo prazo, se não diagnosticadas e tratadas adequadamente, elas podem resultar em incapacidades e deformidades físicas irreversíveis (WHO, 2017; WHO, 2020). Apesar da mortalidade relativamente limitada (Martins-Melo *et al.*, 2015, 2016), as DTNs relacionadas à pele são responsáveis por um número considerável de DALYs – do inglês, *disability-adjusted life years*. O DALYs é um indicador utilizado para mensurar a carga global de uma determinada doença, sendo estimado pelo número de anos de vida perdidos devido à morte prematura (YLLs – do inglês, *years of life lost*) somado ao número de anos vividos com deficiências (YLDs – do inglês, *years lived with disability*). Em uma análise da carga global de DTNs realizada no Brasil, o YLDs foi o componente predominante do DALYs para a maioria das doenças avaliadas. Porém, para algumas DTNs relacionadas à pele, como hanseníase e LT, o DALYs foi composto unicamente pelo YLDs, o que demonstra a relevância de ambas as doenças como causas importantes de morbidade, incapacidades e estigmatização (Martins-Melo *et al.*, 2018).

2.2 Hanseníase

2.2.1 Breve histórico

O estigma relacionado à hanseníase remonta aos escritos bíblicos. As alterações e deformidades físicas causadas pela doença eram associadas às impurezas espirituais e punições divina. Relatos da Idade Média mencionam a perseguição e rejeição social aos doentes de hanseníase, ao descrever que eles eram obrigados a usar vestimentas especiais que os diferenciavam dos indivíduos sadios, bem como a sinalizar sua presença por meio de sinetas (Eidt, 2004). Embora seja uma das doenças mais antigas da humanidade, a origem da hanseníase ainda é incerta. É possível que ela tenha surgido na Ásia, uma vez que em países como Índia, China e Japão, a doença é conhecida há mais de 4.000 anos. Contudo, um papiro datado da época do faraó Ramsés II, sugere que a hanseníase já existia há cerca de 4.300 anos a.C. no Egito (Brasil, 1960; Eidt, 2004; Monot *et al.*, 2005). Apesar dessa divergência, acredita-se que sucessivos processos migratórios tenham propiciado a dispersão da doença para o continente Europeu, onde a ocorrência atingiu seu ápice no século XIII, seguido de declínio gradual a partir do século XVII, possivelmente devido a melhoria das condições de vida da população (Queiroz & Puntel, 1997). Desse modo, concomitantemente, a endemia tendia ao desaparecimento na Europa, persistia na Ásia e África e se adentrava no continente Americano (Queiroz & Puntel, 1997; Eidt, 2004; Monot *et al.*, 2005).

No Brasil, a introdução da hanseníase ocorreu em virtude da colonização portuguesa e sua disseminação foi atribuída principalmente à importação de escravos africanos (Brasil, 1960). Os primeiros casos foram descritos em 1600, na cidade do Rio de Janeiro. Em seguida, focos endêmicos da doença começaram a surgir nas principais colônias litorâneas, de onde se espalhou para todo o território nacional (Eidt, 2004). As primeiras medidas de controle iniciaram a partir de 1700 com a criação de hospitais e asilos-colônias, conhecidos como leprosários, que posteriormente foram cenários do isolamento compulsório dos doentes (Maciel & Ferreira, 2014; Eidt, 2004).

De fato, a descoberta do agente etiológico da hanseníase em 1873, pelo médico norueguês Gerhard Hansen, evidenciou seu caráter infectocontagioso e reforçou o isolamento social como a única medida de contenção da doença na época (Maciel & Ferreira, 2014). Somente entre as décadas de 1950 e 1960, com o advento das sulfonas como tratamento farmacológico da hanseníase, a internação compulsória foi extinta. Nesse contexto, na tentativa de minimizar o estigma e preconceito fortemente inerente à sua conotação, bem como facilitar

o retorno e integração dos doentes à sociedade, em 1976 o Brasil substituiu o uso do termo “lepra” por hanseníase (Brasil, 1995; Eidt, 2004; Maciel & Ferreira, 2014). Logo em seguida, em 1980, com o surgimento de novos agentes antimicrobianos e resistência do bacilo à dapsona (DDS), a OMS preconizou e disponibilizou gratuitamente um novo esquema terapêutico, denominado poliquimioterapia (PQT), que foi implementado no Brasil de forma gradativa a partir de 1986 e perdura até os dias atuais (Eidt, 2004).

2.2.2 Aspectos biológicos, imunopatológicos e formas clínicas

A hanseníase é uma doença crônica, sistêmica e infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* e, o mais recente descoberto, *Mycobacterium lepromatosis* (Han *et al.*, 2009). A doença afeta predominantemente a pele e o sistema nervoso periférico. Porém, as suas formas mais graves podem acometer olhos, mucosas do trato respiratório superior, ossos e testículos (Britton & Lockwood, 2004). A predileção de *M. leprae* por áreas mais extremas do corpo pode ser explicada pelas temperaturas mais baixas nessas regiões, que são ideais para a proliferação do bacilo (Britton & Lockwood, 2004; Lastória & Abreu, 2014).

M. leprae se reproduz por fissão binária no interior de macrófagos e células de *Schwann*, em um ritmo de crescimento extremamente lento, o que reflete diretamente no longo período de incubação da doença, que varia em torno de dois a vinte anos. Além disso, o bacilo não é cultivável em meios artificiais, o que restringe sua replicação apenas em tecidos humanos infectados, patas de camundongos e tatus (Britton & Lockwood, 2004; WHO, 2017). Tais características podem ser atribuídas a configuração do genoma de *M. leprae*, que por sua vez apresenta um elevado percentual de genes e pseudogenes inativos (Cole *et al.*, 2001; Vissa & Brennan, 2001; Lastória & Abreu, 2014). Essas alterações gênicas são responsáveis por uma redução significativa de diferentes vias metabólicas, o que torna o bacilo metabolicamente dependente do seu hospedeiro para o desenvolvimento (Cole *et al.*, 2001; Vissa & Brennan, 2001; Britton & Lockwood, 2004).

A ocorrência da hanseníase como doença pode ser influenciada por fatores genéticos, nutricionais e imunológicos do hospedeiro (Moraes *et al.*, 2006). Ela é caracterizada pela alta infectividade, porém baixa patogenicidade, visto que a maioria dos indivíduos infectados é naturalmente imune. A resposta imune inata é a primeira linha de defesa do organismo, sendo caracterizada pela participação de receptores de reconhecimento de padrões, como os *Toll-like*, expressos principalmente nas membranas de macrófagos, células dendríticas e células de *Schwann* (Mendonça *et al.*, 2008; Fonseca *et al.*, 2017). Por outro lado, a resposta imune

adaptativa é estabelecida mediante a apresentação de antígenos a linfócitos T virgens, que se diferenciam em subpopulações distintas produtoras de citocinas específicas e responsáveis, principalmente, por dois padrões de resposta: Th1 (celular) e Th2 (humoral) (Mendonça *et al.*, 2008). Desse modo, o predomínio de células Th1, que produzem citocinas pró-inflamatórias do tipo IL-2, IL-12, IFN- γ e TNF- α , promove imunidade celular mais intensa e específica, o que confere maior resistência à infecção. Por outro lado, a produção predominante das citocinas IL-4, IL-5 e IL-10 pelas células Th2, estimula a expansão policlonal de linfócitos B e uma resposta tipicamente humoral, que está relacionada à maior suscetibilidade, evolução e agravamento da doença (Britton & Lockwood, 2004; Mendonça *et al.*, 2008; Fonseca *et al.*, 2017).

A caracterização espectral das manifestações clínicas da hanseníase relaciona-se ao paradigma Th1 *versus* Th2 da resposta imune adaptativa (Goulart *et al.*, 2002a). Segundo a classificação de Madrid (1953), baseada em critérios de polaridade, são definidos dois polos estáveis e antagônicos – tuberculoide e lepromatoso/virchowiano – e dois grupos instáveis – dimorfo/*borderline* e indeterminado (Araújo, 2003). A hanseníase indeterminada, caracterizada por um número reduzido de manchas ou máculas hipocrômicas e leve redução de sensibilidade, geralmente é a manifestação clínica inicial da doença (Goulart *et al.*, 2002a; Araújo, 2003; Lastória & Abreu, 2014). Nesse estágio, com base na resposta imune do hospedeiro, ocorre evolução para cura espontânea ou desenvolvimento de uma das formas clínicas polares (Goulart *et al.*, 2002a).

Sendo assim, quando há predomínio de uma resposta Th1 exacerbada, a doença é classificada no polo tuberculoide. Nesse caso, a imunidade celular desenvolvida é responsável pela contenção da proliferação bacilar, porém relaciona-se a um intenso processo inflamatório lesivo. As lesões cutâneas resultantes são pobres em bacilos, únicas ou em pequenos números, bem delimitadas, caracterizadas por placas eritematosas, bordas elevadas e perda significativa de sensibilidade. Em contrapartida, no polo lepromatoso, com o predomínio de células Th2, *M. leprae* se multiplica e dissemina por via hematogênica, o que resulta em múltiplas lesões ricas em bacilos, do tipo nódulos, pápulas, ulcerações e infiltrações difusas (Goulart *et al.*, 2002a; Lastória & Abreu, 2014). Já no grupo dimorfo, as diversas manifestações clínicas se intensificam de acordo com a redução progressiva da resposta imune celular.

Posteriormente à classificação acima mencionada, Ridley & Jopling (1966) propuseram estratificar a hanseníase considerando uma combinação de critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. Em suma, as formas dimorfas oscilam entre os grupos polares – tuberculoide-tuberculoide e lepromatoso-lepromatoso, e são classificadas em três subgrupos

intermediários – dimorfo-tuberculoide, dimorfo-dimorfo e dimorfo-lepromatoso (Mendonça *et al.*, 2008; Lastória & Abreu, 2014).

2.2.3 Principais complicações clínicas

Alterações no equilíbrio do sistema imunológico do hospedeiro frente a *M. leprae* podem desencadear complicações importantes da hanseníase conhecidas como reações hansênicas ou episódios reacionais (Goulart *et al.*, 2002a; Fonseca *et al.*, 2017). Tais quadros derivam de processos inflamatórios agudos, localizados ou sistêmicos, que podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento (Mendonça *et al.*, 2008). Dentre os fatores que podem desencadear a ocorrência dessas reações estão alguns medicamentos utilizados na terapêutica, presença de coinfeções, consumo de álcool, alterações hormonais, bem como traumas físicos ou psicológicos (Foss *et al.*, 2003; Mendonça *et al.*, 2008). As reações podem ser classificadas em: (i) reação tipo 1 ou reação reversa (RR); (ii) reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH); e (iii) neurite isolada. A RR está associada ao aumento abrupto da imunidade celular e se manifesta clinicamente por inflamação, eritema e descamação das lesões cutâneas pré-existentes, surgimento de novas lesões e danos acentuados dos nervos periféricos. Enquanto na reação tipo 2, o episódio inflamatório é estimulado principalmente pela deposição de imunocomplexos nos tecidos, sendo o ENH a principal manifestação clínica, acompanhado por sintomas sistêmicos, tais como febre, mal-estar, edema, mialgia, artralgia e neurite (Lastória & Abreu, 2014; Leon *et al.*, 2016).

Os episódios reacionais ocorrem em grande parte dos casos de hanseníase (30-50%) e são a principal causa de comprometimento neural (Foss *et al.*, 2003; Leon *et al.*, 2016). De fato, em um estudo de coorte prospectivo conduzido nas Filipinas, Balagon *et al.* (2021) demonstraram que quanto maior a proximidade da lesão cutânea inflamada a um determinado nervo, maior o risco de anormalidade neural. As lesões dos nervos periféricos são caracterizadas por infiltrados inflamatórios que destroem as fibras de nervos, o que compromete as funções sensoriais, autonômicas e motoras, e consequentemente, causa as incapacidades físicas. O comprometimento neural pode ocorrer na ausência de lesões de pele e em todas as formas clínicas da hanseníase (Fischer, 2017; Fonseca *et al.*, 2017). No polo tuberculoide, apesar do menor número de nervos afetados, o predomínio da resposta imune Th1, torna o processo inflamatório mais intenso, com formação de granulomas, espessamento de nervos e necrose caseosa. No polo virchowiano, o dano neural é menos intenso, porém é maior o número de nervos lesionados (Mendonça *et al.*, 2008; Fonseca *et al.*, 2017).

2.3 Leishmaniose tegumentar

2.3.1 Breve histórico

Os primeiros relatos da LT datam do primeiro século d.C., na Ásia Central, onde era conhecida pelos viajantes como “botão do oriente”. Nas Américas, especificamente no Peru e Equador, estudos arqueológicos demonstraram a presença de lesões de pele e deformidades faciais, semelhantes ao comprometimento mucoso da doença, esculpidas em cerâmicas (*huacos*) pré-colombianas (Camargo & Barcinski, 2003; Basano & Camargo, 2004). Provavelmente, a referência mais antiga da LT no Brasil foi descrita em 1827, no documento intitulado Pastoral Religiosa Político-Geográfica, em que o missionário Dom Hipólito relata a presença da doença na região Amazônica.

A primeira observação acerca de protozoários do gênero *Leishmania* foi feita na Índia, em 1885, por David Cunningham, em casos de leishmaniose visceral. Em seguida, no ano de 1903, William Leishman e Charles Donovan descreveram formas intracelulares do parasita em tecidos esplênicos, que foi incluído em um novo gênero nomeado *Leishmania*, pelo médico Ronald Ross. No mesmo ano, James Wright identificou o protozoário em lesões cutâneas e denominou como *Leishmania tropica* o agente etiológico do “botão do oriente” (Camargo & Barcinski, 2003; Steverding, 2017). No Brasil, em 1909, Lindenberg e Antonio Carini, independentemente, demonstraram a presença de leishmânias em lesões de pele e mucosas de trabalhadores da Estrada de Ferro Noroeste, no interior de São Paulo, principalmente na cidade de Bauru, o que levou ao nome popular de “úlceras de Bauru”. Posteriormente, em 1911, o médico Gaspar Vianna diferenciou morfollogicamente o parasito brasileiro daquele isolado no Velho Mundo, denominando-o *Leishmania brazilienses* (Vale & Furtado, 2005; Steverding, 2017). Além dessa descoberta, em 1912, Vianna também introduziu o tártaro emético como agente terapêutico da doença. Sequencialmente, esse composto foi a base para a produção dos antimonialis atualmente utilizados para o tratamento de todas as formas de leishmaniose (Vale & Furtado, 2005; Brasil, 2017a).

2.3.2 Aspectos biológicos, imunopatológicos e formas clínicas

A LT é uma doença infecciosa, não contagiosa, crônica, causada por uma variedade de espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Estes são organismos unicelulares, que se reproduzem assexuadamente por divisão binária e possuem um ciclo de vida heteroxênico

(Gontijo & Carvalho, 2003; Rangel & Lainson, 2009). Sendo assim, sua transmissão aos hospedeiros vertebrados ocorre majoritariamente pela picada de fêmeas de flebotômíneos, que inoculam formas extracelulares flageladas e alongadas denominadas promastigotas metacíclicas durante o repasto sanguíneo (Goto & Lindoso, 2012; Maroli *et al.*, 2013). Após a penetração, no interior de células do sistema fagocitário mononuclear, tais formas se diferenciam em estruturas arredondadas/ovóides e aflageladas denominadas amastigotas. As amastigotas realizam o processo reprodutivo intracelular que culmina na ruptura dos macrófagos, liberação de novos exemplares no interstício e infecção de novas células. Ao se alimentarem do sangue de vertebrados infectados, as fêmeas de flebotômíneos podem ingerir amastigotas, que se transformam em promastigotas no trato digestivo. Ao migrarem para o aparelho bucal do inseto, as promastigotas sofrem um processo de metaciclogênese podendo ser transmitidas aos vertebrados em um novo repasto sanguíneo (Goto & Lindoso, 2012; Teixeira *et al.*, 2013).

A divisão do gênero *Leishmania* nos subgêneros *Viannia* e *Leishmania*, proposta por Lainson e Shaw (1987), considera o padrão de desenvolvimento do parasito no intestino do vetor como um dos critérios taxonômicos. Dessa forma, enquanto o subgênero *Viannia* se caracteriza pela reprodução do parasito no intestino posterior do flebótomo, o *Leishmania* se multiplica nos intestinos médio e anterior. Até o momento, já foram descritas sete espécies dermatrópicas que parasitam o ser humano no Brasil, sendo uma pertencente ao subgênero *Leishmania*; *L. (Leishmania) amazonensis* e seis ao *Viannia*, a saber: *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (Viannia) guyanensis*, *L. (Viannia) lainsoni*, *L. (Viannia) naiffi*, *L. (Viannia) shawi* e *L. (Viannia) lindenberg* (Bañuls *et al.*, 2007; Brasil, 2017a).

As espécies de *Leishmania* envolvidas e a resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro estão intimamente relacionadas ao espectro de formas clínicas da LT (Goto & Lindoso, 2012). Enquanto a maior parte dos infectados evolui de forma assintomática ou subclínica, alguns desenvolvem doença marcada pelo acometimento principalmente de pele e mucosas. Classicamente, a LT se manifesta como leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM), que podem ainda ser classificadas conforme Marzochi & Marzochi (1994) (Figura 1). Tal classificação é atualmente adotada para fins de vigilância pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil conforme consta do último Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (MVLT) (Brasil, 2017a).

A LC localizada é a forma mais frequente da doença, e pode ser causada por todas as espécies de *Leishmania* acima mencionadas. O aparecimento de lesões únicas ou em pequenos números, no mesmo segmento corporal, ocorre após um período de incubação que varia de duas

semanas a dois meses (Brasil, 2017a). A úlcera típica possui base eritematosa, infiltrada, granulosa, com bordas elevadas e bem definidas. Geralmente é indolor, porém na presença de infecção bacteriana pode se tornar dolorosa e purulenta. Nessa forma, há predomínio de uma resposta celular específica contra antígenos de *Leishmania* e ao mesmo tempo um equilíbrio entre os padrões Th1 e Th2, o que favorece a regressão espontânea da lesão em alguns indivíduos, com formação de cicatriz cutânea hipopigmentada (Silveira *et al.*, 2004; Reithinger *et al.*, 2007; Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014). Já a forma disseminada da LC ocorre pela formação de lesões múltiplas, ulceradas ou acneiformes, localizadas em vários segmentos do corpo. No entanto, é uma manifestação menos frequente e relacionada principalmente a pacientes imunossuprimidos (Goto & Lindoso, 2012; Brasil, 2017a).

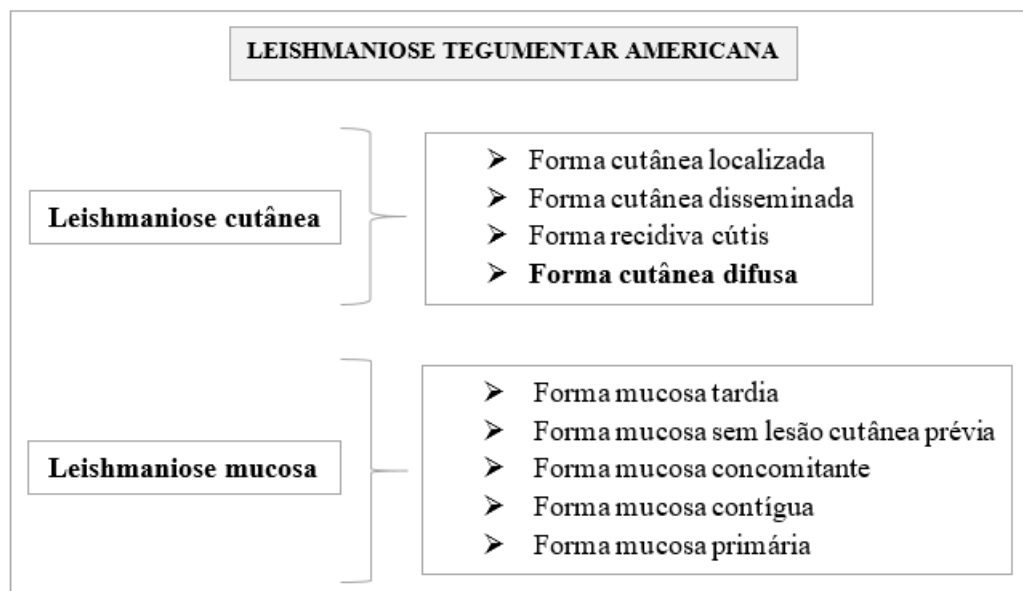


Figura 1: Classificação clínica da leishmaniose tegumentar americana segundo Marzochi & Marzochi (1994) e adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Elaborado pelo autor.

Na LC difusa é marcante o predomínio de células Th2 com anergia do hospedeiro frente ao parasitismo, o que faz desta a forma mais grave de LT. Apesar dos níveis elevados de anticorpos, ocorre proliferação acentuada dos parasitos e disseminação das lesões, que se caracterizam por erupções papulares ou nodulares, não-ulceradas e com infiltração difusa na pele. Além disso, o indivíduo apresenta uma resposta terapêutica ineficaz, que perdura por toda a vida. Trata-se de uma apresentação clínica rara no Brasil, onde está associada a infecções por *L. (L.) amazonensis* (Reithinger *et al.*, 2007; Goto & Lindoso, 2012; Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014; Brasil, 2017a).

Já a LM é causada majoritariamente pela espécie *L. (V.) braziliensis*, seguida em menor frequência por *L. (V.) guyanensis*. Esta forma é caracterizada pelo desenvolvimento de uma

resposta do tipo Th1 exacerbada, que paradoxalmente elimina os parasitas, mas promove destruição tecidual, que pode resultar em lesões desfigurantes em mucosas. Isso ocorre possivelmente pela secreção elevada de INF- γ e TNF- α e baixa expressão da citocina moduladora IL-10 (Bacellar *et al.*, 2002). A mucosa nasal é a principal área acometida, podendo progredir para a face, lábios, palato mole, faringe e laringe, com edema, ulceração, infiltração e perfuração do septo nasal (Goto & Lindoso, 2012; Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014).

A forma clássica da LM (mucosa tardia) frequentemente se desenvolve nos primeiros cinco anos após a ocorrência da LC (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2014). Acredita-se que isso ocorra em cerca de 3 a 5% dos casos de LC (Mota & Miranda, 2011; Brasil, 2017a). Geralmente está relacionada a lesões cutâneas múltiplas, tratamento inadequado ou cura espontânea da forma cutânea. A LM também pode se manifestar sem evidências de cicatriz de LC, sendo classificada como forma mucosa sem lesão cutânea prévia. Isso pode ser devido à infecção primária subclínica ou à presença de lesões cutâneas pequenas, não ulceradas, que evoluíram imperceptivelmente para cura (Mota & Miranda, 2011; Brasil, 2017a). Com menor frequência, a lesão mucosa pode ocorrer simultaneamente com a lesão cutânea, em locais distantes do corpo, sendo denominada LM concomitante. Ademais, pode estar associada à extensão da lesão cutânea em direção à cavidade oronasal, quando é denominada LM contígua. Por fim, mais raramente, pode haver a forma mucosa primária, que se decorre da inoculação direta do parasito em lábios ou genitais (Mota & Miranda, 2011; Brasil, 2017a).

2.4 Aspectos epidemiológicos de hanseníase e leishmaniose tegumentar com ênfase no Brasil

2.4.1 Transmissão, ecoepidemiologia e principais fatores de risco

No Brasil, a LT é transmitida aos seres humanos por meio de uma complexa rede de transmissão, que varia de acordo com a localização geográfica, as espécies de *Leishmania* (elencadas no subtópico 2.3.2), os vetores e os reservatórios envolvidos (Lainson, 2010; Brasil, 2017a). No que diz respeito aos vetores, a transmissão envolve pequenos insetos genericamente denominados flebotomíneos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). Tais insetos, pertencem principalmente ao gênero *Lutzomyia*, e são popularmente conhecidos como mosquito-palha, birigui ou tatuquira (Rangel & Lainson, 2009; Brasil, 2017a). Geralmente eles apresentam maior atividade crepuscular e noturna. Durante o dia se abrigam em locais com baixa ou nenhuma luminosidade, umidade e abundância de matéria orgânica em decomposição, o que

acredita-se propiciar o desenvolvimento larval. Diferentemente dos machos, que se alimentam exclusivamente de açúcares vegetais, as fêmeas são hematófagas, uma vez que necessitam de sangue humano ou animal para a maturação dos ovos (Maroli *et al.*, 2013; Ready, 2013). As espécies de flebotomíneos envolvidas na transmissão da LT estão amplamente distribuídas pelo território nacional, sendo as principais: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lu. whitmani*, *Lu. umbratilis*, *Lu. intermedia*, *Lu. wellcomei* e *Lu. migonei* (Brasil, 2017a). Tal distribuição varia de acordo com o tipo de vegetação, condições climáticas e diversidade de hospedeiros e reservatórios (Cardenas *et al.*, 2006; Costa *et al.*, 2007; Rangel & Lainson, 2009; Maroli *et al.*, 2013; Almeida *et al.*, 2015).

A complexidade epidemiológica da LT se estende à dinâmica e multifatorial interação reservatório-parasito (Quaresma *et al.*, 2011; Brasil, 2017a). De acordo com uma revisão conduzida por Roque & Jansen (2014), diferentes espécies de mamíferos já foram descritas como hospedeiros de espécies de *Leishmania* spp. relacionadas à LT. No entanto, ao empregar parâmetros mais criteriosos, um número mais restrito de hospedeiros silvestres e sinantrópicos têm sido incriminados como potenciais reservatórios (Quaresma *et al.*, 2011; Roque & Jansen, 2014). Dentre eles, destacam-se alguns roedores (*Rattus rattus*, *Thrichomys laurentius* e *Necomys lasiurus*), marsupiais (*Didelphis marsupialis*) e edentados (*Choloepus didactylus*) (Roque & Jansen, 2014). Embora a infecção por espécies dermatrópicas de *Leishmania* já tenha sido demonstrada em animais domésticos (por exemplo, *Canis familiaris* e *Felis catus*), o papel dos mesmos como reservatórios ainda é tido como inconclusivo no Brasil (Schubach *et al.*, 2004; Quaresma *et al.*, 2011; Brasil, 2017a).

Considerando os mamíferos silvestres, acredita-se que eles sustentem a LT como uma zoonose primária, que pode acometer acidentalmente o homem quando este adentra o seu ciclo de transmissão, o que caracteriza uma antroponose. Assim, a LT pode apresentar diferentes padrões epidemiológicos, denominados: (i) silvestre – quando a transmissão ocorre entre animais silvestres, em locais de vegetação primária; (ii) ocupacional – quando ocorre devastação de matas e florestas para a construção de estradas, usinas, extração madeireira, mineração, atividades agropecuárias, treinamento militar, práticas de ecoturismo e lazer; ou (iii) rural e periurbano – quando o homem constrói assentamentos ou ocupa encostas e periferias de áreas urbanas que possuem matas secundárias ou remanescentes (Brasil, 2017a). Este último padrão supostamente favorece a adaptação de determinadas espécies de vetores ao ambiente peridomiciliar/domiciliar, bem como a presença de reservatórios sinantrópicos e domésticos, o que propicia a transmissão do parasito ao homem (Costa *et al.*, 2007; Araújo *et al.*, 2016; Thies *et al.*, 2016). Consequentemente, isso pode explicar a ocorrência da doença em mulheres,

crianças e idosos, contrapondo ao perfil clássico de acometimento da LT, representado por homens na idade produtiva (Soares *et al.*, 2014; Brilhante *et al.*, 2017).

Em uma revisão sistemática, Buzanovsky *et al.* (2020) identificaram uma variedade de determinantes ambientais e socioeconômicos relacionados à ocorrência e transmissão da LT no Brasil. Corroborando aos padrões epidemiológicos, os principais fatores de risco foram associados a maior exposição do ser humano aos vetores, tais como: ocupação profissional (extrativismo, agropecuária), hábitos de vida (caça, pesca, corte de lenha), desmatamento e presença de residências próximas a florestas ou localizadas em áreas rurais (assentamentos, quilombos). Além disso, o maior risco de ocorrência da doença foi detectado em populações de baixa renda e com acesso limitado a serviços públicos básicos de saúde e saneamento, o que reforça a forte e consolidada associação da leishmaniose com a pobreza (Alvar *et al.*, 2006; Buzanovsky *et al.*, 2020).

Enquanto a LT possui um ciclo de transmissão complexo, acredita-se que a transmissão de *M. leprae* seja mais direta. Embora o mecanismo exato ainda não esteja plenamente elucidado (Silva *et al.*, 2018), aceita-se atualmente a transmissão majoritária de pessoa a pessoa através de gotículas que acessam as vias aéreas superiores, por meio de contato próximo e prolongado entre indivíduos suscetíveis e casos bacilíferos não tratados (Rodrigues & Lockwood, 2011; Cruz *et al.*, 2017). Embora menos frequente, outras vias de transmissão já foram relatadas na literatura (Lastória & Abreu, 2014), inclusive por meio de contato com animais (Truman *et al.*, 2011). No sul dos Estados Unidos, Truman *et al.* (2011) detectaram cepas idênticas de *M. leprae* em tatus (*Dasypus novemcinctus*) e em casos de hanseníase, o que evidenciou o potencial papel desses animais como reservatórios naturais do bacilo e uma provável transmissão zoonótica da doença na região. Corroborando esses achados, evidências da hanseníase como uma zoonose envolvendo tatus também já foram relatadas em algumas regiões do Brasil (Silva *et al.*, 2018; Dets *et al.*, 2020). Além desses edentados, mais recentemente esquilos vermelhos (*Sciurus vulgaris*) e chimpanzés selvagens (*Pan troglodytes verus*) foram considerados potenciais reservatórios/hospedeiros do bacilo na Grã-Bretanha e Costa do Marfim, respectivamente (Avanzi *et al.*, 2016; Hockings *et al.*, 2021). Hockings *et al.* (2021) especulam que fontes ambientais podem estar relacionadas à origem das infecções nos chimpanzés africanos. De fato, de acordo com uma revisão sistemática realizada por Valois *et al.* (2015), *M. leprae* pode sobreviver na água e no solo, sendo a transmissão ambiental possivelmente relacionada à intensidade de exposição do indivíduo ao ambiente contaminado.

Sabe-se que determinantes socioambientais têm sido associados à ocorrência da doença em diferentes regiões brasileiras (Silva *et al.*, 2010; Murto *et al.*, 2013). Em um estudo

ecológico desenvolvido na Amazônia Legal brasileira, Silva *et al.* (2010) verificaram associação entre coeficientes de detecção da hanseníase e áreas de desmatamento, que foram consequência da ocupação territorial. De fato, Murto *et al.* (2013), por meio de um estudo caso-controle no estado do Maranhão, identificaram a migração dentro e fora do estado como um fator associado à transmissão da hanseníase. Além de estabelecer uma comunicação entre áreas endêmicas e não-endêmicas, o processo migratório desencadeia um crescimento populacional desordenado, que já se mostrou diretamente associado à ocorrência da doença (Kerr-Pontes *et al.*, 2004; Murto *et al.*, 2013). Em uma revisão sistemática seguida de metanálise, Pescarini *et al.* (2018) observaram que sexo masculino, trabalho braçal, contato domiciliar com o caso índice e residência em habitação com cinco ou mais indivíduos foram fatores socioeconômicos associados à hanseníase. Ademais, segundo Nery *et al.* (2019), quanto menor o nível de escolaridade e renda *per capita*, maior o risco de ocorrência da doença.

2.4.2 Casos e áreas de ocorrência

A LT ocorre em caráter endêmico em 89 países localizados principalmente nos trópicos (WHO, 2021a). Apesar de serem estimados mundialmente cerca de 0,7 a 1,3 milhões de novos casos anuais, no ano de 2020 houve pouco mais de 200.000 novos registros, possivelmente pelo fato de os serviços de saúde terem priorizado suas ações para o controle da COVID-19 (WHO, 2021a). Embora amplamente distribuída, mais de 80% dos casos se concentram atualmente em apenas sete países, a saber: Afeganistão, Paquistão, Síria, Iraque, Argélia, Colômbia e Brasil (Figura 2) (WHO, 2021a). No continente Americano, aproximadamente 40.000 novos casos de LT foram notificados em 2020, sendo o Brasil responsável pelo maior número de registros (16.432), seguido da Colômbia (6.161), Peru (4.178), Nicarágua (3.443) e Bolívia (2.059), o que corresponde a uma incidência global na região de 18,4 casos/100.000 habitantes (PAHO, 2021).

No Brasil, entre os anos de 2003 e 2018, foi registrada uma média anual de 21.158 novos casos de LT, com coeficiente médio de detecção de 11,3 casos/100.000 habitantes. Desde 2003, há registros de casos autóctones de LT em todas as unidades federativas, com as maiores taxas de incidência nas regiões Norte e Centro-Oeste do país (Figura 3) (Brasil, 2017a; Brasil, 2019; Portela & Kraenkel, 2021). Recentemente, Portela & Kraenkel (2021), ao investigarem a dinâmica espaço-temporal da LT no território nacional, detectaram que quase 80% dos casos reportados entre 2001 e 2017 ocorreram em apenas 10% dos municípios, localizados principalmente na Bahia e nos estados que compõem a Amazônia Legal brasileira, com

destaque para o Maranhão, Rondônia, Pará e Mato Grosso (Figura 3). Além disso, os autores detectaram que o risco de ocorrência da doença nos estados da Amazônia Legal entre 2001 e 2015 foi 12 vezes maior quando comparado aos demais estados (Portela & Kraenkel, 2021).

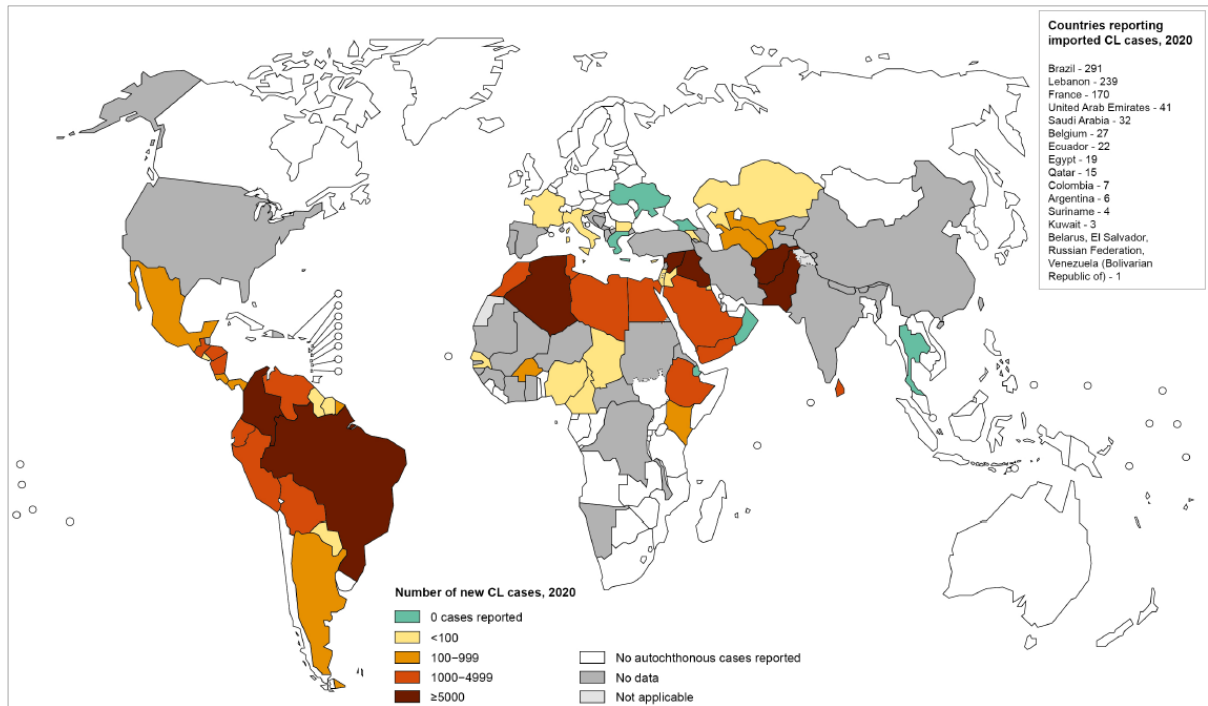


Figura 2: Distribuição mundial dos novos casos de leishmaniose tegumentar segundo países no ano de 2020. Extraído de WHO (2021b).

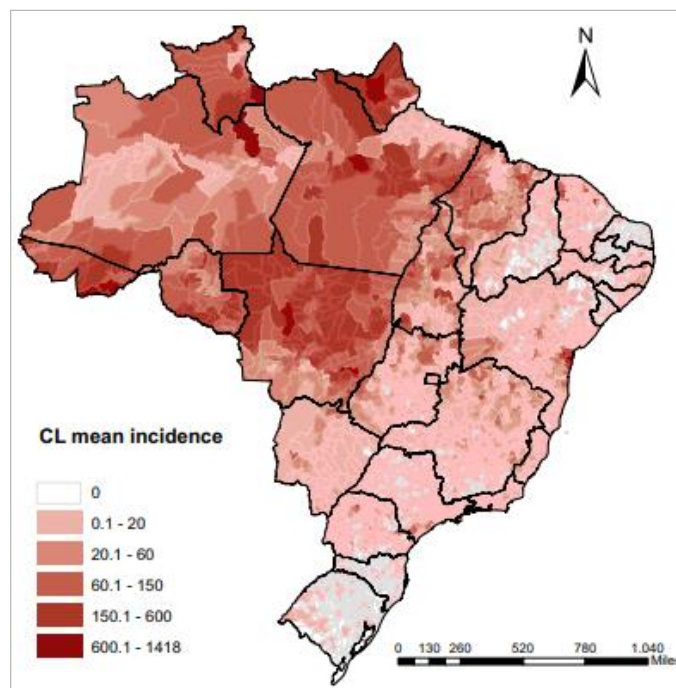


Figura 3: Distribuição espacial da taxa média de incidência (/100.000 habitantes) de leishmaniose tegumentar segundo município brasileiro no período de 2001-2017. Extraído de Portela & Kraenkel (2021).

Assim como a LT, a hanseníase é endêmica nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, especialmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Dados mais atualizados da OMS mostram que, no ano de 2020, 96 países registraram 127.396 novos casos da doença, com uma taxa de detecção global de 16,4 casos/1.000.000 de habitantes. Embora alto, quando comparado ao ano de 2019, em 2020 houve um declínio de 37% no número de novos casos registrados e de 21% no número de países que disponibilizaram informações para a OMS. Tal discrepância também é provável reflexo da pandemia de COVID-19. Apesar disso, o padrão de distribuição espacial usualmente observado em outros anos se manteve, sendo as maiores proporções de novos casos detectadas no sudeste Asiático e Brasil. Em termos proporcionais, Índia, Indonésia e Brasil foram sozinhos responsáveis por 74% do total de novos casos mundiais em 2020, com mais de 10.000 registros em cada país (WHO, 2021b) (Figura 4).

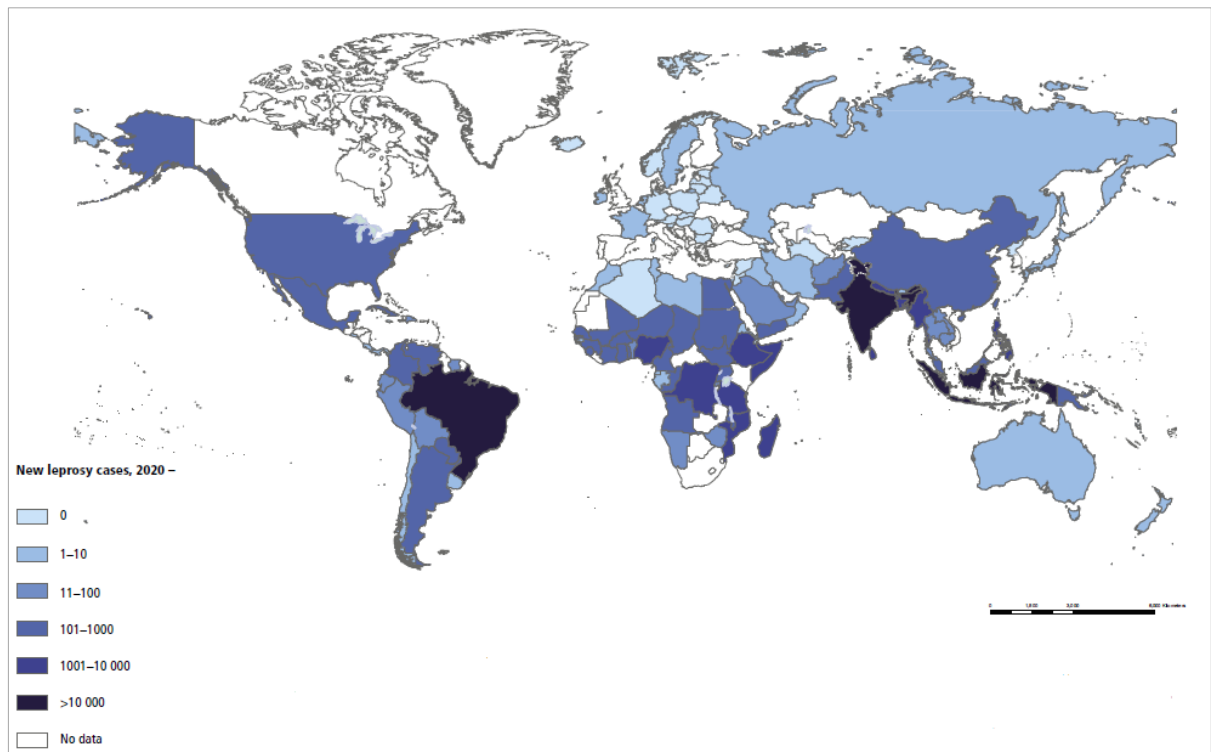


Figura 4: Distribuição mundial dos novos casos de hanseníase segundo países no ano de 2020. Extraído de WHO (2021c).

Mesmo com os avanços nos últimos anos, o Brasil tem ocupado o segundo lugar dentre os países com maior registro de número absoluto de novos casos de hanseníase. Nas Américas, dentre os 19.195 registros em 2020, 94% foram notificados no Brasil (WHO, 2021b). Durante o período de 2010-2019, o país registrou aproximadamente 302.000 novos casos. Apesar do declínio na taxa de detecção global anual, que variou de 18,2 para 13,2 casos/100.000 habitantes de 2010 para 2019, o Brasil ainda se mantém um como um país de alta endemicidade segundo

parâmetros definidos pelo MS (Brasil, 2016; Brasil, 2021a). No entanto, a distribuição da doença ocorre de forma totalmente heterogênea entre as cinco mesorregiões do país (Silva *et al.*, 2017).

As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste consistem nas áreas de maior ocorrência da doença, sendo os estados de Mato Grosso e Tocantins responsáveis pelas maiores taxas de detecção registradas no ano de 2019: 129,4 e 96,4 casos/100.000 habitantes, respectivamente (Brasil, 2021a). Corroborando esses valores, em um estudo ecológico de análise de varredura espacial para áreas de alto risco para hanseníase no Brasil, entre 2001 e 2015, Rodrigues *et al.* (2020) detectaram *clusters* espaciais significativos com elevadas taxas de detecção essencialmente em municípios localizados nas regiões supracitadas. Embora esses agrupamentos tenham representado somente 21% da população brasileira, eles concentraram 60% dos novos casos de hanseníase notificados no intervalo de tempo avaliado.

2.5 Sumário de vigilância e controle de hanseníase e leishmaniose tegumentar

No Brasil, tanto a hanseníase quanto a LT estão presentes na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública (Brasil, 2020a). Portanto, todo caso diagnosticado dessas doenças deve ser reportado, por meio da ficha de notificação específica para cada uma, ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dados sobre características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais devem ser devidamente preenchidos pelos profissionais de saúde. Especificamente para a hanseníase é preconizado o Boletim de Acompanhamento Mensal, a fim de monitorar o número de contatos examinados, possíveis episódios reacionais e completude do tratamento farmacológico. Ademais, os formulários de Avaliação do Grau de Incapacidade Física e Avaliação Neurológica Simplificada devem ser preenchidos, minimamente, durante o diagnóstico e alta por cura (Brasil, 2016). A notificação de ambas as doenças desencadeia um processo de investigação epidemiológica, acompanhamento e desfecho clínico do caso pela unidade de vigilância local. Isso é de suma importância para a atualização dos indicadores epidemiológicos e operacionais, os quais avaliam as intervenções e direcionam o planejamento das ações de controle (Brasil, 2016; Brasil, 2017a).

De acordo com as “Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública”, o controle da hanseníase se baseia no diagnóstico precoce, tratamento oportuno dos casos, prevenção e tratamento de incapacidades, bem como vigilância dos contatos domiciliares (Brasil, 2016). Nas últimas décadas, o programa global de hanseníase

da OMS registrou avanços significativos na redução da carga global da doença. Diferentemente das estratégias anteriores, que tinham como meta principal a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (isto é, taxa de prevalência inferior a 1 caso/10.000 habitantes), a mais recente estratégia nomeada “Rumo zero à hanseníase: estratégia global de hanseníase 2021-2030”, se concentra na interrupção da transmissão e na ocorrência de zero casos autóctones. Além disso, têm-se como objetivos atingir indicadores relativos à redução de incapacidade física, estigma e discriminação no patamar zero (WHO, 2021c). No entanto, no âmbito nacional, o Brasil ainda não atingiu sequer a meta de eliminação da doença como um problema de saúde pública, mesmo com a descentralização das estratégias de controle, iniciada nos anos 2000, pela incorporação das ações do Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) nas unidades de Atenção Primária à Saúde (APS), e com a atual implementação da “Estratégia nacional para enfrentamento da hanseníase 2019-2022” (Brasil, 2021a; Brasil, 2021b).

A descentralização das ações de controle proporciona maior acesso à saúde no Sistema Único de Saúde (SUS), o que possibilita detecção precoce de novos casos, tratamento adequado, e consequentemente redução de incapacidades (Pacheco *et al.*, 2021). No entanto, Saltarelli & Seixas (2016), em uma revisão integrativa, verificaram que ainda existem inúmeras dificuldades e barreiras na inserção das ações do PNCH aos serviços de APS, tais como: (i) poucos profissionais capacitados e empenhados; (ii) alta rotatividade de médicos; (iii) ausência de analistas qualificados para realização de baciloscopia; (iv) estrutura física precária; (v) planejamento inadequado no estoque de medicamentos; (vi) não priorização da doença; (vii) falta de recursos para educação em saúde; e (viii) sistema não efetivo de referência e contrarreferência. Um estudo observacional retrospectivo, conduzido em um centro de referência do Rio de Janeiro, ao comparar o perfil de casos antes e após a implementação da estratégia de descentralização, demonstrou que, no segundo momento, dentre os casos diagnosticados com hanseníase, 40% apresentaram algum grau de incapacidade física durante o diagnóstico (Barbieri *et al.*, 2016). Tais achados são consequências das dificuldades acima elencadas, bem como reforçam a importância do apoio matricial dos centros de referência aos serviços de APS. Ao mesmo tempo, é preciso reconhecer e superar as fragilidades da APS para que a equipe de saúde esteja cada vez mais apta para a conclusão diagnóstica, não restringindo seu papel apenas na suspeição e encaminhamento de casos (Corrêa *et al.*, 2022).

Outro fator relacionado ao diagnóstico tardio e também responsável por resultados subestimados dos indicadores é a subnotificação de casos. Nesse sentido, Oliveira *et al.* (2021), por modelagem matemática, sugeriram que a subnotificação é ainda um fenômeno comum no

Brasil, visto que cerca de 10%, isto é, 33.252 novos casos de hanseníase não foram notificados no período de 2007 a 2015, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, onde há sabidamente um menor registro da doença.

Para a LT, as ações de controle e vigilância atualmente vigentes no Brasil estão disponibilizadas no MVLT proposto pelo MS. Elas são baseadas essencialmente no diagnóstico oportuno e tratamento adequado dos casos humanos, controle vetorial e educação em saúde. Enquanto as medidas voltadas para os casos humanos visam reduzir deformidades e óbitos, aquelas voltadas para os vetores objetivam a redução do risco de transmissão da doença (Brasil, 2017a). Devido as peculiaridades da LT, as estratégias de controle e vigilância, coordenadas e executadas de forma descentralizada pelas secretarias estaduais e municipais de saúde, devem ser flexíveis, distintas e direcionadas de acordo com as características epidemiológicas particulares de cada localidade (Basano & Camargo, 2004; Brasil, 2017a).

No âmbito coletivo, recomenda-se o controle químico para redução da densidade vetorial em áreas onde a ocorrência da doença possua padrão rural e periurbano. Tal medida consiste na aplicação de inseticidas piretroides de ação residual nas paredes internas e externas de todos os domicílios e anexos localizados em um raio de 500 metros do caso registrado. A recomendação é feita para áreas com registros de mais de um caso humano ou casos em menores de 10 anos, no período de seis meses, com evidências de transmissão domiciliar (Basano & Camargo, 2004; Brasil, 2017a). Nesse contexto, a vigilância entomológica é de suma importância no auxílio da investigação epidemiológica e direcionamento das medidas de controle, uma vez que é responsável pela verificação da presença e identificação das espécies de vetores circulantes, determinação da distribuição sazonal e definição da autoctonia e da transmissão no ambiente domiciliar/peridomiciliar (Brasil, 2017a).

Além do controle químico e vigilância entomológica, medidas preventivas também devem ser adotadas a fim de minimizar o contato entre o vetor e o ser humano, bem como evitar a proliferação dos flebotomíneos. Dentre as medidas de proteção individual, destacam-se o uso de repelentes, mosquiteiros, telas finas em portas e janelas, além de distanciamento de 400-500 metros entre as moradias e a mata. Também são recomendadas medidas que envolvam o manejo ambiental, tais como poda de árvores, limpeza de quintais e abrigos de animais domésticos e destino adequado do lixo orgânico. Essas medidas impedem a formação de criadouros para o desenvolvimento das formas imaturas do vetor e afasta animais sinantrópicos, potencialmente reservatórios do parasita, dos peridomicílios (Basano & Camargo, 2004; Brasil, 2017a).

Assim como a hanseníase, a LT também enfrenta diversas dificuldades na execução das ações de controle. Em locais onde a transmissão está associada aos padrões silvestre e/ou

ocupacional, como por exemplo na região Amazônica, as medidas de controle são dificilmente implantadas, uma vez que não são aplicáveis aos vetores e reservatórios (Basano & Camargo, 2004; Guerra *et al.*, 2015). Ademais, a fragilidade dos serviços de APS, principalmente no que diz respeito à infraestrutura diagnóstica e recursos humanos, impacta em um longo atraso na detecção de casos (Basano & Camargo, 2004; WHO, 2010).

2.5.1 Diagnóstico e tratamento oportunos

Apesar de serem os pilares centrais dos programas de controle de hanseníase e LT, o diagnóstico e tratamento oportunos também representam os maiores problemas atualmente enfrentados para o êxito das ações. Sendo assim, no presente subtópico serão abordadas generalidades, limitações e perspectivas relacionadas aos principais métodos de diagnóstico e tratamento de ambas as doenças no Brasil.

A hanseníase é diagnosticada essencialmente com base na combinação de achados clínicos e epidemiológicos. Em termos clínicos, um caso se define pela presença de pelo menos: (i) lesão de pele com alteração de sensibilidade; (ii) espessamento de nervos associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e/ou (iii) baciloscopia positiva. Desta forma, a presença de profissionais de saúde capacitados e treinados é primordial para o reconhecimento de áreas e/ou lesões cutâneas com alteração sequencial de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil (Brasil, 2016).

Além da investigação dermatológica, a palpação dos nervos periféricos também é de extrema importância, principalmente na detecção de casos de hanseníase neural pura, o que torna o diagnóstico ainda mais desafiador (Reibel *et al.*, 2015; Brasil, 2016). De fato, em um estudo conduzido no território brasileiro, entre 2003 e 2017, Neves *et al.* (2021) verificaram que a chance de casos diagnosticados com nervos afetados e sem lesões de pele terem diagnóstico falso-positivo para a hanseníase é 2,5 vezes a chance dos casos diagnosticados com nervos afetados e com lesões de pele terem o diagnóstico errôneo. Nesses casos, a fim de minimizar resultados falso-negativos, exames de apoio ao diagnóstico devem ser empregados, como a histopatologia de biópsia do nervo, eletroneuromiograma e ultrassonografia (Britton & Lockwood, 2004; Brasil, 2021c). A propósito, Bernardes-Filho *et al.* (2021) recentemente descreveram, dentre outros marcadores, a importância de evidências radiológicas compatíveis com hanseníase em uma série de sete casos que buscaram atendimento em um serviço de emergência do município brasileiro de Ribeirão Preto. Embora os indivíduos apresentassem

queixas diversas, todos referiam sintomas neurológicos crônicos sem diagnóstico de base previamente definido.

Testes laboratoriais adicionais também são recomendados, sempre que possível, com o intuito de auxiliar no diagnóstico diferencial com outras dermatoses, inclusive a LT, na suspeita de recidiva e na classificação terapêutica. Dentre eles, destaca-se a baciloscopia, que avalia a carga bacilar, ao detectar, por microscopia óptica, a presença de *M. leprae* em esfregaços de raspado intradérmico de amostras de lesão suspeita, lóbulos de orelha e cotovelos. Embora seja um método simples, de baixo custo e comumente empregado nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública, os resultados são diretamente influenciados pela qualidade do material, habilidade do analista e baixa sensibilidade da técnica (Brasil, 2021c). Quando positiva, a baciloscopia classifica o caso como multibacilar – MB, independentemente do número de lesões. Contudo, um resultado negativo não exclui o diagnóstico de hanseníase e nem classifica o caso obrigatoriamente como paucibacilar – PB (até cinco lesões) (Britton & Lockwood, 2004; Brasil, 2016).

Vários testes sorológicos têm sido desenvolvidos para a detecção de anticorpos contra o antígeno nativo glicolípido fenólico-1 de *M. leprae* ou seus análogos recombinantes, por meio de imunocromatografia rápida ou imunoensaio enzimático (Fabri *et al.*, 2016). Apesar de apresentarem elevada especificidade, tais testes possuem sensibilidade limitada para casos PB, uma vez que estes desenvolvem predominantemente resposta imune celular (Lobato *et al.*, 2011; Brasil, 2021c). Por outro lado, a positividade desses testes pode ser indicativa de infecção subclínica em indivíduos assintomáticos, o que implicaria maior risco de desenvolvimento de formas clínicas da doença. Sendo assim, tais testes podem ser potencialmente úteis no rastreamento de contatos de casos índices e no monitoramento de populações que vivem em áreas endêmicas. Isso pode contribuir substancialmente para o diagnóstico precoce, principalmente entre casos MB (Fabri *et al.*, 2016; Brasil, 2021c).

Dentre as técnicas moleculares, destacam-se a reação em cadeia da polimerase convencional (PCR – do inglês, *polymerase chain reaction*), *nested* PCR e PCR em tempo real (qPCR – do inglês, *quantitative polymerase chain reaction*). Tais métodos permitem a detecção do DNA de *M. leprae* em diversificadas amostras biológicas, como esfregaços de pele, nervos, urina, *swab* nasal e sangue periférico (Martinez *et al.*, 2014). Nos últimos anos, diferentes alvos têm sido descritos na tentativa de tornar o diagnóstico molecular mais sensível e específico (Martinez *et al.*, 2014; Reis *et al.*, 2014; Reibel *et al.*, 2015). Porém, somente em 2021, pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz concluíram pioneiramente o desenvolvimento e validação de um teste diagnóstico baseado em qPCR multiplex. Tal técnica é capaz de detectar

duas regiões distintas do genoma de *M. leprae* (RLEP e 16S rRNA) com sensibilidade e especificidade de 91% e 100%, respectivamente (Manta *et al.*, 2022).

Em paralelo, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou a inclusão do teste molecular qPCR (KIT NAT Hanseníase[®]), bem como do teste rápido imunocromatográfico (BIOCLIN FAST ML FLOW[®]), como ferramentas auxiliares do diagnóstico clínico da hanseníase no Brasil. A inserção dessas novas ferramentas, tanto nos laboratórios de referência quanto nas unidades básicas de saúde, irá contribuir para o processo de tomada de decisões dos profissionais médicos, e consequentemente, na redução do diagnóstico tardio e das incapacidades físicas (Brasil; 2021d; Brasil, 2021e).

Após a conclusão diagnóstica, a instituição imediata do tratamento é o próximo passo para alcançar a cura e interromper a cadeia de transmissão da hanseníase (Brasil, 2016). A PQT padrão preconizada pela OMS é composta por dois medicamentos bacteriostáticos – DDS e clofazimina (CFZ) e um bactericida – rifampicina (RFM). Recentemente, a PQT única tem sido recomendada como tratamento de primeira escolha para a hanseníase. Desse modo, tanto os casos PB quanto os MB são tratados com uma dose mensal supervisionada de RFM e doses diárias autoadministradas de DDS e CFZ, sendo a duração do tratamento baseada na classificação operacional, ou seja, 6 e 12 meses para PB e MB, respectivamente (WHO, 2018a; Brasil, 2021c).

Apesar da redução significativa da carga global da hanseníase condicionada à introdução da PQT, o longo período de tratamento, principalmente em casos MB, é um dos fatores relacionados ao abandono da terapêutica, que repercute no aumento do risco de desenvolvimento de resistência medicamentosa, incapacidades físicas e recidivas (Ignotti *et al.*, 2001; Ferreira *et al.*, 2011; WHO, 2021b). Além disso, alguns indivíduos podem desenvolver efeitos adversos clássicos, tais como anemia hemolítica acarretada pela DDS, a hepatotoxicidade geralmente causada pela interação entre DDS e RFM, bem como os efeitos gastrointestinais e ictiose desencadeados pela CFZ (Goulart *et al.*, 2002b; Marques *et al.*, 2012). Nesses casos, são recomendados esquemas alternativos preestabelecidos de acordo com a droga a ser substituída, sendo minociclina, ofloxacina e claritromicina os agentes antimicrobianos preconizados (Brasil, 2021c).

Cabe ainda ressaltar que o uso de RFM em dose única como quimioprofilaxia tem se mostrado eficaz na prevenção do desenvolvimento de hanseníase em contatos próximos de casos recém-diagnosticados (Moet *et al.*, 2008). Recentemente, um estudo internacional multicêntrico denominado programa de profilaxia pós-exposição à hanseníase (LPEP – do inglês, *leprosy post-exposure prophylaxis*) foi conduzido em sete países, dentre eles o Brasil,

com o intuito de avaliar a eficácia, impacto e viabilidade do rastreamento de contatos, bem como da administração de RFM em dose única (Barth-Jaeggi *et al.*, 2016). Os resultados do LPEP mostraram que a quimioprofilaxia é segura, viável e bem aceita por pacientes, contatos e profissionais da saúde (Richardus *et al.*, 2021). Além disso, Blok *et al.* (2021) por meio de uma modelagem matemática, mostraram que o LPEP pode acelerar a redução das taxas de detecção da hanseníase a longo prazo. Tomadas em conjunto, tais evidências recomendam fortemente a implementação do LPEP nas atividades de controle da hanseníase (Richardus *et al.*, 2021). De fato, alguns países endêmicos já efetuaram a incorporação nos seus sistemas de saúde. Entretanto, no Brasil a CONITEC ainda não foi favorável à LPEP por julgar frágeis as evidências científicas disponíveis (Brasil, 2020b).

No contexto da LT, a confirmação de casos também pode ser realizada apenas por critérios clínicos-epidemiológicos. Nesse caso, deve-se considerar a presença de lesão cutânea e/ou mucosa sugestiva associada à procedência ou deslocamento do indivíduo para áreas de transmissão e sem acesso a métodos laboratoriais (Brasil, 2017a). No entanto, sempre que possível, a confirmação laboratorial deve ser priorizada, devido principalmente à toxicidade terapêutica e ao amplo diagnóstico diferencial da LT com inúmeras dermatoses granulomatosas, dentre elas a hanseníase (Murbach *et al.*, 2011; Brasil, 2017a). Os testes parasitológicos permitem a demonstração irrefutável do parasito, seja de forma direta por meio do exame de esfregaço em lâmina por aposição de tecido, ou indireta por cultura em meio específico. Na rotina dos serviços de saúde, a pesquisa direta é o procedimento mais frequentemente empregado, pois apresenta baixo custo e fácil execução. Embora a técnica seja altamente específica, a sensibilidade varia de acordo com a expertise do microscopista, sendo significativamente reduzida em lesões com maior tempo de evolução, causadas pelas espécies do subgênero *Viannia* e/ou na forma hiperérgica crônica (Boggild *et al.*, 2010; Gomes *et al.*, 2014). Cabe ainda ressaltar que, em menor frequência, o parasito ou infiltrado inflamatório compatível com a sua presença também pode ser detectado por exame histopatológico (Brasil, 2017a).

Dadas essas limitações do exame parasitológico direto, o emprego da intradermorreação de Montenegro (IDRM) é de grande valia para o diagnóstico complementar da LT. Trata-se de um teste imunológico que possui a finalidade de avaliar a reação de hipersensibilidade celular como indicativa de exposição ao parasito (Carstens-Kass *et al.*, 2021). A IDRM apresenta alta taxa de positividade, sendo de 82-89% na forma cutânea localizada e até 100% na forma mucosa (Goto & Lindoso, 2010). Embora não seja um teste suficientemente confirmatório, a reatividade da IDRM em indivíduos com quadro clínico suspeito é altamente sugestiva de LT. Por ser um

método simples, de baixo custo e de fácil execução e leitura nos serviços de APS, a IDRM foi amplamente utilizada no Brasil desde 1926. No entanto, devido a exigências infraestruturais, desde 2017 a produção do antígeno de *Leishmania* empregado no método foi descontinuada pela empresa responsável, o que tem dificultado ainda mais o diagnóstico precoce da LT no país (Braz, 2019; Carstens-Kass *et al.*, 2021).

Os métodos moleculares, além de detectar o DNA do parasito, também são capazes de identificar as espécies de *Leishmania* envolvidas, o que pode auxiliar no diagnóstico e instituição terapêutica para LT (Brasil, 2017a). Em suma, eles apresentam alta sensibilidade e especificidade, que podem oscilar de acordo com o alvo molecular e espécime clínico utilizado (Gomes *et al.*, 2014; Braz, 2019). Embora apresente melhor capacidade de detecção que os métodos parasitológicos diretos em casos com lesões com baixa carga parasitária, os melhores resultados dos métodos moleculares ainda são obtidos em regiões mais superficiais da pele (Boggild *et al.*, 2010; Sevilha-Santos *et al.*, 2018). Ademais, vale ressaltar que a falta de padronização, a necessidade de infraestrutura especializada e o custo elevado colaboraram para que tais métodos sejam mais restritos às instituições de pesquisa e centros especializados (Brasil, 2017a; Braz, 2019).

O arsenal terapêutico para a LT possui limitações relacionadas à via de administração, longo período de duração do tratamento, toxicidade e possível surgimento de resistência medicamentosa (Tiwari *et al.*, 2018). A droga de primeira linha oferecida pelo MS é o antimonial pentavalente na formulação de antimoniato de meglumina (Glucantime®). Apesar de resultar altos índices de cura, a terapia com Glucantime® requer administração intravenosa ou intramuscular em âmbito ambulatorial por no mínimo 20 dias, sendo contraindicada para pacientes acima de 50 anos, gestantes, e indivíduos com insuficiência cardíaca, renal e hepática (Almeida *et al.*, 2011; Brasil, 2017a). Nesses casos, a anfotericina B lipossomal é recomendada por apresentar potente ação leishmanicida e menos efeitos adversos que o Glucantime®. No entanto, seu uso é limitado pelo custo elevado e necessidade de administração em ambiente hospitalar (Lanza *et al.*, 2019). O isetionato de pentamidina e o desoxicolato de anfotericina B podem ser utilizados como drogas alternativas, exceto para casos provenientes de áreas onde a *L. guyanensis* é a espécie circulante predominante e para a forma cutânea difusa, em que a pentamidina é o medicamento de primeira escolha (Brasil, 2017a).

Além das terapias sistêmicas mencionadas, em 2017 o MS incorporou a terapia intralesional com antimoniato de meglumina como alternativa para casos de LC localizada no país (Brasil, 2017a). O número máximo de três aplicações quinzenais e a redução de efeitos adversos torna o tratamento mais conveniente, seguro e aceitável que a terapia sistêmica (Duque

et al., 2019). De fato, em um estudo transversal conduzido em Minas Gerais, Carvalho (2021a) demonstrou que pacientes submetidos ao tratamento intralesional perceberam menor impacto da LT e maior satisfação com o tratamento e os serviços de saúde que aqueles submetidos à terapia convencional. Mais recentemente, após recomendação da CONITEC, em 2018 foi incorporado o uso oral de miltefosina (Impavido®) como primeira linha de tratamento para LT no âmbito do SUS (Brasil, 2018b). Após a sua inclusão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e na lista C1 da Portaria 344/98, a partir de dezembro de 2020 o medicamento tem sido disponibilizado paulatinamente na rede assistencial, tendo iniciado sua distribuição em serviços de referência. Apesar de apresentar efeitos gastrointestinais e teratogênicos, com contraindicação absoluta para gestantes, espera-se que o esquema de administração oral, domiciliar e por 28 dias, favoreça o acesso e a adesão dos indivíduos à terapêutica (Brasil, 2018b; Brasil, 2020c).

Além de protocolos diagnósticos e terapêuticos bem definidos, atividades de educação em saúde são preconizadas pelos programas de vigilância e controle da hanseníase e LT como gatilhos para detecção e tratamento precoce. Em linhas gerais, tais ações englobam o treinamento da equipe multiprofissional de saúde para o reconhecimento das doenças, divulgação de informações à comunidade sobre os principais sinais e sintomas, além de manejo ambiental e sanitário (Brasil, 2016; Brasil, 2017a). Em particular, acredita-se que quanto maior o nível de conhecimento populacional, maior a procura pelos serviços de atendimento (Silva *et al.*, 2020).

No entanto, estudos têm demonstrado que além dos profissionais não estarem suficientemente preparados para o diagnóstico correto e precoce, a população em geral, e os próprios pacientes, também desconhecem aspectos básicos sobre as doenças, que incluem a forma de transmissão, apresentações clínicas, terapêutica e medidas profiláticas (Moreira *et al.*, 2002; Lira *et al.*, 2012; Henry *et al.*, 2016; Cáceres-Durán, 2022). Para a LT, por exemplo, já foi demonstrado que tanto a população (Carvalho *et al.*, 2021b) quanto os profissionais de saúde (Carvalho *et al.*, 2021c) de um município altamente endêmico ainda confundem a doença com a forma visceral da leishmaniose, que por sua vez apresenta características clínicas e epidemiológicas totalmente distintas. Para a hanseníase, Henry *et al.* (2016) demonstraram o impacto do estigma relacionado à doença na busca pelos serviços de saúde em três estados brasileiros. Em suma, os autores identificaram uma chance dez vezes maior de diagnóstico tardio entre indivíduos que apresentavam suspeita clínica e temor de isolamento social pela doença.

Pelas razões descritas, para o desenvolvimento de ações educativas de forma continuada na atenção básica e na comunidade são necessárias estratégias bem articuladas, dentre elas o estabelecimento de parcerias entre as secretarias de saúde estaduais e municipais e instituições de ensino superior. Além disso, é plausível avaliar a possibilidade de integração do controle de hanseníase e LT a fim de facilitar essas atividades e abranger um maior número de indivíduos residentes em áreas coendêmicas (Mitjà *et al.*, 2017).

2.6 Integração de ações voltadas para DTNs relacionadas à pele

A integração consiste na combinação de atividades que envolvem duas ou mais doenças, aplicadas simultaneamente em grupos populacionais semelhantes, tanto de ações de atenção quanto de vigilância em saúde (Engelman *et al.*, 2016; Mitjà *et al.*, 2017). Nas últimas duas décadas, a OMS tem discutido diferentes abordagens de integração para o controle e prevenção de DTNs, como por exemplo, o uso de medicamentos anti-helmínticos como quimioprofilaxia em larga escala. Cabe ainda ressaltar a integração de medidas de controle vetorial, tendo em vista que um mesmo vetor pode causar diferentes doenças ou que um conjunto de intervenções pode ser eficaz contra diversos vetores (WHO, 2007). Em 2013, a resolução WHA66.12, emitida durante a 66ª Assembleia Mundial da Saúde, ao reconhecer a importância do “Plano global de combate às doenças tropicais negligenciadas 2008–2015” estabelecido em 2007 (WHO, 2007), e do primeiro roteiro de 2012, intitulado “Acelerando o trabalho para superar o impacto global das doenças tropicais negligenciadas – Um roteiro para implementação” (WHO, 2012), insta os Estados Membros da OMS a integrarem programas e medidas de controle de DTNs nos serviços de APS (WHA, 2013).

Por meio da integração é possível alcançar maior cobertura geográfica, otimizar as atividades operacionais, aumentar a relação custo-benefício e melhorar a eficiência dos programas de controle (Mitjà *et al.*, 2017; WHO, 2017; Standley *et al.*, 2018). Intervenções semelhantes são viáveis e vantajosas para as DTNs que compartilham características clínicas e epidemiológicas, podendo ser desenvolvidas em diferentes níveis, como as DTNs relacionadas à pele (Engelman *et al.*, 2016; Mitjà *et al.*, 2017; Yotsu, 2018a).

Assim, dentre as oportunidades de integração para DTNs relacionadas à pele, Mitjà *et al.* (2017) propuseram as seguintes atividades essenciais: (i) identificação de áreas de sobreposição geográfica para a ocorrência de duas ou mais doenças; (ii) validação e implementação de programas de treinamento para os profissionais de saúde, baseado no diagnóstico clínico das diferentes dermatoses; e (iii) detecção ativa de casos em escolares e na

comunidade em geral, seguido de encaminhamento dos casos confirmados e suspeitos para as unidades de saúde ou, quando necessário, para os centros de referência. Além dessas estratégias, Engelman *et al.* (2016) também propuseram a administração em massa de medicamentos como controle comunitário, bem como o gerenciamento de morbidades e prevenção de incapacidades físicas.

Apesar de ainda não existir uma abordagem padronizada para a integração, uma breve revisão realizada com trabalhos publicados entre 2018 e 2021, demonstrou que países africanos coendêmicos para diversas DTNs relacionadas à pele concentram as estratégias mais recentes de integração. Em suma, nessas áreas tem sido demonstrada a viabilidade de implementação dessas ações com efetividade de diferentes estratégias, conforme relacionado no Quadro 1. No entanto, para garantir o sucesso da integração, alguns autores são enfáticos em ressaltar a importância de uma equipe de saúde constantemente capacitada não só para o diagnóstico das DTNs, mas também de outras condições dermatológicas frequentemente diagnosticadas durante as atividades integradas (Mitjà *et al.*, 2017; Barogui *et al.*, 2018; Yotsu *et al.*, 2018b; Koffi *et al.*, 2020; Djossou *et al.*, 2021).

No intuito de direcionar os profissionais de saúde da linha de frente, em 2018, a OMS publicou um guia de treinamento para a identificação de sinais e sintomas das principais doenças cutâneas (WHO, 2018b). Além do engajamento multidisciplinar, é fundamental o apoio político e financeiro das diferentes esferas do governo a fim de garantir os recursos necessários para a implementação e manutenção das estratégias de controle integrado. Além disso, são necessárias parcerias fortalecidas entre governos, organizações não governamentais, agências normativas internacionais, agentes financiadores e instituições de ensino e pesquisa (Mitjà *et al.*, 2017; Chandler *et al.*, 2018).

Enquanto a integração das estratégias de controle para DTNs em geral (Standley *et al.*, 2018) e DTNs relacionadas à pele (Quadro 1) tem sido adotada majoritariamente por países africanos, no Brasil, até o momento, foi lançado apenas 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 geo-helminthíases” (Brasil, 2012). A execução das ações propostas pelo Plano ocorreu por meio de uma Campanha nacional realizada em quatro edições, no período de 2013 a 2017, tendo como público-alvo escolares entre 5 e 14 anos de idade. Resumidamente, a Campanha integrou atividades de busca ativa e tratamento de casos confirmados para hanseníase e tracoma, tratamento preventivo para contatos domiciliares de tracoma, realização de exame parasitológico de fezes e tratamento,

quando aplicável, para esquistossomose, e administração de quimioterapia preventiva para geohelmintíases (Brasil, 2017b).

Nesse contexto, considerando a descontinuidade das ações de controle integradas já desenvolvidas no Brasil, e dado que aproximadamente 26 milhões de brasileiros e brasileiras estão expostos ao risco de se infectar por alguma DTN, sendo que mais de 40% dos municípios possuem sobreposição de duas ou mais DTNs, com destaque para hanseníase e LT como a coendemicidade mais frequente (Brasil, 2018a), é extremamente plausível e necessário o reestabelecimento e fortalecimento de estratégias que considerem a integração para o controle das DTNs em áreas de coendemicidade no país.

Quadro 1: Estudos epidemiológicos para avaliação da viabilidade de implementação e efetividade das estratégias integradas de controle das doenças tropicais negligenciadas relacionadas à pele, realizados no continente africano, entre 2018 e 2021.

País	Período	DTNs envolvidas	Estratégias de integração	Principais resultados atingidos	Referência
Costa do Marfim	2015-2016	DTNs relacionadas à pele em geral	Exame de pele em escolares triados com lesões (n=1.138)	Doenças relacionadas à pele em geral (n=986; 26%), escabiose (n=36; 3,7%), e hanseníase (n=1; 0,1%)	Yotsu <i>et al.</i> (2018b) ^a
Benin	2016	Hanseníase, úlcera de Buruli e boubá	Exame de pele em voluntários da comunidade e escolares (n=1.106)	Casos diagnosticados com úlcera de Buruli (n=15; 1,4%), filariose linfática (n=6; 0,5%) e hanseníase (n=3; 0,3%)	Barogui <i>et al.</i> (2018) ^b
Costa do Marfim	2016-2017	Hanseníase, úlcera de Buruli e boubá	Consultas médicas direcionadas à indivíduos triados com lesões de pele (n=2.310)	Casos diagnosticados com hanseníase (n=30; 1,3%), boubá (n=15; 0,6%) e úlcera de Buruli (n=7; 0,3%)	Koffi <i>et al.</i> (2020) ^b
Etiópia	2017-2018	DTNs relacionadas à pele em geral	Levantamento de DTNs relacionadas à pele (n=113; 17%) por meio de prontuários médicos	Leishmaniose cutânea (n=40; 35%), hanseníase (n=38; 34%), escabiose (n=31; 27%) e micetoma (n=4; 4%)	Abdela <i>et al.</i> (2020) ^a
Nigéria	2017-2018	Filariose linfática, úlcera de Buruli e hanseníase	Práticas de autocuidado direcionadas a pacientes com filariose linfática, úlcera de Buruli ou hanseníase	Redução de incapacidades, melhor pontuação da qualidade de vida e menores custos próprios de saúde	Eze <i>et al.</i> (2021) ^b
Benin	2019-2020	DTNs relacionadas à pele em geral	Consultas médicas realizadas em indivíduos selecionados aleatoriamente na comunidade (n=6.416)	Doenças relacionadas à pele em geral (n=1.230; 19%), escabiose (n=20; 1,6%) e hanseníase (n=8; 0,7%)	Djossou <i>et al.</i> (2021) ^b

DTNs: Doenças Tropicais Negligenciadas;

^aViabilidade de implementação das estratégias integradas de controle; ^bEfetividade das estratégias integradas de controle.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Analisar aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados à coendemicidade entre hanseníase e LT no estado brasileiro de Mato Grosso, entre 2008 e 2017.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar a distribuição espacial e as características sociodemográficas dos casos notificados de hanseníase e LT (MANUSCRITO I).
- Identificar e caracterizar indivíduos diagnosticados tanto com hanseníase quanto com LT (MANUSCRITO II).
- Estimar a probabilidade de diagnóstico de hanseníase ou LT entre os pacientes com diagnóstico prévio de uma dessas doenças (MANUSCRITO II).
- Investigar fatores demográficos associados ao tempo compreendido entre o diagnóstico das duas doenças (MANUSCRITO II).
- Comparar as características clínicas de hanseníase e LT entre pacientes diagnosticados com ambas as doenças e aqueles diagnosticados apenas com hanseníase ou LT (MANUSCRITO III).

4 REFERÊNCIAS

- Abdela SG, Diro E, Zewdu FT, Berhe FT, Yeshaneh WE, Tamirat KS, et al. Looking for NTDs in the skin; an entry door for offering patient centered holistic care. *J Infect Dev Ctries*. 2020; 14(6.1):16S-21S.
- Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(3):497-506.
- Almeida OS, Andrade AJ, Sciamarelli A, Raizer J, Menegatti JA, Hermes SANM, et al. Geographic distribution of phlebotomine sandfly species (Diptera: Psychodidae) in Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110(4):551-59.
- Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006; 22(12):552-57.
- Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(3):373-82.
- Araujo AR, Portela NC, Feitosa AP, Silva OA, Ximenes RA, Alves LC, et al. Risk factors associated with American cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016; 58:86.
- Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P, et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science*. 2016; 354(6313):744-47.
- Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: Conceição-Silva F, Alves CR. *Leishmanioses do continente americano*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2014. p. 311-26. [Acesso em 22 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.7476/9788575415689.0019>
- Bacellar O, Lessa H, Schrieffer A, Machado P, Ribeiro de Jesus A, Dutra WO, et al. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infect Immun*. 2002; 70(12):6734-40.
- Balagon MF, Maghanoy AM, Roferos FO, Saunderson PR. Inflamed skin lesions along the course of a nerve as patient self-help proxy indicator of nerve abnormalities in leprosy. *Lepr Rev*. 2021; 92:385-97.
- Bangert M, Molyneux DH, Lindsay SW, Fitzpatrick C, Engels D. The cross-cutting contribution of the end of neglected tropical diseases to the sustainable development goals. *Infect Dis Poverty*. 2017; 6(1):73.
- Bañuls AL, Hide M, Prugnolle F. Leishmania and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol*. 2007; 64:1-109.
- Barbieri RR, Sales AM, Hacker MA, Nery JA, Duppre NC, Machado AM, et al. Impact of a Reference Center on Leprosy Control under a Decentralized Public Health Care Policy in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(10):e0005059.

Barogui YT, Diez G, Anagonou E, Johnson RC, Gomido IC, Amoukpo H, et al. Integrated approach in the control and management of skin neglected tropical diseases in Lalo, Benin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(6):e0006584.

Barth-Jaeggi T, Steinmann P, Mieras L, van Brakel W, Richardus JH, Tiwari A, et al. Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) programme: study protocol for evaluating the feasibility and impact on case detection rates of contact tracing and single dose rifampicin. *BMJ Open*. 2016; 6(11):e013633.

Basano SA, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev Bras Epidemiol*. 2004; 7(3):328-37.

Bernardes-Filho F, Lima FR, Voltan G, de Paula NA, Frade MAC. Leprosy case series in the emergency room: A warning sign for a challenging diagnosis. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25(5):101634.

Bezerra JMT, de Araújo VEM, Barbosa DS, Martins-Melo FR, Werneck GL, Carneiro M. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990–2016: Findings from global burden of disease study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(9):e0006697.

Blok DJ, Steinmann P, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, Arif MA, Banstola NL, et al. The long-term impact of the Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) program on leprosy incidence: A modelling study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(3):e0009279.

Boggild AK, Ramos AP, Espinosa D, Valencia BM, Veland N, Miranda-Verastegui C, et al. Clinical and demographic stratification of test performance: a pooled analysis of five laboratory diagnostic methods for American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(2):345-50.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Serviço Nacional de Lepra. Manual de Leprologia; 1960. [Acesso em 02 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_leprologia.pdf

Brasil. Lei nº 9.010, de 29 de março de 1995. Dispõe sobre a terminologia oficial relativa à hanseníase e dá outras providências; 1995. [Acesso em 22 de março de 2022]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1995/lei-9010-29-marco-1995-348623-publicacaooriginal-1-pl.html>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015; 2012. [Acesso em 14 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_hanseniase.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; 2016. [Acesso em 13 de outubro de 2021]. Disponível em:

http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_.eliminacao_hanseniose_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar; 2017a. [Acesso em 30 de março de 2021]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. Informe Técnico e Operacional. “V Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose”; 2017b. [Acesso em 14 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=ipu4TlJo5Ts%3D>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável; 2018a. [Acesso em 30 de março de 2022]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustentavel.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Relatório de Recomendação. Miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar; 2018b. [Acesso em 27 de abril de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Boletim Epidemiológico; 2019. [Acesso em 27 de março de 2022]. Disponível em: <https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2019/09/boletim-especial-21ago19-web.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional; 2020a. [Acesso em 13 de abril de 2022]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação. Exclusão da rifampicina para quimioprofilaxia de contatos de pacientes com hanseníase. 2020b. [Acesso em 10 de maio de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Rifampicina_Quimioprofilaxia_Hansenase_525_2020_FINAL.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde; 2020c. [Acesso em 13 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Hanseníase|2021; 2021a. [Acesso em 27 de março de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hanseniaze-2021>

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; 2021b. [Acesso em 22 de abril de 2021]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_nacional_enfrentamento_hanseniaze_2019.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase; 2021c. [Acesso em 20 de abril de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211223_PCDT_Hanseniaze.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Relatório de Recomendação. Teste de detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* para o diagnóstico de hanseníase; 2021d. [Acesso em 20 de abril de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211119_Relatorio_teste_molecular_hanseniaze_CP98.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Relatório de Recomendação. Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de Hanseníase; 2021e. [Acesso em 20 de abril de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211119_Relatorio_teste_rapido_hanseniaze_CP96.pdf

Braz LMA. Tegumentary leishmaniasis diagnosis: what happened with MST (Montenegro Skin Test) in Brazil? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019; 61:e17.

- Brilhante AF, Melchior LAK, Nunes VLB, Cardoso CO, Galati EAB. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis (ACL) in an endemic area of forest extractivist culture in western Brazilian Amazonia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017; 59:e12.
- Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004; 363(9416):1209-19.
- Buzanovsky LP, Sanchez-Vazquez MJ, Maia-Elkhoury ANS, Werneck GL. Major environmental and socioeconomic determinants of cutaneous leishmaniasis in Brazil - a systematic literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 53:e20190291.
- Cáceres-Durán MA. Comportamiento epidemiológico de la lepra en vários países de América Latina, 2011-2020. *Rev Panam Salud Publica*. 2022; 46:e14.
- Camargo LMA, Barcinski MA. Leishmanioses, feridas bravas e Kalazar. *Cienc Cult*. 2003; 55(1):34-7.
- Cardenas R, Sandoval CM, Rodríguez-Morales AJ, Franco-Paredes C. Impact of climate variability in the occurrence of leishmaniasis in northeastern Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 75(2):273-7.
- Carstens-Kass J, Paulini K, Lypaczewski P, Matlashewski G. A review of the leishmanin skin test: A neglected test for a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(7):e0009531.
- Carvalho MLR, Fontes CJF, Hueb M, Guedes ACM, Afonso LCC, Melo NM. Leishmaniose tegumentar no estado de Mato Grosso (Brasil): estudo clínico, laboratorial e terapêutico. *Na Bras Dermatol*. 2002; 77(1):45-56.
- Carvalho CP. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar em municípios da superintendência regional de saúde de Diamantina, Minas Gerais, Brasil. Diamantina. Dissertação [Mestrado em Saúde, Sociedade e Ambiente] - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri; 2021a.
- Carvalho AG, Luz JGG, Rodrigues LD, Dias JVL, Fontes CJF. Impact of socioeconomic status on the knowledge, attitudes, and practices about visceral leishmaniasis among dog owners. *J Infect Dev Ctries*. 2021b; 15(10):1523-31.
- Carvalho AG, Alves I, Borges LM, Spessatto LB, Castro LS, Luz JGG. Basic knowledge about visceral leishmaniasis before and after educational intervention among primary health care professionals in Midwestern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021c; 63:e56.
- Chandler DJ, Fuller LC. The skin-A common pathway for integrating diagnosis and management of NTDs. *Trop Med Infect Dis*. 2018; 3(3):101.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001; 409(6823):1007-11.
- Corrêa CM, Lanza FM, Carvalho APM, Lana FCF. Diálogos sobre a descentralização do programa de controle da hanseníase em município endêmico: uma avaliação participativa. *Esc Anna Nery*. 2022; 26:e20210114.

Costa SM, Cechinel M, Bandeira V, Zannuncio JC, Lainson R, Rangel EF. *Lutzomyia* (Nyssomyia) whitmani s.l. (Antunes & Coutinho, 1939) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae): geographical distribution and the epidemiology of American cutaneous leishmaniasis in Brazil – Mini-review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007; 102(2):149-53.

Costa JML, Saldanha ACR, Melo LS, Silva AR, Ferreira LA, Costa G, et al. Cutaneous leishmaniasis (CL) associated with leprosy: a new and emerging clinic epidemiological entity observed in the northeast of Brazil. *Gaz Med Bahia*. 2009; 79 Suppl 3:95-102.

Cruz RCDS, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(6):761-73.

DATASUS. Ministério da Saúde. Datasus: informações de saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, DF, Brasil; 2021 [Acesso em 30 de março de 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>

Deps P, Antunes JMAP, Collin SM. Zoonotic risk of Hansen's disease from community contact with wild armadillos: A systematic review and meta-analysis. *Zoonoses Public Health*. 2020; 68(2):153-64.

Djossou P, Sopoh GE, Gnimavo RS, Anagonou EG, Bachirou ZS, Mignanwande FZM, et al. Integrated approach in the control of neglected tropical diseases with cutaneous manifestations in four municipalities in Benin: A cross-sectional study. *J Public Health Epidemiol*. 2021; 13(3):184-91.

Duque MCO, Silva JJQ, Soares PAO, Magalhães RS, Horta APA, Paes LRB, et al. Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. *Acta Trop*. 2019; 193:176-82.

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. *Trajectory in the Brazilian Public Health*. *Saude soc*. 2004; 13(2):76-88.

Engelman D, Fuller LC, Solomon AW, McCarthy JS, Hay RJ, Lammie PJ, et al. Opportunities for integrated control of neglected tropical diseases that affect the skin. *Trends Parasitol*. 2016; 32(11):843-54.

Eze CC, Ekeke N, Alphonsus C, Lehman L, Chukwu JN, Nwafor CC, et al. Effectiveness of self-care interventions for integrated morbidity management of skin neglected tropical diseases in Anambra State, Nigeria. *BMC Public Health*. 2021; 21(1):1748.

Fabri Ada C, Carvalho AP, Vieira NF, Bueno Ide C, Rodrigues RN, Monteiro TB, et al. Integrative literature review of the reported uses of serological tests in leprosy management. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016; 49(2):158-64.

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

Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15(8):801-27.

Fonseca AB, Simon MV, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty.* 2017; 6(1):5.

Foss NT, Souza CS, Goulart IM, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: Episódios Reacionais. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2003. [Acesso em 17 de março de 2022]. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hanseníase-episodios-reacionais.pdf

Fürst T, Salari P, Llamas LM, Steinmann P, Fitzpatrick C, Tediosi F. Global health policy and neglected tropical diseases: Then, now, and in the years to come. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(9):e0005759.

Gomes CM, Paula NA, Morais OO, Soares KA, Roselino AM, Sampaio RN. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(5):701-9.

Gómez LJ, van Wijk R, van Selm L, Rivera A, Barbosa MC, Parisi S, et al. Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by leprosy, cutaneous leishmaniasis and Chagas disease: a pilot study in two co-endemic regions of eastern Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019; 114(7):476-82.

Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(1):71-80.

Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(4):419-33.

Goto H, Lindoso JAL. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2012; 26(2):293-307.

Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002a; 35(4):365-75.

Goulart ISB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002b; 35(5):453-60.

Guerra JA, Maciel MG, Guerra MV, Talhari AC, Prestes SR, Fernandes MA, et al. Tegumentary leishmaniasis in the State of Amazonas: what have we learned and what do we need? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015; 48 Suppl 1:12-9.

Gyapong JO, Gyapong M, Yellu N, Anakwah K, Amofah, Bockarie M, et al. Integration of control of neglected tropical diseases into health-care systems: challenges and opportunities. *Lancet.* 2010; 375:160-65.

- Han XY, Sizer KC, Thompson EJ, Kabanja J, Li J, Hu P, et al. Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the new leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis*. *J Bacteriol.* 2009; 191(19):6067-74.
- Henry M, GalAn N, Teasdale K, Prado R, Amar H, Rays MS, et al. Factors contributing to the delay in diagnosis and continued transmission of leprosy in Brazil--An explorative, quantitative, questionnaire based study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(3):e0004542.
- Hockings KJ, Mubemba B, Avanzi C, Pleh K, D  x A, Bersacola E, et al. Leprosy in wild chimpanzees. *Nature.* 2021; 598(7882):652-56.
- Hotez PJ, Fujiwara RT. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. *Microbes Infect.* 2014; 16(8):601-6.
- Hotez PJ. Ten Global ‘‘Hotspots’’ for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(5):e2496.
- Ignotti E, Andrade VLG, Sabroza PC, Araújo AJG. Estudo da adesão ao tratamento da hanseníase no município de Duque de Caxias - Rio de Janeiro. "Abandonos ou abandonados"? *Hansen Int.* 2001; 26(1):23-30.
- Kerr-Pontes LR, Montenegro AC, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J Epidemiol.* 2004; 33(2):262-9.
- Koffi AP, Yao TAK, Barogui YT, Diez G, Djakeaux S, Zahiri MH, et al. Integrated approach in the control and management of skin neglected tropical diseases in three health districts of Côte d'Ivoire. *BMC Public Health.* 2020; 20(1):517.
- Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editors. *The leishmaniasis in biology and medicine*. London: Academic Press; 1987.
- Lainson R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2010; 1(2):13-32.
- Lanza JS, Pomel S, Loiseau PM, Fr  zard F. Recent advances in amphotericin B delivery strategies for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019; 16(10): 1063-79.
- Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(2):205-18.
- Leon KE, Jacob JT, Franco-Paredes C, Kozarsky PE, Wu HM, Fairley JK. Delayed diagnosis, leprosy reactions, and nerve injury among individuals with Hansen's disease seen at a United States clinic. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(2):ofw063.
- Lindoso JA, Lindoso AA. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009; 51(5):247-53.

Lira KB, Leite JJG, Maia DCBSC, Freitas RMF, Feijão AR. Knowledge of the patients regarding leprosy and adherence to treatment. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(5):472-5.

Lobato J, Costa MP, Reis Ede M, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev.* 2011; 82(4):389-401.

Maciel LR, Ferreira IN. A presença da hanseníase no Brasil – alguns aspectos relevantes nessa trajetória. In: Alves ED, Ferreira TL, Ferreira IN. *Hanseníase: avanços e desafios.* Brasília: NESPROM; 2014. p. 19-40. [Acesso em 02 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://www.morhan.org.br/views/upload/hanseniasseavancoes.pdf>

Magalhães MCC, Santos ES, Queiroz ML, Lima ML, Borges RCM, Souza MS, et al. Migração e hanseníase em Mato Grosso. *Rev Bras Epidemiol.* 2011; 14:386-97.

Manta FSN, Jacomasso T, Rampazzo RCP, Moreira SJM, Zahra NM, Cole ST, et al. Development and validation of a multiplex real-time qPCR assay using GMP-grade reagents for leprosy diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16(2):e0009850.

Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L, Charrel RN, Gradoni L. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol.* 2013; 27(2):123-47.

Marques GF, Barreto JA, Sousa JMP, Brandão LSG. Esquema alternativo para tratamento de hanseníase multibacilar em um caso de hepatotoxicidade durante a Poliquimioterapia. *Hansen Int.* 2012; 37(2):81-5.

Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(4):e2655.

Martínez DY, Verdonck K, Kaye PM, Adaui V, Polman K, Llanos-Cuentas A, et al. Tegumentary leishmaniasis and coinfections other than HIV. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12:e0006125.

Martins-Melo FR, Assunção-Ramos AV, Ramos AN Jr, Alencar CH, Montenegro RM Jr, Wand-Del-Rey de Oliveira ML, et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(10):643-52.

Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. *Bull World Health Organ.* 2016;94(2):103-10.

Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(6):e0006559.

Marzochi MCA, Marzochi KBF. Proposta de uma classificação clínica simplificada para as leishmanioses tegumentares do novo mundo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1994; 27 (supl.1):91.

Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA, Antunes CM, Teixeira AL. Imunologia da hanseníase. *An Bras Dermatol.* 2008; 83(4):343-50.

Mercadante LM, Pegas ES, Santos MAS, Kadunc BV. Leprosy and American cutaneous leishmaniasis coinfection. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(1):123-25.

Mitjà O, Marks M, Bertran L, Kolliè K, Argaw D, Fahal AH, et al. Integrated control and management of neglected tropical skin diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(1):e0005136.

Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH; COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336(7647):761-4.

Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, et al. On the origin of leprosy. *Science*. 2005;308(5724):1040-2.

Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborght PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev*. 2006; 77(3):189-202.

Moreira RCR, Rebêlo JMM, Gama MEA, Costa JML. Nível de conhecimentos sobre Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e uso de terapias alternativas por populações de uma área endêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. *Cad. Saude Publica*. 2002; 18(1):187-95.

Mota LAA, Miranda RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. *Arq. Int. Otorrinolaringol*. 2011; 15(3):376-81.

Murback NDN, Hans Filho G, Nascimento RAF, Nakazato KRO, Dorval MEMC. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):55-63.

Murto C, Chammartin F, Schwarz K, da Costa LM, 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.

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*. 2019; 7(9):e1226-36.

Neves KVRN, Nobre ML, Machado LMG, Steinmann P, Ignotti E. Misdiagnosis of leprosy in Brazil in the period 2003 - 2017: spatial pattern and associated factors. *Acta Trop*. 2021; 215:105791.

Oliveira GL, Oliveira JF, Pescarini JM, Andrade RFS, Nery JS, Ichihara MY, et al. Estimating underreporting of leprosy in Brazil using a Bayesian approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(8):e0009700.

Pacheco FC, Ribeiro AFN, Chavante Filho JN, Marques de Paula D, Barreto MLL, Santos JVC, et al. Os impactos da Atenção Primária à Saúde no diagnóstico e tratamento da hanseníase: uma revisão sistemática da literatura. *Braz J Dev*. 2021; 7(7):75344-56.

PAHO. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. Pan American Health Organization; 2021. [Acesso em 25 de abril de 2022]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55368>

Pescarini JM, Strina A, Nery JS, Skalinski LM, Andrade KVF, Penna MLF, et al. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(7):e0006622.

Portella TP, Kraenkel RA. Spatial-temporal pattern of cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2021; 10(1):86.

Quaresma PF, Rêgo FD, Botelho HA, da Silva SR, Moura Júnior AJ, Teixeira Neto RG, et al. Wild, synanthropic and domestic hosts of *Leishmania* in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Minas Gerais State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011; 105(10):579-85.

Queiroz, MS, Puntel, MA. Um pouco de história da hanseníase. In: Queiroz, MS. A endemia hanseníase: uma perspectiva multidisciplinar. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1997. p. 25-37. [Acesso em 02 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://books.scielo.org>

Rangel EF, Lainson R. Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(7):937-54.

Ready PD. Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol*. 2013; 58:227-50.

Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*. 2015; 45(9):383-93.

Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, et al. *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(5):447-52.

Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(9):581-96.

Richardus JH, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, Arif MA, Banstola NL, Baskota R, et al. Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): an international feasibility programme. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(1):e81-e90.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966; 34(3):255-73.

Rodrigues LC, Lockwood DNj. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(6):464-70.

Rodrigues RN, Leano HAM, Bueno IC, Araújo KMFA, Lana FCF. Áreas de alto risco de hanseníase no Brasil, período 2001-2015. *Rev Bras Enferm*. 2020; 73(3):e20180583.

Roque AL, Jansen AM. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2014; 3(3):251-62.

Saltarelli RMF, Seixas DHT. Limites e possibilidades na atenção ao portador de hanseníase no âmbito da estratégia saúde da família. *Rev APS*. 2016; 19(4):613-22.

Schubach TM, Figueiredo FB, Pereira SA, Madeira MF, Santos IB, Andrade MV, et al. American cutaneous leishmaniasis in two cats from Rio de Janeiro, Brazil: first report of natural infection with *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004; 98(3):165-7.

Sevilha-Santos L, Santos Júnior ACM, Medeiros-Silva V, Bergmann JO, Silva EF, Segato LF, et al. Accuracy of qPCR for quantifying *Leishmania* kDNA in different skin layers of patients with American tegumentary leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(2):242-47.

Silva DRX, Ignotti E, Souza-Santos R, Hacon SS. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(4).

Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DOQ. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017; 50(4):439-49.

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

Silva CSD, Barreto JA, Avelino-Silva VI, Bierrenbach AL. Impact of health interventions on epidemiological and operational leprosy indicators in a hyperendemic municipality of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020; 62:e72.

Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99(3):239-51.

Soares L, Abad-Franch F, Ferraz G. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in central Amazonia: a comparison of sex-biased incidence among rural settlers and field biologists. *Trop Med Int Health*. 2014; 19(8):988-95.

Standley C, Boyce MR, Klineberg A, Essix G, Katz R. Organization of oversight for integrated control of neglected tropical diseases within Ministries of Health. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(11):e0006929.

Steverding D. The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1):82.

Teixeira DE, Benchimol M, Rodrigues JC, Crepaldi PH, Pimenta PF, de Souza W. The cell biology of *Leishmania*: how to teach using animations. *PLoS Pathog*. 2013; 9(10):e1003594.

Thies SF, Bronzoni RV, Espinosa MM, Souza CO, Ribeiro AL, Santos ES, et al. Frequency and diversity of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in Sinop, State of Mato Grosso, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016; 49(5):544-52.

Tiwari N, Gedda MR, Tiwari VK, Singh SP, Singh RK. Limitations of current therapeutic options, possible drug targets and scope of natural products in control of leishmaniasis. *Mini Rev Med Chem*. 2018; 18(1):26-41.

Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med*. 2011; 364(17):1626-33.

United Nations. Department of Economic and Social Affairs Sustainable Development. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development; 2015. [Acesso em 02 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>

Utama APW, Hastuti P, Rustam MZA. The relationship of degree of disability and quality of life among released from treatment people affected by leprosy in Surabaya, Indonesia. *Indian J Lepr*. 2020; 92:97-107.

Vale ECS, Furtado T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(4):421-8.

Valois EMS, Campos FMC, Ignotti E. Prevalence of *Mycobacterium leprae* in the environment: a review. *Afr J Microbiol Res*. 2015; 9:2103-10.

Vernal S, Bueno-Filho R, Gomes CM, Roselino AM. Clinico-immunological spectrum of American tegumentary leishmaniasis and leprosy coinfection: A case series in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52:e20180172.

Vissa VD, Brennan PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: a minimal mycobacterial gene set. *Genome Biol*. 2001; 2(8):reviews1023.

WHA. Sixty-sixth World Health Assembly. World Health Assembly. 66.12 - Neglected tropical diseases; 2013. [Acesso em 27 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/wha6612-neglected-tropical-diseases-2013>

WHO. Global plan to combat neglected tropical diseases 2008–2015. World Health Organization; 2007. [Acesso em 12 de março de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69708>

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. World Health Organization; 2010. [Acesso em 22 de abril de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>

WHO. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases – A roadmap for implementation. World Health Organization; 2012. [Acesso em 27 de março de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70809>

WHO. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization; 2017. [Acesso em 27

de março de 2022]. Disponível em:
<https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565448-eng.pdf>

WHO. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. World Health Organization; 2018a. [Acesso em 02 de fevereiro de 2022]. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>

WHO. Recognizing neglected tropical diseases through changes on the skin. World Health Organization; 2018b. [Acesso em 21 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241513531>

WHO. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. World Health Organization; 2020. [Acesso em 27 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>

WHO. Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. WER. 2021a; 96(35):401-20. [Acesso em 10 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9635-401-419>

WHO. Global leprosy (Hansen disease) update, 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control. WER. 2021b; 96(36):421-44. [Acesso em 10 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9636-421-444>

WHO. Towards Zero Leprosy. Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021–2030. World Health Organization; 2021c. [Acesso em 25 de abril de 2022]. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340774>

Yotsu, RR. Integrated management of skin NTDs—Lessons learned from existing practice and field research. *Trop Med Infect Dis.* 2018a; 3(4):120.

Yotsu RR, Kouadio K, Vagamon B, N'guessan K, Akpa AJ, Yao A, et al. Skin disease prevalence study in schoolchildren in rural Côte d'Ivoire: Implications for integration of neglected skin diseases (skin NTDs). *PLoS Negl Trop Dis.* 2018b;12(5):e0006489.

5 CAPÍTULO I – Manuscrito I

O capítulo I é composto pelo manuscrito elaborado de acordo com os requisitos de submissão da Revista *Geospatial Health*, onde foi publicado em dezembro de 2020 sob o título *Hyperendemicity, heterogeneity and spatial overlap of leprosy and cutaneous leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil* (volume 15:892, número 2, páginas 293-301, doi: 10.4081/gh.2020.892).

Hiperendemicidade, heterogeneidade e sobreposição espacial de hanseníase e leishmaniose tegumentar na região meridional da Amazônia brasileira

Amanda Gabriela de Carvalho,^{1,2} João Gabriel Guimarães Luz,^{1,3} João Victor Leite Dias,⁴ Anuj Tiwari,³ Peter Steinmann,^{5,6} Eliane Ignotti^{2,7}

¹Curso de Medicina, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal de Rondonópolis, Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil;

²Curso de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil;

³*Department of Public Health, Erasmus University Medical Center, Roterdã, Países Baixos;*

⁴Curso de Medicina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brasil;

⁵*Swiss Tropical and Public Health Institute, Basiléia, Suíça;*

⁶*University of Basel, Basiléia, Suíça;*

⁷Curso de Ciências Biológicas, Pós-graduação em Ciências Ambientais, Universidade Estadual de Mato Grosso, Cáceres, Mato Grosso, Brasil.

Resumo

As doenças tropicais negligenciadas caracterizadas por lesões cutâneas são altamente endêmicas no estado de Mato Grosso, Brasil. Este estudo investigou a distribuição espacial de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) e a sobreposição de *clusters* para a ocorrência de ambas as doenças. Foram incluídos todos os casos novos de hanseníase e LT notificados entre 2008 e 2017 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. A estatística *scan* e o índice global e local de Moran univariado foram empregados para identificar *clusters* e autocorrelação espacial para cada doença, sequencialmente. A correlação espacial entre hanseníase e LT foi avaliada pelo índice global e local de Moran bivariado. Por fim, foram avaliadas as características demográficas dos pacientes. O número de casos de hanseníase ($n = 28.204$) e LT ($n = 24.771$) em Mato Grosso e os elevados coeficientes de detecção suavizados indicaram hiperendemicidade e heterogeneidade na distribuição espacial. A estatística *scan* demonstrou sobreposição de *clusters* de alto risco para hanseníase ($RR = 2,0$; $p < 0,001$) e LT ($RR = 4,0$; $p < 0,001$) nas mesorregiões Norte e Nordeste. O índice global de Moran revelou autocorrelação espacial para hanseníase ($0,228$; $p = 0,001$) e LT ($0,311$; $p = 0,001$) e uma correlação entre elas ($0,164$; $p = 0,001$). Ambas as doenças se concentraram em áreas urbanas, entre homens, com idade entre 31-60 anos, raça/cor parda e com baixo nível de escolaridade. Os resultados indicam a necessidade de desenvolver políticas de saúde pública integradas e direcionadas espacialmente.

Palavras-chave: Hanseníase; Leishmaniose tegumentar; Doenças tropicais negligenciadas; Epidemiologia; Análise espacial; Brasil.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso pelo acesso direto aos bancos de dados.

Financiamento: Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número 421138/2018-1. Este estudo também foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Aprovação ética: Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso, Câmpus Rondonópolis, sob CAAE número: 01735018.6.0000.8088.

Introdução

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) compõem um grupo diversificado de atualmente 20 condições tratáveis e evitáveis que afetam mais de 1 bilhão de pessoas, principalmente em países de baixa renda nos trópicos e subtropicais (Mitjà *et al.*, 2017; WHO, 2017). Para tratar as DTNs com eficiência, é necessário melhorar a qualidade e eficácia dos serviços de saúde. Nesse sentido, parâmetros epidemiológicos, demográficos e geográficos compartilhados podem favorecer a integração dos seus programas de controle (Standley *et al.*, 2018). Um grupo distinto de DTNs se apresenta clinicamente com manifestações cutâneas, incluindo hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT). Embora causem mortalidade limitada, ambas as doenças apresentam um curso crônico que pode resultar em morbidade significativa devido às incapacidades físicas e estigma social (Engelman *et al.*, 2016; WHO, 2017).

A hanseníase é causada principalmente pela bactéria intracelular *Mycobacterium leprae*, sendo a infecção transmitida predominantemente pelo contato prolongado entre indivíduos suscetíveis e pacientes não tratados, provavelmente pela inalação de gotículas respiratórias. O amplo espectro clínico da hanseníase está relacionado a resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro, que pode resultar em diferentes tipos de lesões de pele, danos neurais e deformidades (Rodrigues e Lockwood, 2011). Anualmente, mais de 200.000 casos novos de hanseníase são registrados em todo o mundo, com 80% dos casos concentrados em três países, a saber, Índia, Brasil e Indonésia. O Brasil é responsável por aproximadamente 90% de todos os pacientes com hanseníase na América Latina (OMS, 2017). Em 2018, um total de 28.660 casos novos de hanseníase foram notificados em todo o país, o que corresponde a uma incidência de 13,7 casos por 100.000 habitantes (WHO, 2019).

A LT é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidos pela picada de fêmeas de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae). A doença acomete a pele e membranas mucosas e possui um amplo espectro de manifestações clínicas. As variações são devido a espécie de *Leishmania* infectante e, similarmente a hanseníase, ao padrão de resposta imune desenvolvido pelo paciente. Cerca de 0,7 a 1,3 milhões de casos novos de leishmaniose são registrados a cada ano em aproximadamente 85 países (MoH, 2017). O Brasil encontra-se dentre os dez países que juntos concentram de 70 a 75% da incidência global de LT. Entre 1995

e 2014, o país registrou uma média de 25.763 casos novos de LT por ano (Alvar *et al.*, 2012; MoH, 2017).

Tanto para a hanseníase quanto para a LT, as estratégias de vigilância e controle atualmente recomendadas no Brasil baseiam-se no diagnóstico precoce e tratamento de casos, vigilância epidemiológica e educação em saúde. Além disso, para a hanseníase, as estratégias também incluem a prevenção e o tratamento de incapacidades físicas, bem como o exame de contatos. Para a LT, deve ser conduzido o monitoramento e controle do vetor (MoH, 2016; 2017).

A hanseníase e a LT compartilham muitas características epidemiológicas que comumente se sobrepõem geograficamente (Martínez *et al.*, 2018). Os Sistemas de Informação Geográfica (SIG) têm sido amplamente empregados para identificar padrões espaciais e áreas prioritárias para hanseníase (Silva *et al.*, 2017) e LT, mas sua coendemicidade raramente tem sido avaliada (Melo *et al.*, 2017). De fato, os estudos que abordam os padrões espaciais conjuntos da hanseníase e LT são escassos, apesar da relevância para o desenvolvimento de programas de controle e vigilância direcionados e integrados (Engelman *et al.*, 2016). O objetivo deste estudo foi avaliar a distribuição espacial conjunta de hanseníase e LT no estado de Mato Grosso, Brasil, onde ambas as doenças são altamente endêmicas. Para tanto, um estudo epidemiológico e ecológico foi conduzido nessa área durante o período 2008-2017.

Materiais e Métodos

Área de estudo

O estado de Mato Grosso está localizado no centro-oeste do Brasil, ao sul da Amazônia (Figura 1A). Ele ocupa uma área de 903.202,5 km² e apresenta os três principais biomas continentais do país: Amazônia, Pantanal e Cerrado. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população, distribuída em 141 municípios e cinco mesorregiões (Figura 1B), foi estimada em 3.484.466 indivíduos em 2019 (IBGE, 2019). De acordo com o último Boletim Epidemiológico, Mato Grosso registrou a maior taxa de detecção média de hanseníase (92,6 casos/ 100.000 habitantes) de todos os estados brasileiros entre 2009 e 2018 (MoH, 2020). Além disso, atualmente ocupa a terceira posição entre os estados quanto ao número de casos notificados de LT, com uma média anual de 2.510 novos casos entre 2009 e 2018 (DATASUS, 2020).

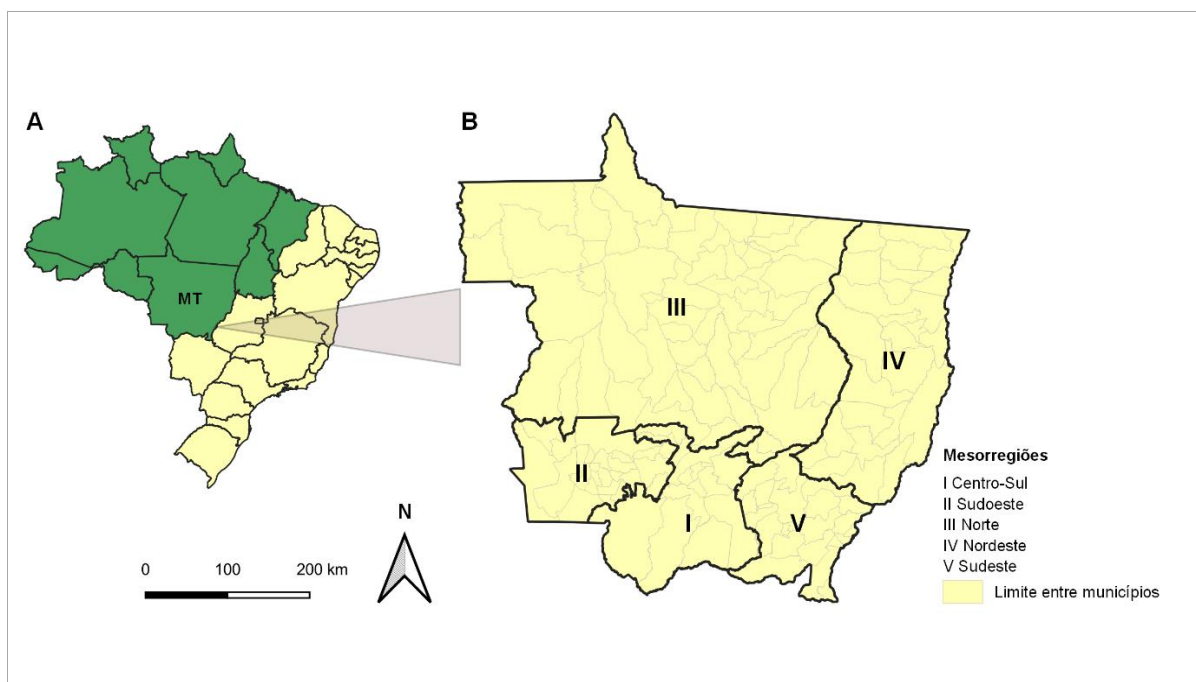


Figura 1. Caracterização geográfica da área de estudo. (A) Localização do estado de Mato Grosso (MT) na região Amazônica brasileira representada pela área verde; (B) Divisão do estado em cinco mesorregiões com linhas cinzas correspondentes aos limites municipais.

Fonte de dados e variáveis de estudo

No Brasil, os casos de hanseníase e LT são diagnosticados tanto pela vigilância passiva quanto pela detecção ativa de casos. Como são doenças de notificação obrigatória, os dados sobre características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de todos os casos confirmados devem ser registrados em um formulário específico do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O relatório desencadeia investigação e acompanhamento do caso pelo departamento de vigilância local até que o desfecho clínico seja estabelecido.

O presente estudo utilizou os registros do SINAN como fonte de dados. Especificamente, foram analisados os bancos de dados de hanseníase e LT fornecidos pelo Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso. Os registros referentes às variáveis sociodemográficas relacionadas aos pacientes com hanseníase e LT foram mantidos em um banco de dados que incluiu sexo, faixa etária, grupo étnico/cor, escolaridade, área e município de residência. Todos os casos novos de ambas as doenças notificados entre 2008 e 2017 foram incluídos na análise, após a exclusão de registros duplicados e não autóctones (pacientes diagnosticados em Mato Grosso, mas residente em outro estado), erro ou alteração no diagnóstico e recidivas. As estimativas anuais da população total

para todos os municípios e as bases cartográficas municipais foram obtidas do IBGE (IBGE, 2020).

Análise de dados

O gerenciamento e análise de dados foram realizados nos *softwares* MicrosoftTM Office Excel 2010 (Microsoft Corp., Santa Rosa, CA, EUA) e STATA/SE 12.0 (Stata Corp LP, College Station, TX, EUA). O coeficiente de detecção anual bruto por 100.000 habitantes foi calculado pela divisão do número de casos diagnosticados em um determinado ano pela população estimada do estado naquele ano. Em seguida, as frequências absolutas e relativas das variáveis sociodemográficas foram calculadas para cada doença, com intervalo de confiança a 95% pelo método Wald. Além disso, o teste Qui-quadrado (χ^2) foi aplicado para comparar as proporções. Diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Para as análises espaciais, os dados foram agregados de acordo com o município de residência dos pacientes. Inicialmente, o coeficiente de detecção para hanseníase e LT para cada município foi ajustado pelo Estimador Bayesiano Empírico Global (EBEG), no *software* GeoDa 1.10 (Universidade de Chicago, Chicago, IL, EUA). O EBEG diminui o efeito das flutuações aleatórias e instabilidade dos dados pela suavização da taxa bruta em direção a uma média global (Assunção *et al.*, 1998). Os coeficientes de detecção suavizados foram apresentados como quartis nos mapas temáticos.

A estatística de varredura espacial de Kulldorff (Kulldorff e Nagarwalla, 1995) foi utilizada para identificar potenciais *clusters* espaciais para ocorrência de ambas as doenças. Uma análise puramente espacial foi conduzida com base no modelo de probabilidades discreto de Poisson, que utilizou os seguintes parâmetros: número de casos de cada doença, população média dos municípios e coordenadas geográficas dos seus centroides (Projeção *Lambert Conformal Conic*, unidades métricas). Os *clusters* espaciais foram detectados considerando um raio máximo da janela geográfica circular que agrega até 50% da população sob risco, conforme recomendado por Kulldorff e Nagarwalla (1995). Para cada *cluster*, um teste de razão de verossimilhança foi aplicado para testar a hipótese nula de aleatoriedade espacial *versus* a hipótese alternativa de que os riscos dentro e fora da janela circular foram diferentes. O nível de significância de 5% foi obtido mediante 999 simulações de Monte Carlo. Apenas *clusters* significativos de alto risco para ocorrência das doenças foram considerados. As análises foram conduzidas no *software* SaTScanTM 9.3 (National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA).

O índice global de Moran foi calculado para investigar a presença de padrões ou autocorrelação espacial entre os coeficientes de detecção suavizados para cada doença. Em suma, a autocorrelação espacial mensura a influência que os valores dos municípios vizinhos têm sobre o valor observado de cada município (Aturinde *et al.*, 2019). O índice de Moran varia de -1 a +1; valores próximos a zero sugerem aleatoriedade espacial, enquanto valores próximos de +1 ou -1 indicam autocorrelação espacial positiva (agrupamento) e negativa (dispersão), respectivamente. Além disso, o índice local de Moran ou LISA (do inglês, *Local Index of Spatial Association*) foi empregado para identificar *clusters* espaciais locais. A análise considerou o coeficiente de detecção suavizado de cada município para verificar a presença de similaridades com os municípios vizinhos. Uma matriz de vizinhança do tipo *queen*, com contiguidade de primeira ordem foi empregada para definir os vizinhos. As áreas foram classificadas como Alto-Alto (municípios com autocorrelação espacial positiva e valores positivos entre os vizinhos) e Baixo-Baixo (municípios com autocorrelação espacial positiva e valores negativos entre os vizinhos; Carvalho *et al.*, 2004).

Finalmente, o índice local e global de Moran bivariado (também conhecido como BiLISA) foi calculado para determinar a correlação espacial entre a ocorrência de hanseníase em um município e LT nos municípios vizinhos (Aturinde *et al.*, 2019). Todas as análises do índice de Moran foram realizadas no *software* GeoDa 1.10. A significância estatística dos índices foi verificada pelo teste de pseudo-significância baseado em 999 permutações aleatórias dos valores entre as áreas avaliadas. A autocorrelação e correlação espacial foram consideradas significativas para $p < 0,05$. Todos os produtos das análises espaciais foram transformados em mapas temáticos no *software* QGIS 3.4.0 (QGIS, 2018).

Resultados

Entre 2008 e 2017, foram notificados 28.204 casos de hanseníase e 24.771 casos de LT no estado de Mato Grosso, com uma média anual de 2.820 e desvio padrão (DP) de 281,3 e 2.477 (DP: 601,0) casos, respectivamente. O coeficiente de detecção bruto da hanseníase não seguiu nenhuma tendência ao longo dos anos, com uma média de 89,4 (DP: 6,1) casos/ 100.000 habitantes e um pico recente em 2017 (102,6 casos/ 100.000 habitantes). Por outro lado, a LT apresentou um coeficiente de detecção médio de 79,1 (DP: 21,5) casos/ 100.000 habitantes, com ápice em 2009 (131,3 casos/ 100.000 habitantes) seguido de um forte declínio em 2010 e

2011 (60,2 casos/ 100.000 habitantes). A partir disso, os coeficientes de detecção de LT foram geralmente uniformes ou seguiram uma tendência ligeiramente decrescente (Figura 2).

Casos autóctones de hanseníase e LT foram registrados em todos os municípios de Mato Grosso. Os números absolutos variaram de 3 a 2.726 para hanseníase e de 1 a 1.262 para LT. Cuiabá, Juína, Rondonópolis, Sinop e Tangará da Serra foram os municípios com os maiores números absolutos de casos para ambas as doenças. Enquanto Cuiabá registrou o maior número de pacientes com hanseníase ($n = 2.726$) ou 9,7%, Sinop teve o maior número de casos de LT ($n = 1.262$) ou 5,1% (Figuras 3A e 3B).

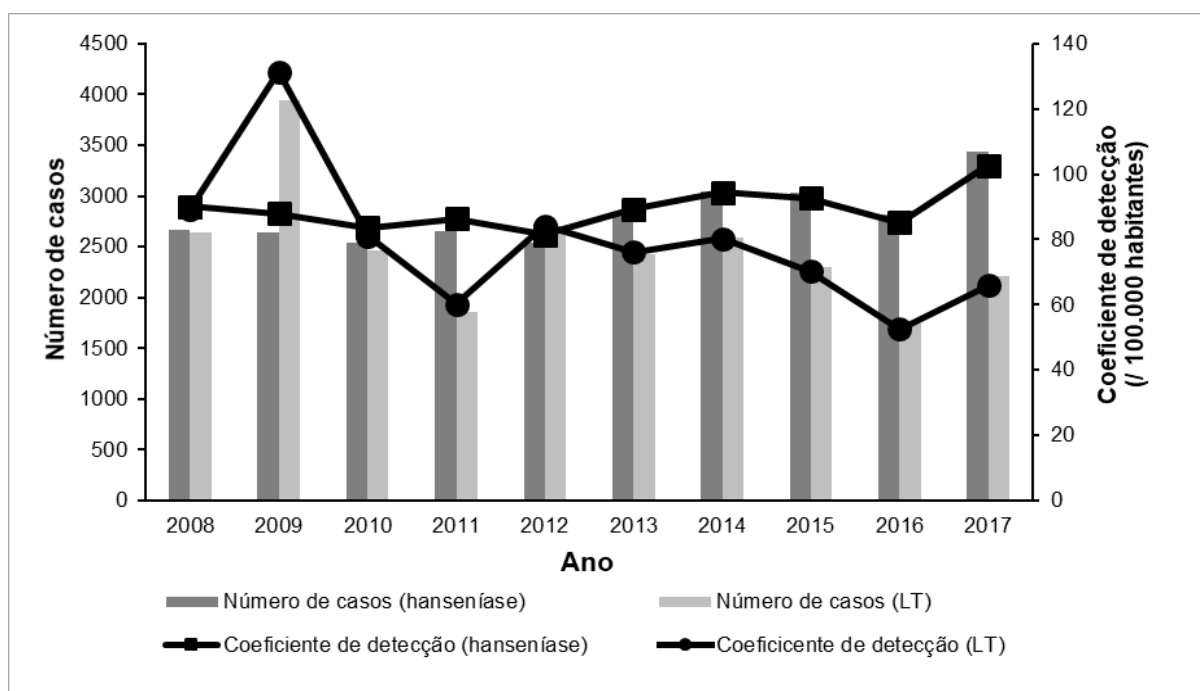


Figura 2. Número absoluto anual de casos notificados e coeficiente de detecção bruto de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017.

Os coeficientes de detecção ajustados de hanseníase variaram de 19,5 a 456,6 casos/ 100.000 habitantes, com uma média de 100,2 (DP: 69,1) casos/ 100.000 habitantes, distribuídos de forma heterogênea pelo território estadual. As taxas mais elevadas se concentraram no norte e nordeste (Figura 3C). Para a LT, os coeficientes demonstraram uma maior amplitude, com mínimo de 2,3 e máximo de 759,6 casos/ 100.000 habitantes, equivalente a uma média de 139,9 (DP: 126,3) casos/ 100.000 habitantes. Os maiores coeficientes de detecção de LT foram predominantemente observados entre os municípios das mesorregiões Norte, Nordeste e Sudeste (Figura 3D).

A estatística de varredura espacial de Kulldorff demonstrou a existência de três *clusters* espaciais de alto risco para hanseníase e dois para LT. Para a hanseníase, os *clusters* incluíram

50,4% (71/141) dos municípios e 35,6% (1.122.707/3.150.671) da população da área de estudo. Nessas áreas, o risco relativo (RR) para a ocorrência da doença variou de 1,5 a 5,6 vezes maior do que o risco fora delas. Para a LT, 66,0% (93/141) dos municípios, com 43,4% (1.368.557/3.150.671) da população do estado, compuseram áreas de alto risco, com o RR para a ocorrência da doença variando de 1,7 a 4,0 em comparação com as outras áreas.

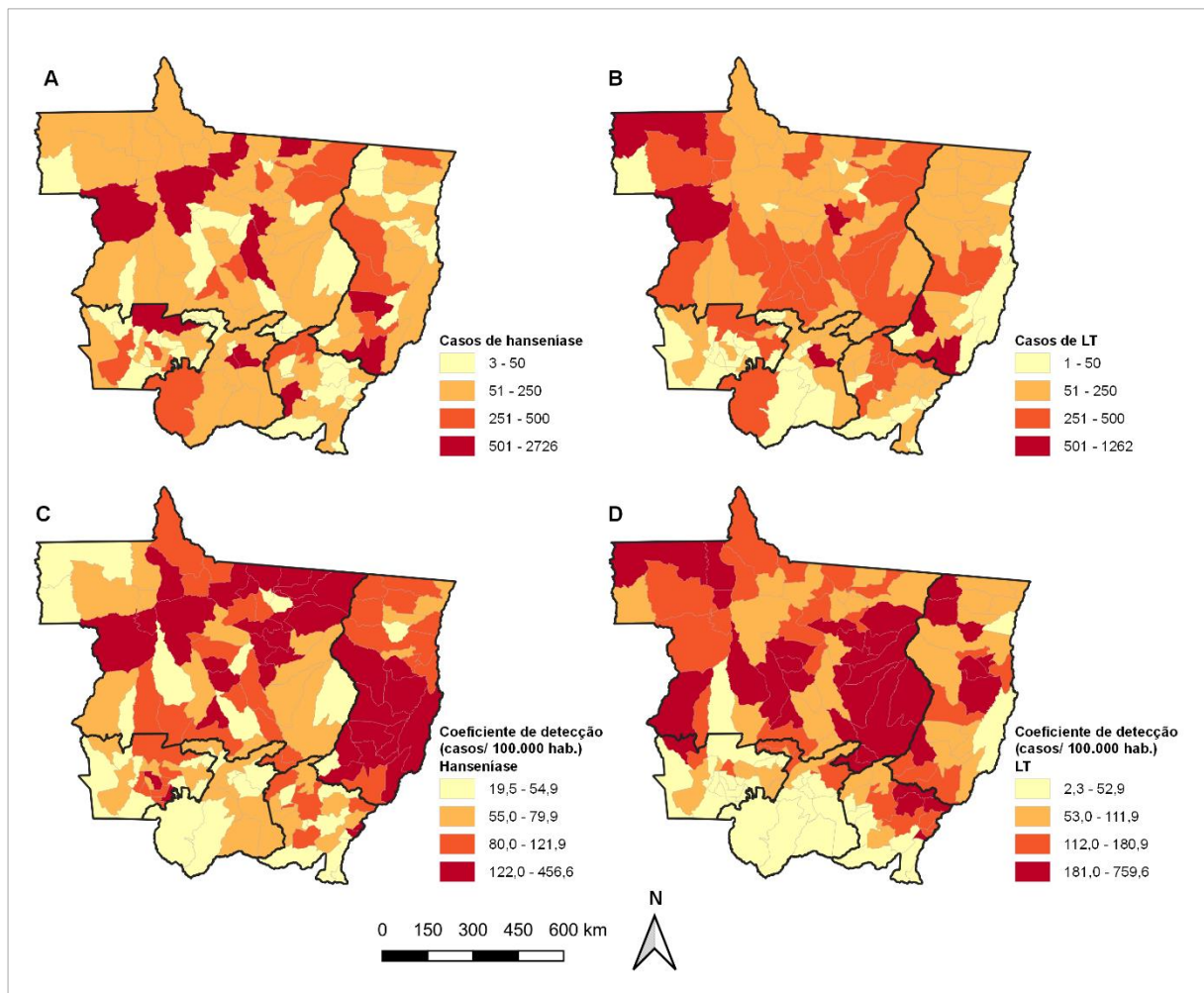


Figura 3. Número acumulado de casos e coeficiente de detecção de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017. (A) e (B) representam o número absoluto de casos por município; (C) e (D) representam o coeficiente de detecção ajustado pelo Estimador Bayesiano Empírico Global (casos/100.000 habitantes) para hanseníase e LT, respectivamente. As linhas pretas correspondem à divisão do estado em mesorregiões e as linhas cinzas correspondem aos limites municipais.

Cabe destacar que uma importante sobreposição dos *clusters* de alto risco para hanseníase ($RR = 2,0$; $p < 0,001$) e LT ($RR = 4,0$; $p < 0,001$) foi identificada nas mesorregiões Norte e Nordeste. Essa sobreposição incluiu 45,4% (64/141) dos municípios e 32,1% (1.012.032/3.150.671) da população total do estado de Mato Grosso (Figuras 4A e 4B).

O índice global de Moran revelou autocorrelação espacial estatisticamente significativa e positiva dos coeficientes de detecção ajustados de hanseníase (0,228; $p = 0,001$) e LT (0,311; $p = 0,001$). As figuras 5A e 5B mostram que oito e 14 municípios foram classificados como Alto-Alto para hanseníase e LT, respectivamente. É relevante ressaltar que a maioria deles está localizada no norte e nordeste do estado. Os municípios classificados como Baixo-Baixo estão localizados exclusivamente no sudoeste, centro-sul e sudeste.

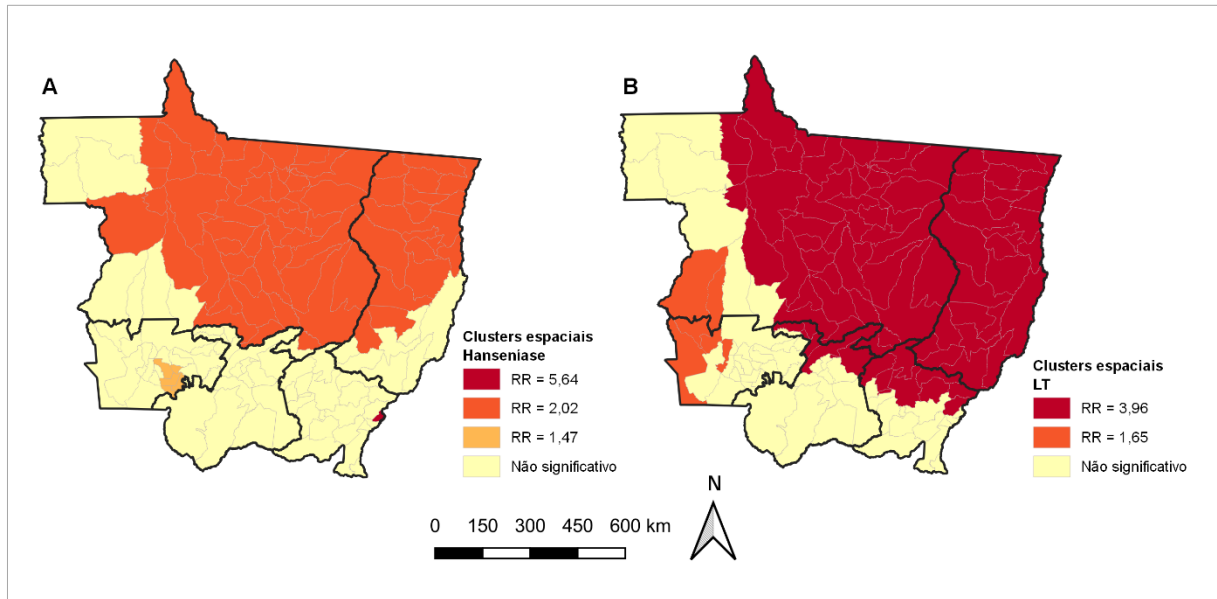


Figura 4. Clusters de alto risco para hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017, detectados pela estatística de varredura espacial de Kulldorff. (A) hanseníase e (B) LT. As linhas pretas correspondem à divisão do estado em mesorregiões e as linhas cinzas correspondem aos limites municipais.

A correlação espacial entre hanseníase e LT apresentou índice global de Moran bivariado positivo e significativo (0,164; $p = 0,001$). A estatística BiLISA mostrou que os coeficientes de detecção de hanseníase foram influenciados positivamente pelos coeficientes de LT em áreas vizinhas de nove municípios (Alto-Alto). Destes, oito foram distribuídos pelas mesorregiões Norte e Nordeste, em *clusters* ou individualmente. Por outro lado, um único *cluster* composto por 26 municípios com baixos coeficientes (Baixo-Baixo) foi detectado nas mesorregiões Sudoeste, Centro-Sul e Sudeste (Figura 5C).

A Tabela 1 sumariza as características sociodemográficas dos pacientes com hanseníase e LT. Ambas as doenças afetaram desproporcionalmente indivíduos do sexo masculino, pardos, na faixa etária entre 31-60 anos, com baixo nível de escolaridade e residentes em áreas urbanas/periurbanas. No entanto, quando comparados entre si, houve diferenças importantes entre os dois grupos. Para a LT, a proporção de pacientes do sexo masculino foi bem maior (80,7%) do que para hanseníase (54,6%). Para a hanseníase, houve um predomínio de

indivíduos com idade entre 31-60 anos (59,7%), enquanto para pacientes com LT, esta faixa etária representou apenas 48,4% do total de pacientes. Em relação a escolaridade, uma maior proporção de indivíduos com até quatro anos concluídos foi observada para hanseníase (41,3%) do que LT (31,7%). Considerando a zona de residência, os pacientes de hanseníase se concentraram muito mais em áreas urbanas/periurbanas (81,2%) do que os pacientes de LT (53,6%).

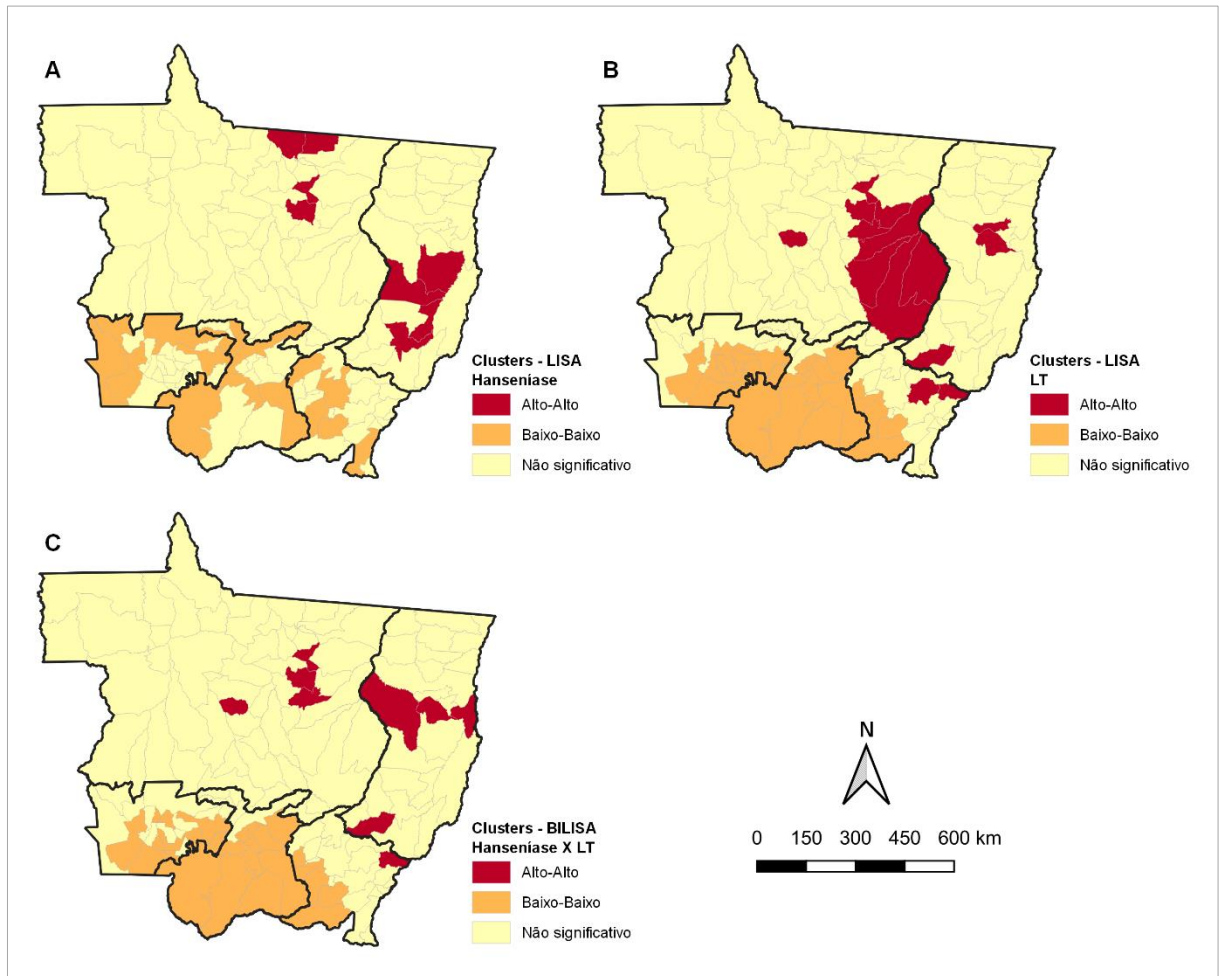


Figura 5. Análise do índice local de Moran para os coeficientes de detecção ajustados de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017. (A) e (B) representam o mapa LISA para hanseníase e LT, respectivamente; (C) representa o índice local de Moran bivariado (BiLISA). As linhas pretas correspondem à divisão do estado em mesorregiões e as linhas cinzas correspondem aos limites municipais.

Tabela 1. Estratificação dos casos notificados de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) de acordo com as características sociodemográficas no estado de Mato Grosso, Brasil 2008-2017.

Variável	Doença						Valor de p
	Total de casos de hanseníase (n = 28.204)			Total de casos de LT (n = 24.771)			
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
Sexo							< 0,001*
Masculino	15.396	54,6	54,0-55,2	19.984	80,7	80,2-81,2	
Feminino	12.808	45,4	44,8-46,0	4.787	19,3	18,8-19,8	
Faixa etária (anos)							< 0,001*
0 - 15	1.917	6,8	6,5-7,1	2.614	10,6	10,2-10,9	
16 - 30	5.015	17,8	17,3-18,2	7.512	30,3	29,7-30,9	
31 - 60	16.843	59,7	59,1-60,3	11.998	48,4	47,8-49,0	
> 60	4.219	15,0	14,5-15,4	2.214	8,9	8,6-9,3	
Não informado	210	0,7	-	433	1,8	-	
Raça							< 0,001*
Branco	9.463	33,5	33,0-34,1	9.059	36,6	36,0-37,2	
Preto	3.589	12,7	12,3-13,1	1.947	7,9	7,5-8,2	
Asiático	242	0,9	0,7-1,0	290	1,2	1,0-1,3	
Pardo	14.513	51,5	50,9-52,0	11.188	45,2	44,5-45,8	
Indígena	124	0,4	0,4-0,5	1.751	7,0	6,7-7,4	
Nao informado	273	1,0	-	536	2,1	-	
Escolaridade (anos completos)							< 0,001*
0 - 4	11.660	41,3	40,8-42,0	7.860	31,7	31,2-32,3	
5 - 8	7.127	25,3	24,8-25,8	7.396	29,9	29,3-30,4	
> 8	6.867	24,4	23,8-24,8	5.406	21,8	21,3-22,3	
Não informado	2.550	9,0	-	4.109	16,6	-	
Área de residência							< 0,001*
Urbana/periurbana	22.911	81,2	80,5-81,4	13.265	53,6	53,0-54,2	
Rural	4.724	16,8	16,3-17,1	10.925	44,1	43,4-44,7	
Não informado	569	2,0	-	581	2,3	-	

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. IC 95%: intervalo de confiança a 95%; %: frequência relativa; *significativo para $p < 0,05$.

Discussão

Até onde se sabe, este é o primeiro estudo que avaliou conjuntamente a distribuição de duas das principais DTNs caracterizadas por lesões cutâneas - hanseníase e LT - no estado brasileiro de Mato Grosso. A nível municipal, observou-se uma importante concentração de casos em certas regiões e heterogeneidade na distribuição espacial para hanseníase e LT. Também foi identificada uma notável sobreposição das áreas mais endêmicas.

Mato Grosso é um foco histórico de hanseníase (Magalhães *et al.*, 2011). A detecção sustentada de pacientes com hanseníase em níveis hiperendêmicos ($>40/100.000$ habitantes) (MoH, 2020) na maioria dos municípios do estado pode, em parte, estar associada à melhoria operacional dos serviços de saúde, incluindo melhor cobertura e descentralização. Essas reformas resultaram na implementação de serviços de atenção primária em Mato Grosso em virtude da Estratégia de Saúde da Família. Isso culminou no aumento do número de

profissionais de saúde capacitados e maior acesso ao atendimento primário. No entanto, os dados de prevalência devem ser interpretados com cautela, especialmente porque a maioria das notificações ainda se refere à vigilância passiva (Magalhães *et al.*, 2011). Além disso, deve ser levado em consideração que a doença é frequentemente detectada em áreas que apresentam crescimento populacional desordenado. De fato, foi previamente observado que os maiores coeficientes de detecção de hanseníase em Mato Grosso ocorreram em áreas que apresentaram elevadas taxas de crescimento populacional nas últimas décadas (Magalhães *et al.*, 2011).

Dado que o desenvolvimento econômico associado ao fluxo de migrantes está concentrado nas regiões Norte e Nordeste, parece plausível que essas mudanças demográficas estejam relacionadas à heterogeneidade espacial da hanseníase aqui observada. De fato, os maiores coeficientes de detecção e os *clusters* de alto risco para a doença estão concentrados nos municípios localizados nas mesorregiões Norte e Nordeste de Mato Grosso. Uma distribuição espacial heterogênea da hanseníase já foi relatada para todo o país (Silva *et al.*, 2017), incluindo a região Amazônica, parcialmente localizada no estado de Mato Grosso, sendo a área endêmica mais importante do país (MoH, 2020).

Os municípios das mesorregiões Norte e Nordeste também diferem dos demais quanto aos aspectos ambientais. Eles representam o bioma Amazônia em Mato Grosso, que sofre com a recente expansão agropecuária caracterizada pelo aumento do desmatamento e contato entre habitantes e áreas naturais remanescentes (Silva *et al.*, 2010; Magalhães *et al.*, 2011). Estudos prévios já especularam a relação entre fatores ambientais e a ocorrência de hanseníase. Rocha *et al.* (2017) concluíram que as taxas de detecção da doença no Brasil apresentam um padrão de sazonalidade com variações específicas entre diferentes regiões geográficas, climas e biomas. De fato, há evidências de que mudanças na temperatura e umidade podem influenciar a dinâmica do *M. leprae* no meio ambiente, com transmissão ambiental possivelmente relacionada à intensidade de exposição do indivíduo ao solo contaminado e água (Valois *et al.*, 2015).

Todos os municípios de Mato Grosso registraram casos autóctones de LT, com elevados coeficientes de detecção em comparação ao restante do país (MoH, 2019). Esta ocorrência provavelmente está relacionada às características ecoepidemiológicas favoráveis presentes no estado. Já foi demonstrado que flebotomíneos de importância médica têm ampla distribuição e diversidade em Mato Grosso (Ribeiro *et al.*, 2007) e que também existem reservatórios naturalmente infectados (de Freitas *et al.*, 2012).

Embora amplamente dispersas, as áreas de alto risco para LT também se concentraram no norte e nordeste. Nesses locais, conforme descrito acima, os fragmentos florestais são mais

frequentes, o que suporta a presença de vetores e reservatórios. Além disso, uma parte relevante da população está exposta a picadas de flebotomíneos nessas áreas, devido ao elevado número de indivíduos que exercem atividades agrícolas, pecuárias, extrativas e/ou recreativas. De fato, o padrão demográfico demonstrou uma concentração de infecções entre o sexo masculino, principalmente na faixa etária produtiva e residentes na zona rural, o que sugere fortemente uma relação entre LT e exposição às atividades do campo, como já relatado nos estados brasileiros do Acre (Melchior *et al.*, 2017) e Paraná (Melo *et al.*, 2017). Em contrapartida, os casos de LT entre crianças, idosos e mulheres sugerem a ocorrência de um ciclo de transmissão peridoméstico, possivelmente devido à adaptação de espécies de flebotomíneos a esses ambientes relativamente novos e à existência de reservatórios suscetíveis dentro ou em torno das habitações (Thies *et al.*, 2016).

É válido destacar a correlação espacial positiva e significativa entre as duas doenças e a sobreposição de áreas de alto risco para hanseníase e LT. Considerando que essa coocorrência também já foi observada em outras partes do Brasil, a integração das atividades de controle voltadas para ambas as doenças deve ser considerada (MoH, 2018), semelhantemente ao que é proposto para doenças transmitidas por vetores (Golding *et al.*, 2015) e foi implementado para hanseníase, geo-helminthíases, tracoma e esquistossomose em escolares (MoH, 2012). Para as DTNs que afetam predominantemente a pele, a integração de programas de controle é recomendada, principalmente porque aumenta a relação custo-benefício e expande a cobertura geográfica, ambos com impacto favorável no âmbito da saúde pública (Mitjà *et al.*, 2017). Além disso, o controle integrado de hanseníase e LT facilita a capacitação direcionada dos profissionais de saúde para o diagnóstico diferencial dessas duas doenças, o que é essencial para um melhor prognóstico (Moschella e Garcia-Albea, 2016; Mitjà *et al.*, 2017). A ocorrência de hanseníase também parece ser influenciada pela ocorrência de LT, especificamente nas áreas destacadas pela estatística BiLISA, como já foi proposto para outras doenças infecciosas no Brasil (Phillips *et al.*, 2017) e exterior (Aturinde *et al.*, 2019). Essas duas doenças compartilham certos aspectos clínicos, imunológicos e epidemiológicos (Martínez *et al.*, 2018), conforme reportado em alguns relatos de casos de coinfeção no Brasil (Costa *et al.*, 2009; Mercadante *et al.*, 2018). Isso enfatiza a necessidade de investigações mais detalhadas sobre a magnitude da coendemicidade, frequência e desfechos da coinfeção hanseníase e LT.

O presente estudo possui algumas limitações. Primeiramente, a utilização de dados secundários está suscetível à falta de informação e subnotificação. Porém, hanseníase e LT são doenças de notificação compulsória no Brasil, e a notificação é obrigatória para o tratamento (Phillips *et al.*, 2017). Ademais, devido ao desenho de estudo executado, não é possível

determinar se as doenças estão acometendo os mesmos indivíduos, nem que há uma relação causal entre elas.

Apesar dessas limitações, o estudo identificou com êxito padrões espaciais de ocorrência de hanseníase e LT no estado de Mato Grosso, com importante sobreposição no norte e nordeste. Os resultados podem ser úteis para direcionar as intervenções de vigilância e controle pelas autoridades de saúde pública na área. A identificação de sobreposição de áreas de risco para hanseníase e LT na Amazônia meridional pode apoiar ainda mais o desenvolvimento de políticas públicas integradas para o controle mais eficaz dessas DTNs. Além disso, encoraja novas investigações que abordem a coinfeção entre hanseníase e LT, no âmbito populacional e individual, no Brasil e no mundo.

Conclusões

A hanseníase e a LT ocorrem em níveis hiperendêmicos e apresentam distribuição espacial heterogênea no estado brasileiro de Mato Grosso, com extensa sobreposição entre as áreas mais endêmicas.

Referências

- Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al., 2012. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* 7:e35671.
- Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E, 1998. [Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana.] *Cad Saúde Pública* 14:713-23. [Article in Portuguese].
- Aturinde A, Farnaghi M, Pilesjo P, Mansourian A, 2019. Spatial analysis of HIV-TB co-clustering in Uganda. *BMC Infect Dis* 19:612.
- Carvalho MS, Câmara G, Cruz OG, Correa V, 2004. [Análise de dados de área.] In: Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AMV (ed). [Análise Espacial de Dados Geográficos.] Brasília: Embrapa. [Article and Book in Portuguese].
- Costa JML, Saldanha ACR, Melo LS, Silva AR, Ferreira LA, et al., 2009. Cutaneous leishmaniasis (CL) associated with leprosy: a new and emerging clinicoepidemiological entity observed in the northeast of Brazil. *Gaz Med Bahia* 95-102.
- DATASUS, 2020. [Department of Informatics of the Unified Health System.] Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br> Accessed: March 30, 2020. [Website in Portuguese].

de Freitas TP, D'Andrea PS, de Paula DA, Nakazato L, Dutra V, et al., 2012. Natural infection of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in *Mus musculus* captured in Mato Grosso, Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12:81-3.

Engelman D, Fuller LC, Solomon AW, McCarthy JS, Hay RJ, et al., 2016. Opportunities for integrated control of neglected tropical diseases that affect the skin. *Trends Parasitol* 32:843-54.

Golding N, Wilson AL, Moyes CL, Cano J, Pigott DM, et al., 2015. Integrating vector control across diseases. *BMC Med* 13:249.

IBGE, 2019. [Estado de Mato Grosso.] Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt> Accessed: September 23, 2019. [Website in Portuguese].

Kulldorff M, Nagarwalla N, 1995. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med* 14:799-810.

Magalhães MCC, Santos ES, Queiroz ML, Lima ML, Borges RCM, et al., 2011. [Migração e hanseníase em Mato Grosso.] *Rev Bras Epidemiol* 14:386-97. [Article in Portuguese].

Martínez DY, Verdonck K, Kaye PM, Adaui V, Polman K, et al., 2018. Tegumentary leishmaniasis and coinfections other than HIV. *PLoS Negl Trop Dis* 12:e0006125.

Melchior LAK, Brilhante AF, Chiaravalloti-Neto F, 2017. Spatial and temporal distribution of American cutaneous leishmaniasis in Acre state, Brazil. *Infect Dis Poverty* 6:99.

Melo HA, Rossoni DF, Teodoro U, 2017. Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. *PLoS One* 12:e0185401.

Mercadante LM, Santos MASD, Pegas ES, Kadunk BV, 2018. Leprosy and American cutaneous leishmaniasis coinfection. *An Bra Dermatol* 93:123-5.

Ministry of Health (MoH), 2012. [Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015.] Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_2011_2015.pdf Accessed: November 7, 2019. [Website in Portuguese].

Ministry of Health (MoH), 2016. [Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.] Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseníase-4fev16-web.pdf> Accessed: January 30, 2020. [Website in Portuguese].

Ministry of Health (MoH), 2017. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana_2edicao.pdf Accessed: September 9, 2019.

Ministry of Health (MoH), 2018. [Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável. Doenças negligenciadas no Brasil: vulnerabilidade e desafios.] Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017.pdf Accessed: November 7, 2019. [Website in Portuguese].

Ministry of Health (MoH), 2019. [Coeficiente de detecção de casos de leishmaniose tegumentar por 100.000 habitantes. Brasil Grandes regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2018.] Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LT-Coef-Deteccao.pdf> Accessed: March 7, 2020. [Website in Portuguese].

Ministry of Health (MoH), 2020. [Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Hanseníase.] Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/31/Boletim-hanseníase-2020-web.pdf> Accessed: March 20, 2020. [Website in Portuguese].

Mitjà O, Marks M, Bertran L, Kollie K, Argaw D, et al., 2017. Integrated control and management of neglected tropical skin diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 11:e0005136.

Moschella SL, Garcia-Albea V, 2016. Differential diagnosis of leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP (ed). *International Textbook of Leprosy*. Available from: https://m3u9w4p9.stackpathcdn.com/sites/default/files/ITL_2_3%20FINAL.pdf Accessed: February 12, 2020.

Phillips DA, Ferreira JA, Ansah D, Teixeira HSA, Kitron U, et al., 2017. A tale of two neglected tropical infections: using GIS to assess the spatial and temporal overlap of schistosomiasis and leprosy in a region of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 112:275-80.

QGIS, 2018. Development Team. Quantum GIS geographic information system. Open source geospatial foundation project, v. 3.4 Madeira. Available from: <http://qgis.org> Accessed: April 10, 2019.

Ribeiro AL, Missawa NA, Zeilhofer P, 2007. Distribution of phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) of medical importance in Mato Grosso State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 49:317-21.

Rocha ACAA, Junger WL, Cruz WJA, Ignotti E, 2017. The impact of seasonal climate on new case detection rate of leprosy in Brazil (2008–2012). *Lepr Rev* 88:533-42.

Rodrigues LC, Lockwood D, 2011. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 11:464-70.

Silva DRX, Ignotti E, Souza-Santos R, Hacon SS, 2010. [Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira.] *Rev Panam de Salud P* 27:268-75. [Article in Portuguese].

Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DOQ, 2017. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. *Rev Soc Bras Med Trop* 50:439-49.

Standley C, Boyce MR, Klineberg A, Essix G, Katz R, 2018. Organization of oversight for integrated control of neglected tropical diseases within Ministries of Health. PLoS Negl Trop Dis 12:e0006929.

Thies SF, Bronzoni RVM, Espinosa MM, Souza CO, Ribeiro ALM, et al., 2016. Frequency and diversity of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in Sinop, State of Mato Grosso, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 49:544-52.

Valois EMS, Campos FMC, Ignotti E, 2015. Prevalence of *Mycobacterium leprae* in the environment: a review. Afr J Microbiol Res 9:2103-10.

WHO, 2017. Integrating neglected tropical diseases into global health and development. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Available from: <https://www.who.int/neglecteddiseases/resources/9789241565448/en/>.

WHO, 2019. Weekly epidemiological record. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. Wkly Epidemiol Rec 94:389-412.

6 CAPÍTULO II – Manuscrito II

O capítulo II é composto pelo manuscrito elaborado de acordo com os requisitos de submissão da Revista *PLOS Neglected Tropical Diseases*, onde foi publicado em dezembro de 2021 sob o título *Leprosy and cutaneous leishmaniasis affecting the same individuals: A retrospective cohort analysis in a hyperendemic area in Brazil* (volume 15, número 12, página e0010035, doi: 10.1371/journal.pntd.0010035).

Hanseníase e leishmaniose tegumentar afetando os mesmos indivíduos: Uma análise de coorte retrospectiva em uma área hiperendêmica no Brasil

Título abreviado: Coendemicidade de hanseníase e leishmaniose tegumentar

Amanda Gabriela de Carvalho^{1,2*}, Anuj Tiwari³, João Gabriel Guimarães Luz^{1,3}, Daan Nieboer³, Peter Steinmann^{4,5}, Jan Hendrik Richardus³, Eliane Ignotti^{2,6}

¹ Curso de Medicina, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Rondonópolis, Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil.

² Curso de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

³ *Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam*, Roterdã, Países Baixos.

⁴ *Swiss Tropical and Public Health Institute*, Basiléia, Suíça.

⁵ *University of Basel*, Basiléia, Suíça.

⁶ Curso de Ciências Biológicas, Pós-graduação em Ciências Ambientais, Universidade Estadual de Mato Grosso, Cáceres, Mato Grosso, Brasil.

Resumo

Introdução

A hanseníase e a leishmaniose tegumentar (LT) são doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que acometem a pele. Elas possuem um controle desafiador, mas a integração de programas de controle de DTNs cutâneas é recomendada para melhorar a detecção e o tratamento oportunos. No entanto, pouco se sabe sobre a ocorrência de hanseníase e LT nos mesmos indivíduos, e quais são as características desses pacientes. Este estudo teve como objetivo identificar e caracterizar pacientes diagnosticados com hanseníase e LT (ou seja, o desfecho) no estado hiperendêmico de Mato Grosso, Brasil. Além disso, investigou-se os fatores associados ao tempo entre o diagnóstico de ambas as doenças.

Metodologia/principais achados

Um estudo de coorte retrospectivo foi conduzido com pacientes diagnosticados entre 2008 e 2017. A partir das bases de dados de hanseníase ($n = 28.204$) e LT ($n = 24.771$) do sistema nacional de notificação, 414 (0,8%; 414/52.561) pacientes com ambas as doenças foram identificados por meio de um procedimento de *linkage* probabilístico. Esse número observado foi consideravelmente maior do que o número de pacientes que seria esperado apenas pelo acaso ($n = 22$). A distribuição espacial dos pacientes que apresentaram o desfecho foi concentrada nas mesorregiões Norte e Nordeste do estado. Por meio de análise de sobrevivência, foi detectado que a probabilidade de um paciente desenvolver ambas as doenças, aumentou ao longo do tempo, de 0,2% no primeiro ano para 1,0% em sete anos. Além disso, utilizando o modelo de Cox, o sexo masculino (HR: 2,3; IC 95%: 1,7–2,9) e o baixo nível de escolaridade (HR: 1,5; IC 95%: 1,2–1,9) foram positivamente associados ao desfecho. Ademais, o risco de desenvolver o desfecho foi maior entre indivíduos de 40–55 anos de idade.

Conclusões/relevância

A hanseníase e a LT afetaram os mesmos indivíduos na área. A integração de políticas de controle para ambas as doenças ajudará na assistência eficiente desses pacientes. As medidas

devem ser focadas no diagnóstico oportuno por meio do acompanhamento de pacientes diagnosticados com LT, detecção ativa de casos e treinamento de profissionais de saúde.

Resumo do autor

A hanseníase e a leishmaniose tegumentar (LT) são doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que geralmente afetam populações pobres nas mesmas áreas geográficas. Ambas afetam a pele e podem causar incapacidades e deformidades físicas resultando em discriminação. Tanto hanseníase quanto LT ocorrem em níveis hiperendêmicos em diversas regiões do Brasil. A integração de programas de controle de DTNs cutâneas pode ser um caminho para melhorar a detecção e o tratamento oportunos. Entretanto, pouco se sabe acerca da ocorrência de hanseníase e LT nos mesmos indivíduos, e quais são as características desses pacientes. Para o estado brasileiro de Mato Grosso, foram identificados 414 pacientes com diagnóstico de hanseníase e LT entre 2008 e 2017, espacialmente concentrados principalmente nas mesorregiões Norte e Nordeste. A probabilidade de um indivíduo desenvolver ambas as doenças aumentou de 0,2% para 1,0% no período de sete anos. O sexo masculino, faixa etária entre 40–55 anos e baixo nível de escolaridade foram os fatores de risco positivamente associados ao intervalo de tempo entre o diagnóstico de ambas as doenças. Esses achados podem subsidiar a implementação da integração de políticas de controle para hanseníase e LT com ênfase no diagnóstico oportuno. Uma integração sustentável requer medidas contínuas, tais como o acompanhamento dos pacientes, detecção ativa de casos, capacitação dos profissionais de saúde, além de apoio financeiro e político.

Financiamento: Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - <https://www.gov.br/cnpq/pt-br> - processo número 421138/2018-1. J.G.G.L. é grato por uma bolsa de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - <https://www.gov.br/capes/> - código financeiro 001, outorga 88881.362275/2019-01. Os financiadores não tiveram participação no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar, ou preparação do manuscrito.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não existe conflito de interesses.

Introdução

A hanseníase e a leishmaniose tegumentar (LT) são doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que acometem a pele [1]. Elas são responsáveis por aproximadamente 0,2 [2] e 0,7–1,2 [3] milhões de novos casos em todo o mundo a cada ano. Essas doenças apresentam muitas características clínicas e epidemiológicas semelhantes, mas seus agentes etiológicos são diferentes. A hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae*, enquanto a LT é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidos pela picada de flebotomíneos. Ambas as infecções envolvem tecidos mucocutâneos e produzem uma resposta inflamatória granulomatosa crônica [4,5]. Ambas as doenças também são uma das principais causas de deformidade, estigma e discriminação em populações endêmicas [6]. Os indivíduos sofrem impactos psicossociais e econômicos negativos, incluindo a redução de oportunidades de educação, emprego e participação social [6,7,8,9].

A principal estratégia de controle da hanseníase e LT é a detecção precoce seguida de tratamento adequado, que também é necessário para prevenir complicações e deformidades. Para a hanseníase, a estratégia não tem conseguido interromper a transmissão, que se encontra relativamente estagnada há mais de uma década [2]. Muitos países endêmicos ainda enfrentam dificuldades na obtenção de diagnósticos oportunos, muitas vezes devido a programas de controle baseados na detecção passiva de casos, sistemas de prestação de cuidados de saúde fracos e financiamento limitado [1,10,11,12]. Como forma de superar esses desafios, a integração de programas verticais de controle de DTNs e a sua inserção na atenção primária à saúde são recomendadas para alcançar uma boa relação custo-benefício, sustentabilidade e cobertura universal [1,7,13]. A integração é considerada viável, uma vez que essas doenças atingem os estratos socioeconômicos mais baixos das populações que vivem em áreas comuns nos países endêmicos. A integração de programas de DTNs cutâneas já foi testada em algumas regiões da África [1] e experiências bem-sucedidas foram relatadas [14].

O Brasil apresenta uma alta carga global e nas Américas de hanseníase e LT [3,15]. O número absoluto de casos novos de hanseníase é o segundo depois da Índia [2]. Uma média de, respectivamente, mais de 28.000 e 21.000 novos casos de hanseníase e LT são notificados anualmente em todo o país [15,16]. Historicamente, as maiores taxas de detecção estão concentradas em estados localizados nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. O estado central de Mato Grosso é uma área hiperendêmica tanto para hanseníase quanto para LT; ocupa o primeiro lugar para hanseníase e o terceiro para LT dentre os estados brasileiros no que diz respeito ao número de casos registrados no país [15,17]. Um terço da população do estado de

Mato Grosso vive em municípios classificados como alto risco para ambas as doenças [18]. Apesar dessa situação, nenhuma medida atual visa o controle integrado dessas doenças.

O primeiro passo para a integração dos programas é a identificação de áreas endêmicas com sobreposição geográfica [7]. Também é relevante saber se a hanseníase e a LT estão acometendo os mesmos pacientes, bem como as características dos mesmos. Compreender a dinâmica de ocorrência a nível individual é crucial para o planejamento e implementação de políticas de controle integrado. Portanto, o presente estudo teve como objetivo identificar e caracterizar os pacientes diagnosticados com hanseníase e LT no estado brasileiro de Mato Grosso. Além disso, foram investigados os fatores de risco demográficos possivelmente associados ao intervalo de tempo entre o diagnóstico de ambas as doenças nos mesmos indivíduos.

Metodologia

Declaração ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Rondonópolis (CAAE nº 01735018.6.0000.8088). Como todas as informações foram obtidas de fontes de dados secundários, não foi necessário o consentimento dos participantes.

Área de estudo

O estado de Mato Grosso está localizado ao sul da Amazônia Legal, no centro-oeste do Brasil. É composto por 141 municípios com 3.526.220 habitantes [19]. A definição de caso de hanseníase e LT segue as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil. Para a hanseníase, o diagnóstico é confirmado principalmente com base em evidências clínicas [20], enquanto o diagnóstico de LT pode ser confirmado por critérios clínicos e epidemiológicos e/ou por critérios laboratoriais [21]. Entre 2008 e 2017, Mato Grosso atingiu níveis hiperendêmicos de hanseníase e LT, com incidência cumulativa de 89,4 e 79,1 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Ambas as doenças estão distribuídas de forma heterogênea pelo estado, com uma extensa área de sobreposição geográfica nas mesorregiões Norte e Nordeste [18].

Desenho de estudo

Foi seguido um desenho de estudo de coorte retrospectivo baseado em dados secundários. O principal evento de interesse (ou seja, o desfecho) foi o diagnóstico de hanseníase ou LT em pacientes de Mato Grosso previamente diagnosticados com uma dessas doenças entre 2008 e 2017. Os indivíduos que apresentaram o desfecho foram identificados por meio de um procedimento de *linkage* probabilístico. A distribuição espacial desses pacientes foi mapeada com base nos dados de localização em seus registros de saúde. Em seguida, foi estimada a probabilidade individual de desenvolver o desfecho por análise de sobrevivência e foi investigado associações entre fatores de risco demográficos e o tempo até o desfecho utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox.

Coleta de dados e população de estudo

No Brasil, tanto a hanseníase quanto a LT são doenças de notificação compulsória. Portanto, todos os casos devem ser notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A notificação desencadeia um acompanhamento clínico e epidemiológico, o que propicia a confirmação do diagnóstico, o fornecimento de medicamentos e a vigilância [15,16]. Foram coletados dados sobre a ocorrência de hanseníase e LT do SINAN, que em Mato Grosso é coordenado pelo Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do estado de Mato Grosso. Como critérios, foram incluídos todos os casos novos de hanseníase e LT notificados no estado entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017. Além disso, foram excluídos casos de recidiva, entradas duplicadas, indivíduos residentes fora de Mato Grosso, registros com inconsistências no nome do paciente, entradas posteriores indicando erro ou alteração no diagnóstico e outras entradas (ou seja, transferências, desconhecidos, casos reinseridos no sistema para novo ciclo de tratamento após abandono ou falha terapêutica). Para cada paciente, foram registradas informações sobre as seguintes variáveis: nome do paciente, nome da mãe, data do diagnóstico, serviço de saúde onde os casos foram notificados, data de nascimento, município de residência, sexo, raça, escolaridade e área de residência.

As estimativas populacionais e os arquivos cartográficos municipais foram obtidos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) (<ftp://geoftp.ibge.gov.br/>).

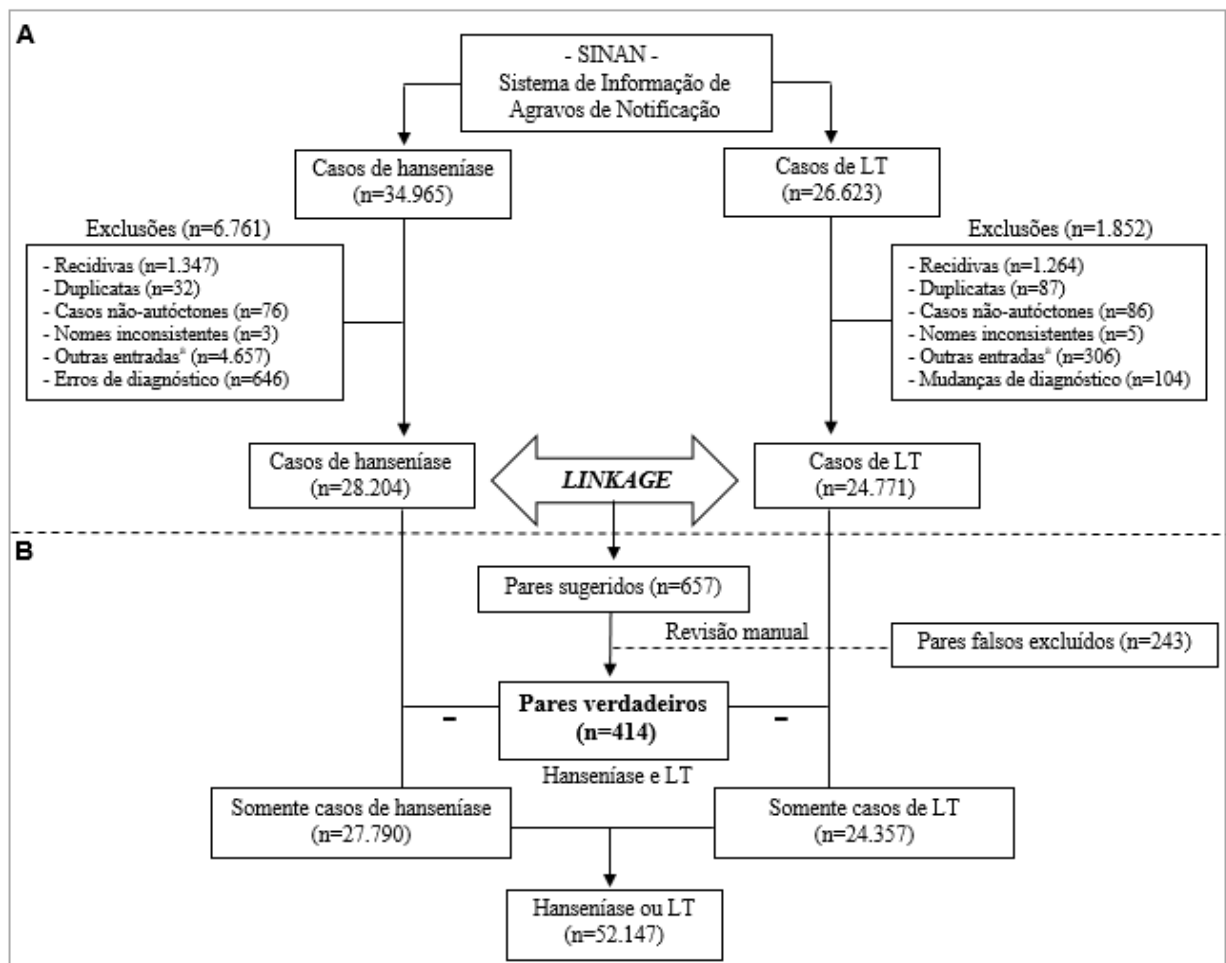


Fig 1. Identificação da população do estudo. (A) Critérios de exclusão. (B) *Linkage* entre os bancos de dados de hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017. *Transferências (dentro do município, de outro município, de outro estado ou de outro país), desconhecidos, ou casos reinseridos no sistema para novo ciclo de tratamento após abandono ou falha terapêutica.

Gerenciamento e análise de dados

Procedimento de *linkage* probabilístico. Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, os conjuntos de dados de hanseníase ($n = 28.204$) e LT ($n = 24.771$) foram submetidos a um procedimento de *linkage* probabilístico direto no *software Registry Plus Link Plus 3.0 beta* (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, <http://www.cdc.gov>) (Fig. 1A). Esse procedimento consiste em vincular dois ou mais bancos de dados por meio de informações comuns, o que permite a identificação de indivíduos presentes simultaneamente em dois ou mais conjuntos de dados [22].

O código *soundex* (ou seja, a codificação dos registros por um sistema fonético) do nome, sexo e data de nascimento do paciente foi utilizado na etapa de blocagem. Essa etapa consiste em quebrar os registros em blocos a fim de reduzir o tempo de processamento dos dados [23]. A partir dos conjuntos de dados de hanseníase e LT, o nome do paciente, sexo, data de nascimento, nome da mãe e município de residência foram combinados em pares. Para cada par, o *software* calcula automaticamente um *score* que indica a probabilidade daquele par ser verdadeiro. Quanto maior o *score*, maior a probabilidade de tratar de um par verdadeiro. Foi adotado um *cutoff* igual a sete para maximizar o número de correspondências verdadeiras, conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil [23]. Isso possibilitou a formação de pares com *score* máximo de 30,8 e uma taxa de vinculação (ou seja, número de pares verdadeiros/número total de pares formados x 100) de 63,0%. Todos os pares combinados foram verificados manualmente para confirmar a correspondência correta. Os pares corretamente pareados (ou seja, aqueles pacientes diagnosticados com hanseníase e LT) formaram o grupo desfecho. Os demais pacientes diagnosticados com apenas uma doença (hanseníase ou LT) compuseram o grupo controle.

O número observado de pacientes do grupo desfecho foi ainda comparado com o que seria teoricamente esperado na área de estudo se os casos ocorressem aleatoriamente. Considerando hanseníase e LT como eventos independentes, o número esperado de pacientes diagnosticados com hanseníase e LT ao longo de 10 anos (2008-2017) foi calculado pela multiplicação dos coeficientes de detecção dos casos notificados para cada doença no estado de Mato Grosso [18] pela população média do estado (ou seja, 3.150.671 indivíduos) no mesmo período. A média da população foi calculada considerando as estimativas populacionais anuais definidas pelo IBGE.

Distribuição espacial. A partir do grupo desfecho, a distribuição espacial dos indivíduos foi analisada considerando o município de residência como unidade analítica. Foi mapeado o número absoluto de pacientes dentro de cada município do estado de Mato Grosso e calculado os coeficientes de detecção cumulativos dividindo-se o número total de pacientes diagnosticados com ambas as doenças pelo tamanho estimado da população. O resultado foi expresso por 100.000 habitantes. Para investigar a autocorrelação espacial entre os coeficientes de detecção municipal, utilizou-se o Índice de Moran Global (*I*). O índice varia de -1 (correlação inversa) a +1 (correlação direta) e valores próximos a zero indicam distribuição aleatória. Além disso, foi aplicado o Indicador Local de Associação Espacial (LISA - *Local Indicators of Spatial Association*) para identificar a localização dos *clusters* espaciais. Com base no diagrama

de dispersão de Moran, os valores de LISA foram mapeados de acordo com os seguintes quadrantes: Alto-Alto (valores positivos, médias positivas), Baixo-Baixo (valores negativos, médias negativas), Alto-Baixo (valores positivos, médias negativas) e Baixo-Alto (valores negativos, médias positivas). Os municípios dos quadrantes Alto-Alto e Baixo-Baixo representaram municípios com vizinhos semelhantes (áreas concordantes), enquanto Alto-Baixo e Baixo-Alto representaram municípios com vizinhos diferentes (áreas de transição) [24]. Municípios Alto-Alto foram considerados *hotspots* para a ocorrência de hanseníase e LT nos mesmos indivíduos.

Ambas as análises de Moran foram realizadas no *software* GeoDa 1.10 usando uma matriz de pesos espaciais do tipo *queen* de contiguidade baseada no vizinho de primeira ordem. O nível de significância de $p < 0,05$ foi adotado para autocorrelação espacial. O mapeamento foi realizado no *software* QGIS 3.4.0 [25].

Análise de sobrevivência e regressão de Cox. Para investigar a probabilidade de desenvolvimento do desfecho ao longo do tempo, foi estimada a curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier considerando toda a coorte de pacientes (ou seja, 52.561 indivíduos). Para o grupo desfecho, o tempo de sobrevida foi calculado como a diferença entre as datas de diagnóstico da segunda e da primeira doença (em dias). Para o grupo controle (pacientes censurados à direita), o tempo de sobrevida foi definido como a diferença entre a data final do estudo e a data do diagnóstico de hanseníase ou LT (em dias). Foram estimadas curvas de sobrevivência considerando as seguintes covariáveis demográficas: sexo (masculino *versus* feminino); idade (0–29 anos *versus* ≥ 30 anos); raça/cor (pardo *versus* não-pardo); anos de escolaridade (crianças/adolescentes *versus* 0–4 anos completos ou, > 4 anos completos); e área de residência (urbana *versus* rural). A dicotomização da variável raça em pardo e não-pardo foi baseada na alta proporção (52,4%) de pardos na população do estado de Mato Grosso [26,27]. O teste de *log-rank* foi empregado para verificar as diferenças entre os grupos em relação ao tempo até o desfecho. Diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. As variáveis idade, raça, anos de escolaridade e área de residência apresentaram valores *missing* que variaram de 1,3% a 9,9%. Portanto, esses valores foram imputados utilizando um modelo de imputação múltipla que incluiu as variáveis com dados *missing*, desfecho, sexo e risco cumulativo calculado pelo estimador de Nelson-Aalen. A estabilidade dos resultados foi verificada por meio de análises de sensibilidade sob diferentes pressupostos (Tabela S1).

Para modelar o tempo até o desfecho em função dos preditores demográficos, foi aplicada a regressão de riscos proporcionais de Cox. Além disso, nas análises foram consideradas as interações plausíveis entre escolaridade e idade, bem como entre escolaridade e área de residência. O modelo final ajustado foi desenvolvido pelo procedimento *stepwise backward*. Verificou-se o efeito da remoção de preditores no ajuste do modelo por meio do teste de razão de verossimilhança que comparou os modelos aninhados. As variáveis com $p < 0,05$ no modelo ajustado foram consideradas associadas ao tempo decorrido até o desfecho. Tanto para a análise não-ajustada quanto para a análise ajustada, foi calculado a *hazard ratio* (HR) com intervalo de confiança (IC) de 95% para cada preditor.

A idade foi tratada como uma variável contínua e seu comportamento linear foi verificado pelo gráfico de resíduos de Martingale do modelo nulo. No modelo, a idade foi especificada em termos lineares e não-lineares; este último foi ajustado pela função *P-spline*. *P-spline* é uma função de suavização polinomial que considera um conjunto de nós regularmente espaçados e ajusta dados não-lineares criando uma estimativa contínua e flexível da variável em questão [28]. Para o termo linear, os resultados foram apresentados como a HR calculada para o percentil 75 *versus* a HR para o percentil 25. A associação não-linear foi ilustrada como curva logarítmica de risco com IC de 95%.

A suposição de riscos proporcionais foi avaliada pelo teste de resíduos de Schoenfeld e pela inspeção visual dos gráficos de resíduos ao longo do tempo. Também foi verificado a presença de *outliers* usando os gráficos residuais de Martingale e Deviance *versus* o número índice de observações. Além disso, o efeito de suavização na variável idade foi avaliado por um teste de razão de verossimilhança que comparou o modelo final com um modelo contendo as mesmas variáveis explicativas sem suavização.

A análise de sobrevivência, a imputação múltipla de dados e a estimativa do modelo de Cox foram realizadas no *software R studio* 3.6.2 [29] utilizando os pacotes *survival* [30], *mice* [31] e *smoothHR* [32].

Resultados

Por meio do procedimento de *linkage* probabilístico entre os bancos de dados de hanseníase e LT, foram identificados 657 pares sugestivos de pacientes diagnosticados com ambas as doenças no estado de Mato Grosso, no período de 2008 a 2017. Desses, 243 foram identificados como pares falsos após inspeção manual e tratados como indivíduos com apenas uma doença. Finalmente, 414 de 52.561 (0,8%; IC 95%: 0,7–0,9; 788/100.000) indivíduos com

hanseníase, LT ou ambos os diagnósticos foram incluídos na análise (Fig. 1B). O número observado foi quase 19 vezes maior do que o número de casos com ambos os diagnósticos que seria esperado apenas pelo acaso, ou seja, 22 casos. Conforme ilustrado na Tabela 1, a maioria dos indivíduos foi diagnosticada pela primeira vez com LT (57,2%; IC 95%: 52,5–62,0; 237/414). A maioria dos casos de hanseníase (83,8%; IC 95%: 80,3–87,4; 347/414) e LT (71,7%; IC 95%: 67,4–76,1; 297/414) foram notificados pelos serviços de atenção primária. Em um ano, 26,8% (IC 95%: 22,5–31,1; 111/414) dos pacientes foram diagnosticados com hanseníase e LT, enquanto 59,4% (IC 95%: 54,7–64,1; 246/414) foram diagnosticados em três anos. O tempo médio para um paciente que recebeu diagnóstico inicial de hanseníase também ser diagnosticado com LT (e vice-versa) foi de 2,9 anos.

Tabela 1. Distribuição de frequências dos pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) segundo o intervalo de tempo até o diagnóstico da segunda doença e a ordem do diagnóstico. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.

Intervalo de tempo (anos)	Primeiro diagnóstico				Total ^{a, b}		
	Hanseníase		LT		n	% (IC 95%)	%*
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)			
0 1	42	10,2 (7,2-13,1)	69	16,6 (13,1-20,3)	111	26,8 (22,5-31,1)	26,8
1 2	34	8,3 (5,6-10,9)	42	10,1 (7,2-13,1)	76	18,4 (14,6-22,1)	45,2
2 3	32	7,7 (5,2-10,3)	27	6,5 (4,1-8,9)	59	14,2 (10,9-17,6)	59,4
3 4	19	4,6 (2,6-6,6)	21	5,1 (3,0-7,2)	40	9,7 (6,8-12,5)	69,1
4 5	23	5,6 (3,3-7,8)	24	5,8 (3,5-8,0)	47	11,4 (8,3-14,4)	80,5
5 6	12	2,9 (1,3-4,5)	14	3,4 (1,6-5,1)	26	6,3 (3,9-8,6)	86,8
6 7	3	0,7 (0,0-1,5)	14	3,4 (1,6-5,1)	17	4,1 (2,2-6,0)	90,9
7 8	6	1,4 (0,3-2,6)	12	2,9 (1,3-4,5)	18	4,3 (2,4-6,3)	95,2
8 9	6	1,4 (0,3-2,6)	13	3,2 (1,5-4,8)	19	4,6 (2,6-6,6)	99,8
9 10	0	0,0 (0,0-0,0)	1	0,2 (0,0-0,7)	1	0,2 (0,0-0,7)	100,0
Total	177	42,8 (38,0-47,5)	237	57,2 (52,5-62,0)	414	100,0	-

^a Serviços de saúde onde foram notificados casos de hanseníase: centros de atenção primária (83,8%; IC 95%: 80,3–87,4; 347/414), hospitais (3,6%; IC 95%: 1,8–5,4; 15/414), centros especializados (6,8%; IC 95%: 4,3–9,2; 28/414) e outros/desconhecido (5,8%; IC 95%: 3,5–8,0; 24/414).

^b Serviços de saúde onde foram notificados casos de LT: centros de atenção primária (71,7%; IC 95%: 67,4–76,1; 297/414), hospitais (12,6%; IC 95%: 9,4–15,7; 52/414), centros especializados (5,8%; IC 95%: 3,5–8,0; 24/414) e outros/desconhecido (9,9%; IC 95%: 7,0–12,8; 41/414).

%: frequência relativa; %*: frequência cumulativa; IC: Intervalo de Confiança.

A idade média (desvio padrão) dos indivíduos acometidos por ambas as doenças foi de 43,9 (15,0) anos. Em relação ao sexo, raça/cor, escolaridade e área de residência, os pacientes foram predominantemente do sexo masculino (83,1%; IC 95%: 79,5–86,7), pardos (52,9%; IC 95%: 48,1–57,7), tinham baixa escolaridade (55,3%; IC 95%: 50,5–60,1) e eram residentes de zona urbana (68,6%; IC 95%: 64,1–73,1) (Tabela S2). Os pacientes foram distribuídos em 98 dos 141 municípios de Mato Grosso, e o número de casos por município variou de 0 a 22. No grupo desfecho, os maiores coeficientes cumulativos de detecção foram observados em

municípios localizados nas mesorregiões Norte e Nordeste, com pico de 14,4 casos/100.000 habitantes (Fig. 2A). De fato, as análises de Moran revelaram uma autocorrelação espacial positiva dos coeficientes de detecção cumulativos por município ($I = 0,171$; $p = 0,002$) e *hotspots* para a ocorrência de ambas as doenças nos mesmos indivíduos nas mesorregiões Norte e Nordeste (Fig. 2B).

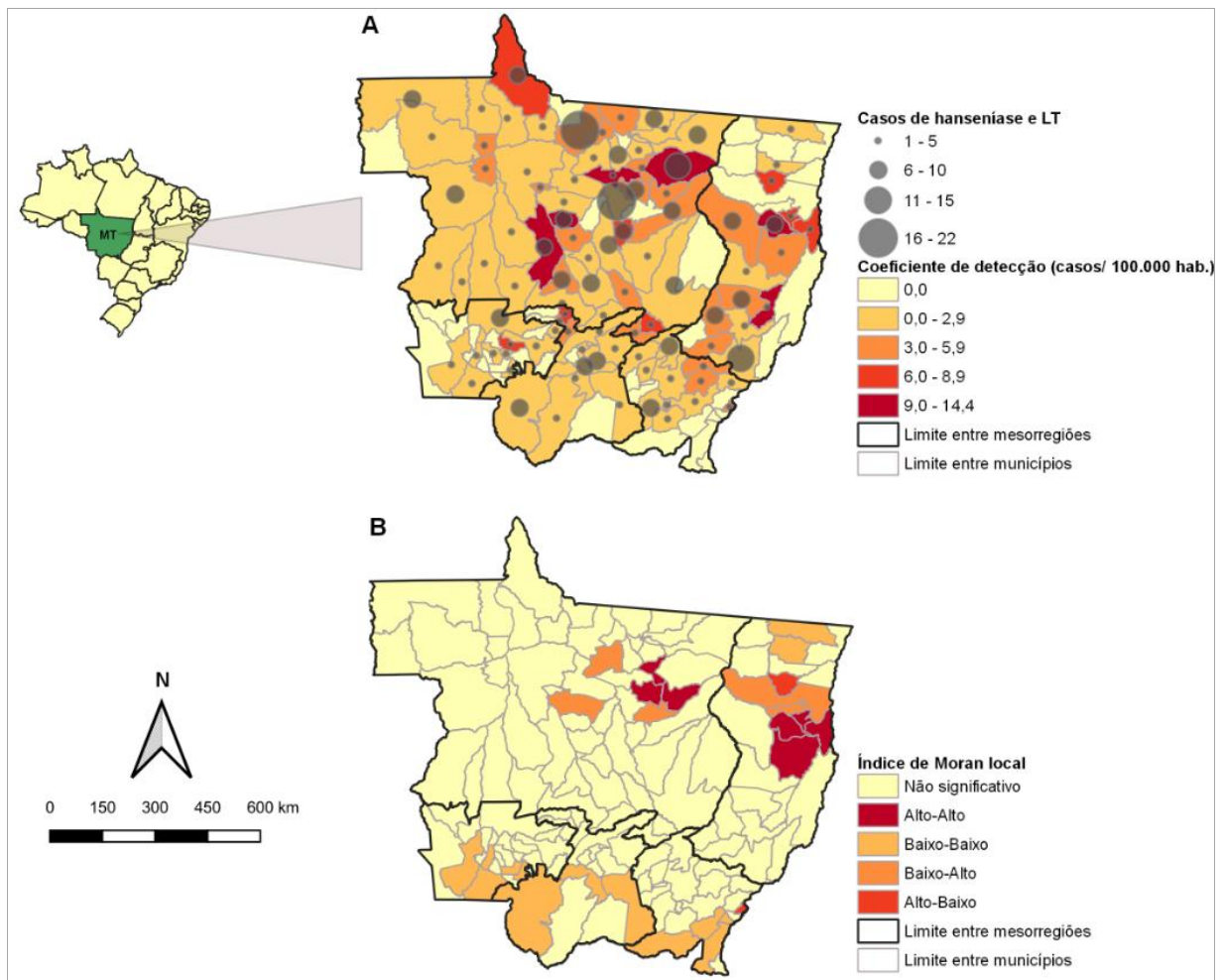


Fig 2. Caracterização geográfica dos pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) no estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017. (A) Representa o número absoluto de pacientes e o coeficiente de detecção cumulativo para hanseníase e LT nos mesmos indivíduos por município. (B) Representa a análise do índice de Moran local para o coeficiente de detecção cumulativo por município. A base de dados digital georreferenciada dos municípios foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier indicou que a probabilidade cumulativa de um paciente desenvolver LT ou hanseníase foi de 0,2% (IC 95%: 0,2–0,3), 0,5% (IC 95%: 0,5–0,6) e 1,0% (IC 95%: 1,0–1,1) dentro de um, três e sete anos após o diagnóstico da primeira doença, respectivamente (S1A Fig). Além disso, pacientes do sexo masculino, com idade ≥ 30 anos, pardos e com baixo nível de escolaridade (0 a 4 anos completos) apresentaram tempo de sobrevida significativamente menor quando comparados aos pacientes do sexo feminino, < 30

anos, não pardos e com escolaridade mais avançada (> 4 anos completos), respectivamente (S1B, S1C, S1D e S1E Fig).

A Tabela 2 sumariza a HR estimada para os fatores de risco demográficos associados ao intervalo de tempo até o diagnóstico da segunda doença (hanseníase ou LT) nas análises não-ajustada e ajustada. Dado o modelo ajustado, as variáveis sexo, escolaridade e idade (termos lineares e não-lineares) foram significativamente associadas ao desfecho. O risco de homens apresentarem hanseníase e LT foi 2,3 (IC 95%: 1,7–2,9) vezes maior quando comparado às mulheres. Indivíduos com baixo nível de escolaridade tiveram risco de 1,5 (IC 95%: 1,2–1,9) vezes maior de serem diagnosticados com uma segunda doença do que indivíduos com maior escolaridade. Tomando o percentil 25 como a referência para o termo linear da idade, observou-se que os pacientes com 52,5 anos apresentaram maior risco (HR: 1,5; IC 95%: 1,1–1,9) de serem diagnosticados com uma segunda doença quando comparados aos pacientes com 27,0 anos de idade (Tabela 2). Na Figura 3, a curva logarítmica de risco suavizada com a função *P-spline* ilustra a forma curvilínea da associação entre a idade (termo não-linear) e o desfecho. Corroborando os resultados do termo linear, o risco de desenvolver o desfecho aumentou significativamente entre os indivíduos da faixa etária de 40 a 55 anos.

Tabela 2. Modelo de risco proporcional de Cox para o tempo decorrido entre o diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar nos mesmos indivíduos. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.

Variáveis	Modelo não-ajustado ^a		Modelo ajustado ^b	
	HR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	HR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Sexo				
Masculino	2,3 (1,8-2,9)	< 0,001*	2,3 (1,7-2,9)	< 0,001*
Feminino	1		1	
Idade (anos)				
Percentil 75 versus percentil 25 ^c	1,6 (1,3-2,1)	< 0,001*	1,5 (1,1-1,9)	0,016*
Raça				
Pardo	1,2 (1,0-1,5)	0,040*	-	-
Não-pardo ^d	1		-	
Escolaridade (anos completos)				
0-4	1,9 (1,5-2,3)	< 0,001*	1,5 (1,2-1,9)	< 0,001*
> 4	0,7 (0,6-0,8)	0,001*	-	-
Crianças/adolescentes ^e	1		1	
Área de residência				
Urbana	1,0 (0,8-1,2)	0,800	-	-
Rural	1		-	

^a Análise univariada.

^b Análise multivariada: modelo de regressão de risco proporcional de Cox com suavização de *P-splines*.

^c Percentil 75: 52 anos; percentil 25: 27 anos.

^d Branco, preto, asiático ou indígena.

^e Indivíduos < 18 anos.

HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

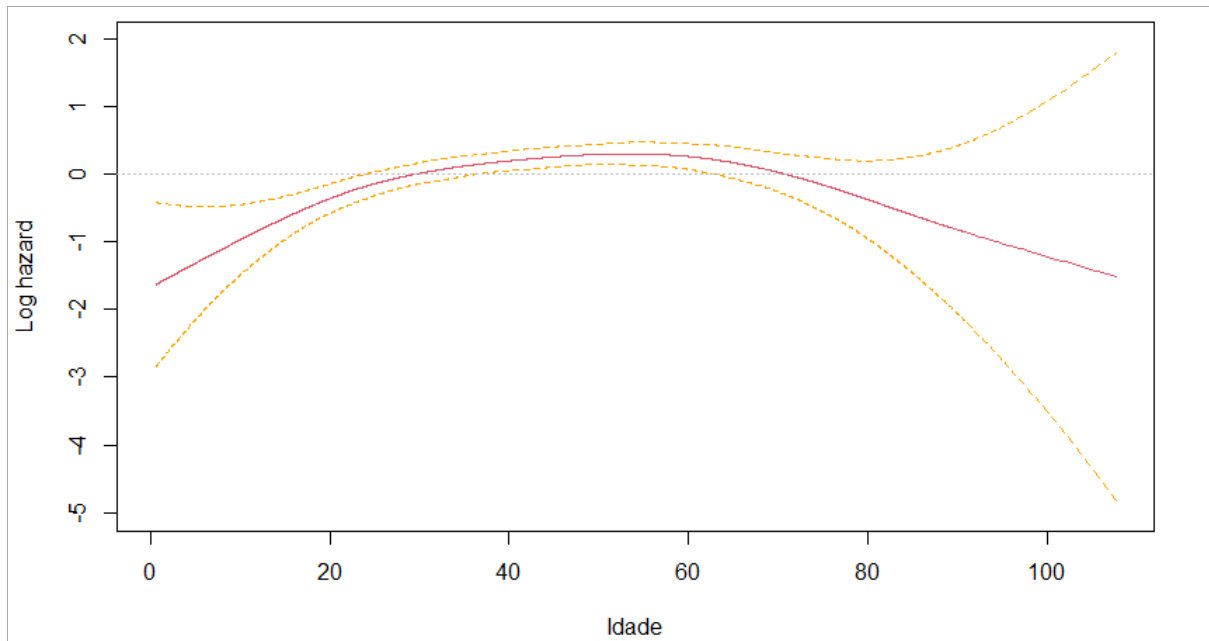


Fig 3. Efeito da idade no intervalo de tempo entre o diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar nos mesmos indivíduos segundo modelo de regressão de Cox com P-splines. A linha sólida representa o coeficiente *spline* de cada nó estimado, enquanto as linhas tracejadas são os limites dos intervalos de confiança de 95%. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.

Discussão

Este é o primeiro estudo de base populacional que identificou e caracterizou pacientes com hanseníase e LT em uma área hiperendêmica brasileira – o estado de Mato Grosso. Os pacientes que apresentaram o desfecho foram distribuídos heterogeneamente no estado. O sexo, faixa etária e nível de escolaridade foram os indicadores demográficos que apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo decorrido entre o diagnóstico dessas duas doenças nos mesmos indivíduos.

Foi identificado um número considerável de pacientes diagnosticados com hanseníase e LT ($n = 414$; 0,8% da coorte com ambas as doenças). Isso contrasta com os poucos relatos sobre tais associações na literatura científica e sugere que o tema não tem sido devidamente estudado. De fato, até o momento, apenas relatos/séries de casos foram publicados [4,5,33,34]. A ocorrência de hanseníase e LT nos mesmos pacientes não parece ser um evento raro, pois foram encontrados muito mais casos com ambas as doenças do que o esperado se a ocorrência fosse aleatória. Com base nos achados, isso provavelmente se deve a fatores de risco externos/ambientais comuns. Ambas as doenças ocorreram predominantemente no mesmo perfil de pacientes, principalmente nas mesorregiões Norte e Nordeste do estado. Essa distribuição espacial é consistente com um estudo ecológico prévio que considerou pacientes

diagnosticados com apenas uma dessas doenças no mesmo período [18]. Corroborando os resultados, Carvalho et al. [18] identificaram a sobreposição de áreas de alto risco para a ocorrência de hanseníase e LT exatamente no norte e nordeste do estado de Mato Grosso.

A probabilidade de um paciente ser diagnosticado com hanseníase ou LT aumentou a cada ano dado o diagnóstico prévio de uma dessas doenças durante o seguimento. É possível que a ocorrência de ambas as doenças no mesmo paciente tenha implicações clínicas. Estudos sobre hanseníase e geo-helmintíases mostraram que infecções por helmintos intestinais podem desempenhar um papel imunológico no estabelecimento de infecções por *M. leprae*, progressão para formas clínicas graves e desenvolvimento de reações hansênicas [35,36]. Além disso, Oliveira et al. [37] recentemente sugeriram que a coinfeção pelo protozoário *Toxoplasma gondii* tem propriedades imunomoduladoras que influenciam a suscetibilidade à hanseníase. No entanto, os dados do presente estudo não suportam a hipótese de que a hanseníase esteja aumentando a suscetibilidade à LT ou vice-versa. Assim, mais estudos devem abordar esse tema de modo a investigar se a presença de uma doença influencia o desfecho clínico da outra.

Dado o longo período de incubação e a lenta progressão clínica da hanseníase [12], é razoável considerar a triagem sistemática de hanseníase para todos os pacientes com LT que procuram assistência em unidades de saúde [5]. De fato, a maioria dos pacientes que apresentou ambas as doenças durante o período de estudo foi diagnosticada primeiramente com LT; em três anos, a maioria foi diagnosticada com a segunda doença. Assim, o acompanhamento dos pacientes com LT é particularmente recomendado para a detecção precoce dos casos de hanseníase entre eles. Isso poderia ser alcançado pela integração dos programas de controle vertical da hanseníase e da LT com ênfase no diagnóstico oportuno, conforme já foi proposto por Mitjá et al. [7]. Para alcançar o sucesso, é importante garantir a formação contínua dos profissionais envolvidos nos serviços de atenção primária, tais como os agentes comunitários, enfermeiros e médicos. O treinamento deve ser concentrado na identificação de grupos de alto risco para a próxima doença, com base no histórico diagnóstico. A equipe deve ser treinada para o diagnóstico diferencial, dermatologia básica, epidemiologia, manejo de complicações, tratamento e outros aspectos importantes para a compreensão da dinâmica de ocorrência de cada doença [7,14,38,39].

Também é desejável que a integração de programas de controle considere o agrupamento de doenças de acordo com características sociodemográficas comuns [40]. Por exemplo, crianças em idade escolar já são alvo do controle integrado de geo-helmintíases, pois apresentam alta vulnerabilidade a essas infecções [41]. No presente estudo, indivíduos do sexo masculino, de 40 a 55 anos, com baixo nível de escolaridade apresentaram maior risco de

desenvolver a segunda doença (hanseníase ou LT). Isso foi consistente com o perfil sociodemográfico de hanseníase e LT previamente identificado no estado de Mato Grosso [18].

O alto risco de ocorrência de hanseníase e LT encontrado entre os homens pode ser atribuído às atividades relacionadas ao trabalho e/ou fatores comportamentais e culturais que os expuseram mais à picada de flebotomíneos infectados e a infecções por *M. leprae* [42,43]. Silva et al. [44] também descreveram um maior número de casos de hanseníase em homens do que em mulheres no estado brasileiro do Maranhão. Para a LT, a associação entre o sexo masculino e a ocorrência da doença é bem estabelecida [42,45,46]. Guerra-Silveira & Abad-Franch [47] também observaram que as maiores incidências de LT no Brasil, ocorreram predominantemente em indivíduos masculinos e na idade produtiva. De fato, os achados do presente estudo também sugerem que indivíduos adultos são mais propensos a apresentar uma segunda doença. Além de uma maior exposição aos vetores de LT [46], esse risco aumentado pode ser atribuído ao maior número de contatos interpessoais e ao longo período de incubação da hanseníase [12,44,48].

Semelhante a outros estudos realizados em âmbito nacional para hanseníase [43] e LT [49], a relação detectada entre a baixa escolaridade e a ocorrência de ambas as doenças reforça o caráter de doenças negligenciadas relacionadas a pobreza. Dado que o nível de escolaridade é uma variável *proxy* para o nível socioeconômico, é provável que a associação hanseníase e LT esteja relacionada a más condições de vida [50,51]. Assim, essa associação pode potencializar o conhecido impacto socioeconômico devido ao estigma e devido às deficiências físicas frequentemente atribuídos a essas doenças [8,52].

Mesmo com o uso de abordagens analíticas robustas e integradas, o presente estudo ainda apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o uso de dados secundários geralmente implica em informações faltantes. Como tentativa de corrigir isso, foi realizada uma técnica de imputação de dados ausentes. Além disso, evidências de subnotificação no SINAN já foram relatadas no Brasil [53]. Entretanto, tendo em vista que tanto a hanseníase quanto a LT são de notificação compulsória para o fornecimento de medicamentos para o tratamento, acredita-se que o viés de subnotificação tenha menor impacto nos resultados. Em particular, cabe ressaltar a possibilidade de autocura de lesões de pele causadas por *Leishmania braziliensis* – a espécie predominante na área de estudo [54], que pode levar a alguma subnotificação de casos de LT. Além disso, a estimativa do presente estudo pode ter sido conservadora, pois não foi avaliado se os pacientes desenvolveram uma segunda doença fora do período de acompanhamento. Finalmente, dada a alta ocorrência de LT em áreas rurais/periurbanas e considerando que os sinais clínicos de LT são mais fáceis de serem percebidos do que as manifestações de

hanseníase, é provável que os casos de hanseníase tenham sido subestimados, uma vez que indivíduos de áreas rurais podem ter menos acesso a serviços de saúde capazes de estabelecer o diagnóstico da doença.

Apesar dessas limitações, os achados atuais juntamente com a identificação prévia de sobreposição geográfica de ambas as doenças [18], sugerem fortemente que os profissionais da atenção primária à saúde devem estar cientes de que hanseníase e LT podem afetar os mesmos pacientes em áreas hiperendêmicas. Essa conscientização combinada com a detecção ativa de casos desempenha um papel crucial no diagnóstico e tratamento oportunos [55], que é o objetivo estadual [56] e nacional [57] para a redução de estigma e de outras complicações para ambas as doenças. Sendo assim, a integração das políticas de controle de hanseníase e LT é um caminho viável [1]. Aliás, outras DTNs de pele endêmicas também podem ser consideradas durante a elaboração de tais políticas [38,39]. Para tanto, é essencial assegurar a disponibilização de recursos humanos e financeiros, bem como um apoio político sustentado por meio de parcerias entre o Ministério da Saúde, gestores regionais e locais de saúde pública, instituições de ensino e órgãos internacionais [7,14,40].

Em conclusão, a hanseníase e a LT acometem os mesmos indivíduos e o fenômeno é comum no estado brasileiro de Mato Grosso. Os indivíduos em situação de risco se concentram espacialmente nas mesorregiões Norte e Nordeste do estado. A probabilidade de apresentar um segundo diagnóstico aumentou de 0,2% para 1,0% em sete anos. O sexo masculino, idade produtiva e baixa escolaridade foram os fatores de risco associados ao intervalo de tempo entre o diagnóstico da primeira e da segunda doença.

Agradecimentos

Agradecemos ao Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso pela concessão de acesso aos bancos de dados de hanseníase e LT. Agradecemos também à Sra. Angélica Fátima Bonatti pela sua assistência no procedimento de *linkage*.

Referências

1. World Health Organization. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO; 2017.

2. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *WER*. 2020;95(36):417-440.
3. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
4. Costa JML, Saldanha ACR, Melo LS, Silva AR, Ferreira LA, Costa G, et al. Cutaneous leishmaniasis (CL) associated with leprosy: a new and emerging clinicoepidemiological entity observed in the northeast of Brazil. *Gaz Med Bahia*. 2009;79 Suppl 3:95-102.
5. Mercadante LM, Pegas ES, Santos, MAS, Kadunc BV. Leprosy and American cutaneous leishmaniasis coinfection. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):123-125. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186698.
6. Gómez LJ, van Wijk R, van Selm L, Rivera A, Barbosa MC, Parisi S, et al. Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by leprosy, cutaneous leishmaniasis and Chagas disease: a pilot study in two co-endemic regions of eastern Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(7):476-482. doi: 10.1093/trstmh/trz132.
7. 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. doi: 10.1371/journal.pntd.0005136.
8. Bezerra JMT, de Araújo VEM, Barbosa DS, Martins-Melo FR, Werneck GL, Carneiro M. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from global burden of disease study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(9):e0006697. doi: 10.1371/journal.pntd.0006697.
9. Utama APW, Hastuti P, Rustam MZA. The relationship of degree of disability and quality of life among released from treatment people affected by leprosy in Surabaya, Indonesia. *Indian J Lepr*. 2020;92:97-107.
10. Boer M, Argaw D, Jannin J, Alvar J. Leishmaniasis impact and treatment access. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1471-1477. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03635.x.
11. Avancini J, Trindade MAB, Sanches JA. Leprosy elimination – Still a long way to go. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(6):552-554. doi: 10.1590/1516-3180.2018.0345021019.
12. Ignotti E, Steinmann P. Perspectives for leprosy control and elimination. *Cad Saude Publica*. 2020;36(7):e00170019. doi: 10.1590/0102-311x00170019.
13. Gyapong JO, Gyapong M, Yellu N, Anakwah K, Amofah, Bockarie M, et al. Integration of control of neglected tropical diseases into health-care systems: challenges and opportunities. *Lancet*. 2010;375:160-165. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61249-6.

14. Koffi AP, Yao TAK, Barogui YT, Diez G, Djakeaux S, Zahiri MH, et al. Integrated approach in the control and management of skin neglected tropical diseases in three health districts of Côte d'Ivoire. *BMC Public Health*. 2020;20:517. doi: 10.1186/s12889-020-08632-6.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hanseníase|2020. *Boletim Epidemiológico*. 2020:52p. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniose-2020>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. *Boletim Epidemiológico*. 2019:154p. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus: informações de saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília, DF, Brasil. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br>
18. Carvalho AG, Luz JGG, Dias JVL, Tiwari A, Steinmann P, Ignotti E. Hyperendemicity, heterogeneity and spatial overlap of leprosy and cutaneous leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil. *Geospat Health*. 2020;15(2). doi: 10.4081/gh.2020.892.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Estado de Mato Grosso. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mt.html>
20. 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. 2016. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniose-4fev16-web.pdf>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. 2017. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf
22. Almeida MF, Jorge MHPM. O uso da técnica de “Linkage” de sistemas de informação em estudos de coorte sobre mortalidade neonatal. *Rev Saude Publica*. 1996;30(2):41-47. doi: 10.1590/S0034-89101996000200005.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. Link Plus - Guia simplificado do usuário. Texto original do user's guide do Link Plus traduzido e modificado pelo DASIS/SVS/MS. Brasília. 2014.
24. Anselin L. Local indicators of spatial association-LISA. *Geogr Anal*. 1995;27:93-115. doi: 10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x.

25. QGIS. Development Team. Quantum GIS geographic information system. Open source geospatial foundation project, v. 3.4 Madeira. 2018. Available from: <http://qgis.org>
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175#resultado>
27. Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Factors associated to relapse of leprosy in Mato Grosso, Central-Western Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(4):756-764. doi: 10.1590/S0034-89102011005000043.
28. Rehnberg J, Fritzell J. The shape of the association between income and mortality in old age: A longitudinal Swedish National register study. *SSM - Population Health*. 2016;750-756. doi: 10.1016/j.ssmph.2016.10.005.
29. R Studio Team. R Studio: Integrated Development for R. R Studio, Inc., Boston, MA URL. 2015. Available from: <http://www.rstudio.com>
30. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer. 2000.
31. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3). Available from: <http://hdl.handle.net/10.18637/jss.v045.i03>
32. Araujo A, Meira-Machado L. Smooth Hazard Ratio curves taking a reference value. 2015. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/smoothHR/smoothHR.pdf>
33. Vernal S, Bueno-Filho R, Gomes CM, Roselino AM. Clinico-immunological spectrum of American tegumentary leishmaniasis and leprosy coinfection: A case series in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180172. doi: 10.1590/0037-8682-0172-2018.
34. Martínez DY, Verdonck K, Kaye PM, Adaui V, Polman K, Llanos-Cuentas A, et al. Tegumentary leishmaniasis and coinfections other than HIV. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006125. doi: 10.1371/journal.pntd.0006125.
35. Diniz LM, Magalhães EF, Pereira FE, Dietze R, Ribeiro-Rodrigues R. Presence of intestinal helminths decreases T helper type 1 responses in tuberculoid leprosy patients and may increase the risk for multi-bacillary leprosy. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(1):142-150. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04164.x.
36. Oktaria S, Effendi EH, Indriatmi W, van Hess CLM, Thio HB, Sjamsoe-Daili, ES. Soil-transmitted helminth infections and leprosy: a cross-sectional study of the association between two major neglected tropical diseases in Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2016;16:258. doi: 10.1186/s12879-016-1593-0.
37. Oliveira LRP, Martins LM, Souza RDC, Scheidegger de Castro Y, Nascimento LS, da Silva JA, et al. Serological evidence of *Toxoplasma gondii* infection as potential risk

- for the development of lepromatous leprosy in an endemic area for both neglected tropical diseases in Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):19. doi: 10.1186/s40249-020-0636-3.
38. Barogui YT, Diez G, Anagonou E, Johnson RC, Gomido IC, Amoukpo H, et al. Integrated approach in the control and management of skin neglected tropical diseases in Lalo, Benin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006584. doi: 10.1371/journal.pntd.0006584.
 39. Chandler DJ, Fuller LC. The Skin- a common pathway for integrating diagnosis and management of NTDs. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3(3):101. doi: 10.3390/tropicalmed3030101.
 40. Engelman D, Fuller LC, Solomon AW, McCarthy JS, Hay RJ, Lammie PJ, et al. Opportunities for integrated control of neglected tropical diseases that affect the skin. *Trends Parasitol*. 2016;32(11):843-854. doi: 10.1016/j.pt.2016.08.005.
 41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático para o controle das geohelminthiases. 2018;33p. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_controle_geohelminthiases.pdf
 42. Eid D, Guzman-Rivero M, Rojas E, Goicolea I, Hurtig AK, Illanes D, et al. Risk factors for cutaneous leishmaniasis in the rainforest of Bolivia: a cross-sectional study. *Trop Med Health*. 2018;46:9. doi: 10.1186/s41182-018-0089-6.
 43. Serra MAAO, Santos CDS, Lima Neto PM, Oliveira KGZ, de Oliveira FJF, Gordon ASA, et al. Factors associated with multibacillary leprosy in a priority region for disease control in northeastern Brazil: a retrospective observational study. *J Trop Med*. 2019;2019:5738924. doi: 10.1155/2019/5738924.
 44. Silva ARD, Lima Neto PM, Santos LHD, Lima RJCP, Tauil PL, Gonçalves EDGDR. Factors associated with leprosy in a municipality of the Pre-Amazon region, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):789-794. doi: 10.1590/0037-8682-0038-2018.
 45. Soares L, Abad-Franch F, Ferraz G. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in central Amazonia: a comparison of sex-biased incidence among rural settlers and field biologists. *Trop Med Int Health*. 2014;19(8):988-995. doi: 10.1111/tmi.12337.
 46. Araújo AR, Portela NC, Feitosa AP, Silva OA, Ximenes RA, Alves LC, et al. Risk factors associated with American cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:86. doi: 10.1590/s1678-9946201658086.
 47. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex bias in infectious disease epidemiology: patterns and processes. *PLoS One*. 2013;8(4):e62390. doi: 10.1371/journal.pone.0062390.

48. Gnimavo RS, Djossou P, Sopoh GE, Anagonou GE, Barogui YT, Wadagni AAC, et al. Trends of the leprosy control indicators in Benin from 2006 to 2018. *BMC Public Health*. 2020;20:1254. doi: 10.1186/s12889-020-09341-w.
49. Pedrosa Fde A, Ximenes RA. Sociodemographic and environmental risk factors for American cutaneous leishmaniasis (ACL) in the State of Alagoas, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):195-201.
50. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006;22(12):552-557. doi: 10.1016/j.pt.2006.09.004.
51. 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 Health*. 2019;7:e1226-36. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30260-8.
52. Xiong M, Li M, Zheng D, Wang X, Su T, Chen Y, et al. Evaluation of the economic burden of leprosy among migrant and resident patients in Guangdong Province, China. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):760. doi: 10.1186/s12879-017-2869-8.
53. Oliveira GL, Oliveira JF, Pescarini JM, Andrade RFS, Nery JS, Ichihara MY, et al. Estimating underreporting of leprosy in Brazil using a Bayesian approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):e0009700. doi: 10.1371/journal.pntd.0009700.
54. Carvalho MLR, Andrade ASR, Fontes CJF, Hueb M, Silva SO, Melo MN. *Leishmania (Viannia) braziliensis* is the prevalent species infecting patients with tegumentary leishmaniasis from Mato Grosso State, Brazil. *Acta Trop*. 2006;98(3):277-85. doi: 10.1016/j.actatropica.2006.06.001.
55. Carvalho AG, Alves I, Borges LM, Spessatto LB, Castro LS, Luz JGG. Basic knowledge about visceral leishmaniasis before and after educational intervention among primary health care professionals in Midwestern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63:e56. doi: 10.1590/S1678-9946202163056.
56. Freitas BHB, Cortela DDCB, Ferreira SMB. Trend of leprosy in individuals under the age of 15 in Mato Grosso (Brazil), 2001-2013. *Rev Saude Publica*. 2017;51:28. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006884.
57. Sanchez MN, Nery JS, Pescarini JM, Mendes AA, Ichihara MY, Teixeira CSS, et al. Physical disabilities caused by leprosy in 100 million cohort in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):290. doi: 10.1186/s12879-021-05846-w.

7 CAPÍTULO III – Manuscrito III

O capítulo III é composto pelo manuscrito elaborado de acordo com os requisitos de submissão da Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, onde foi publicado em junho de 2022 sob o título *Are the clinical features of leprosy and American tegumentary leishmaniasis worse in patients with both diseases?* (volume 64, número e37, doi: 10.1590/S1678-9946202264037).

As características clínicas de hanseníase e leishmaniose tegumentar americana são piores em pacientes com ambas as doenças?

Amanda Gabriela de Carvalho^{1,2}, João Gabriel Guimarães Luz¹,
Peter Steinmann^{3,4}, Eliane Ignotti^{2,5}

¹Universidade Federal de Rondonópolis, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Rondonópolis, Mato Grosso, Brasil

²Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil

³*Swiss Centre for International Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, Allschwil, Suíça*

⁴*University of Basel, Basileia, Suíça*

⁵Universidade do Estado de Mato Grosso, Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais, Cáceres, Mato Grosso, Brasil

RESUMO

Este estudo transversal de base populacional comparou as características clínicas de hanseníase e leishmaniose tegumentar americana (LTA) em pacientes diagnosticados com ambas as doenças (n = 414) e naqueles diagnosticados apenas com hanseníase (n = 27.790) ou apenas com LTA (n = 24.357) no estado de Mato Grosso, que é uma área hiperendêmica para ambas as doenças no centro-oeste do Brasil. Foram incluídos todos os novos casos de hanseníase e LTA notificados na área de 2008 a 2017. Os pacientes diagnosticados com ambas as doenças foram identificados por um procedimento de *linkage* probabilístico aplicado aos bancos de dados de hanseníase e LTA do sistema nacional de notificação. A distribuição das frequências de características clínicas entre os grupos foi comparada pelo teste Qui-quadrado, seguido de regressão logística múltipla. Pacientes diagnosticados com hanseníase e LTA apresentaram maior chance de ter lesão neural (OR: 1,34; IC 95%: 1,09–1,66) e reações hansênicas (OR: 1,35; IC 95%: 1,04–1,76) em comparação aos pacientes diagnosticados apenas com hanseníase. A leishmaniose mucosa (OR: 2,29; IC 95%: 1,74–3,00) foi mais frequente entre os pacientes com ambos os diagnósticos quando comparados aos pacientes que apresentavam apenas LTA. Em conclusão, pacientes diagnosticados tanto com hanseníase quanto com LTA apresentaram características clínicas mais graves dessas doenças. Tais dados podem ser úteis para a elaboração de políticas de saúde voltadas ao manejo oportuno e integrado da hanseníase e LTA em áreas coendêmicas.

PALAVRAS-CHAVE: Coinfecção. Comorbidade. Leishmaniose cutânea. Hanseníase. Leishmaniose mucosa.

INTRODUÇÃO

A hanseníase e a leishmaniose tegumentar americana (LTA) são doenças tropicais negligenciadas com características biológicas, clínicas e imunológicas semelhantes^{1,2}. A hanseníase é causada principalmente pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, enquanto a LTA é causada por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Ambos são patógenos intracelulares obrigatórios, cuja infecção pode causar manifestações cutâneas que podem resultar em deformidades e incapacidades físicas irreversíveis se não forem diagnosticados e tratados¹. O padrão de resposta imune mediada por células T desempenha um papel

fundamental no curso clínico da hanseníase e da LTA. A predominância de células Th1 garante uma resposta imune celular mais intensa e específica, o que proporciona um polo de resistência à infecção. Em contrapartida, o predomínio de células Th2 estimula a imunidade humoral, que está relacionada a uma maior suscetibilidade e morbidade³. Apesar de alguns relatos de casos sugerirem que pacientes com a coinfeção hanseníase/LTA desenvolvem uma resposta imune específica para cada patógeno⁴, já foi demonstrado que a ocorrência de ambas as doenças no mesmo indivíduo pode impactar nas características clínicas das mesmas⁵.

Alguns autores⁶ têm sugerido que a ocorrência de hanseníase e LTA em um mesmo paciente é um evento raro. No entanto, em uma coorte retrospectiva, nosso grupo de pesquisa recentemente revisou e identificou um número relevante de pacientes que foram diagnosticados com ambas as doenças em um período de 10 anos, em uma área hiperendêmica para hanseníase e LTA no Brasil. O tempo decorrido entre o diagnóstico de ambas as doenças esteve associado a características sociodemográficas, a saber, sexo masculino, faixa etária entre 40-55 anos e baixa escolaridade⁷. No entanto, os aspectos clínicos da hanseníase e LTA em pacientes acometidos por ambas as doenças não foram considerados naquela ocasião. Uma melhor compreensão dessas características pode contribuir para o manejo clínico adequado dos pacientes acometidos por ambas as doenças. Além disso, pode subsidiar o desenho de medidas integradas de vigilância e controle visando o diagnóstico e tratamento precoce^{2,4}. Portanto, o presente estudo teve como objetivo comparar as características clínicas de hanseníase e LTA entre pacientes diagnosticados com ambas as doenças e aqueles diagnosticados apenas com hanseníase ou LTA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho e área de estudo

Trata-se de um estudo transversal, de base populacional, que comparou as características clínicas da hanseníase e LTA entre três grupos distintos de pacientes. O grupo H + LTA foi composto por pacientes com diagnóstico de hanseníase e LTA; o grupo H foi composto por pacientes diagnosticados apenas com hanseníase e o grupo LTA foi composto por pacientes diagnosticados apenas com LTA. Todos os casos foram registrados de 2008 a 2017 no estado de Mato Grosso, região Centro-Oeste do Brasil.

O estado de Mato Grosso possui uma área total de 903.207 km², que é coberta por três biomas distintos, a floresta Amazônica, o Cerrado e o Pantanal. A população local é estimada em 3.567.234 habitantes, que se distribuem em 141 municípios⁸. Apesar da implementação das medidas preconizadas pelo Ministério da Saúde brasileiro para a vigilância e controle da hanseníase e LTA, o estado continua sendo uma região historicamente hiperendêmica para ambas as doenças. Anualmente, Mato Grosso notifica uma média de 2.820 e 2.477 novos casos de hanseníase e LTA, respectivamente⁹.

Fonte de dados, população e variáveis de estudo

Os dados foram extraídos das bases de dados de hanseníase e LTA do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), coordenado pelo Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso. Foram incluídos todos os casos novos de hanseníase e LTA notificados e confirmados, por critérios clínico-epidemiológicos e/ou laboratoriais, entre 2008 e 2017. Recidivas, entradas duplicadas, casos não autóctones, erro de diagnóstico, registros com inconsistências, transferências, reinserção no sistema para uma nova rodada de tratamento após abandono e/ou falha terapêutica foram excluídos⁷.

Um total de 28.204 e 24.771 casos de hanseníase e LTA, respectivamente, preencheram os critérios de seleção. Conforme previamente descrito⁷, foi realizado um procedimento de *linkage* probabilístico entre os bancos de dados de hanseníase e LTA por meio do *software* Link Plus 3.0 beta (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA, EUA) para identificar pacientes diagnosticados com ambas as doenças. Em resumo, o *linkage* probabilístico empregou variáveis de bloqueio (nome do paciente, sexo e data de nascimento) e variáveis de correspondência (nome do paciente, sexo, data de nascimento, nome da mãe e município de residência). Para detectar possíveis correspondências, foi considerado um valor mínimo de ligação igual a sete. Todas as possíveis correspondências foram inspecionadas manualmente para garantir pares verdadeiros, resultando em 414 pacientes diagnosticados com hanseníase e LTA. Assim, a população de estudo foi alocada em três grupos observacionais, a saber, grupo H + LTA (n = 414), grupo H (n = 27.790) e grupo LTA (n = 24.357).

Foram selecionadas variáveis demográficas (sexo e idade) presentes nos bancos de dados de hanseníase e LTA e variáveis clínicas específicas para cada doença. Para a hanseníase, foram coletadas e categorizadas as seguintes variáveis clínicas: classificação operacional

(paucibacilar/multibacilar), forma clínica segundo a classificação de Madrid (indeterminada/tuberculoide/dimorfa/lepromatosa), nervos afetados (não/sim), grau de incapacidade física no diagnóstico (grau zero/grau 1/grau 2), reações hansênicas (não/sim), baciloscopia (negativa/positiva), primeiro esquema de poliquimioterapia (paucibacilar/multibacilar) e modo de detecção do caso (ativo/passivo). Todas as variáveis foram coletadas no momento do diagnóstico, exceto a variável reações hansênicas. A ocorrência de episódios reacionais foi monitorada mensalmente durante todo o período de tratamento por meio do boletim de acompanhamento da hanseníase. Para a LTA, foram coletadas as seguintes variáveis específicas: forma clínica (cutânea/mucosa), cicatriz cutânea de leishmaniose (não/sim), coinfeção HIV/LTA (não/sim), critérios de confirmação (laboratorial/clínico-epidemiológico), exame parasitológico direto (negativo/positivo), intradermoreação de Montenegro (negativo/positivo), histopatologia (não compatível/compatível/positivo para amastigotas) e droga empregada no tratamento inicial (antimonial pentavalente/outros). Uma categoria adicional denominada *missing* foi considerada para todas as variáveis com dados ausentes ou não relatados.

Análise estatística

A principal hipótese era a de que pacientes diagnosticados com ambas as doenças (grupo H + LTA) difeririam quanto à gravidade das características clínicas, quando comparados aos pacientes diagnosticados com apenas uma doença (grupo H e grupo LTA). Assim, o diagnóstico de hanseníase e LTA no mesmo indivíduo foi definido como desfecho principal. A distribuição das proporções das variáveis clínicas nos pacientes do grupo H + LTA foi comparada com a dos pacientes do grupo H e do grupo LTA, usando o teste Qui-quadrado univariado, seguido do cálculo de *odds ratio* (OR) bruta com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Os resultados brutos da OR foram ajustados por meio de modelos de regressão logística considerando as características clínicas da hanseníase (modelo I – grupo H + LTA e grupo H) e da LTA (modelo II – grupo H + LTA e grupo LTA). Para a modelagem múltipla, foram incluídas todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise univariada e com completude de dados maior que 70%. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, o percentual de completude pode ser utilizado para classificar a qualidade dos dados do SINAN em excelente ($\geq 90\%$), regular (entre 70% e 89%) ou ruim ($< 70\%$)¹⁰. Além disso, semelhantemente ao estudo realizado

por Lima e Duarte¹¹, a categoria *missing* foi considerada para fins de modelagem. Em particular, as variáveis “forma clínica” e “primeiro esquema de poliquimioterapia” não foram consideradas para o modelo I devido à colinearidade com a variável “classificação operacional”. Ambos os modelos foram desenvolvidos utilizando a abordagem *stepwise forward* com manutenção de variáveis com $p < 0,05$ ou variáveis consideradas relevantes para o desfecho. O efeito da adição de preditores e suas interações foi avaliado usando o critério de informação de Akaike. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para verificar a qualidade de ajuste dos modelos finais. Todas as análises foram realizadas pelo *software* STATA/SE 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

Aprovação ética

A aprovação ética foi obtida no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Rondonópolis (CAAE nº 01735018.6.0000.8088). O consentimento dos participantes não foi obtido, pois o estudo utilizou apenas dados secundários. O Comitê de Ética confirmou a adequação dessa abordagem.

RESULTADOS

Dentre os pacientes diagnosticados com hanseníase e LTA no período de estudo (grupo H + LTA), a maioria era do sexo masculino (83,09%). A média (desvio padrão – DP) de idade foi de 43,88 (14,93) anos. Quanto aos indivíduos incluídos no grupo H e grupo LTA, 54,20% e 80,63% eram do sexo masculino, com média (DP) de idade de 43,28 (17,10) e 36,10 (17,37) anos, respectivamente.

Dadas as características clínicas da hanseníase, a maioria dos pacientes diagnosticados com ambas as doenças foi classificada como multibacilar (76,09%) e dimorfa (55,80%). Em relação à ocorrência de lesão neural, primeiro esquema de poliquimioterapia e modo de detecção de casos, a maioria dos casos apresentou nervos acometidos (59,90%), adesão ao esquema de tratamento multibacilar (75,37%) e foi detectado passivamente (77,78%). Além disso, 36,23% dos indivíduos apresentavam alguma deficiência física no momento do diagnóstico e 17,63% apresentavam reações hansênicas. Quanto à baciloscopia, apenas 24,40% dos resultados foram positivos, porém houve um alto percentual de dados faltantes (39,13%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação entre pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar americana (grupo H + LTA) e pacientes diagnosticados apenas com hanseníase (grupo H), segundo sexo, faixa etária e características clínicas da hanseníase. Estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.

Variável	Grupo H + LTA (n = 414)		Grupo H (n = 27.790)		OR bruta	IC 95%	Valor de p
	n	%	n	%			
Sexo							< 0,001*
Feminino	70	16,91	12.727	45,80	1	-	
Masculino	344	83,09	15.063	54,20	4,15	3,21-5,37	
Faixa etária (anos)^a							0,068
0 - 31	86	20,77	6.965	25,06	1	-	
32 - 43	119	28,74	6.933	24,95	1,39	1,05-1,84	
44 - 55	114	27,54	6.938	24,97	1,33	1,00-1,76	
> 55	95	22,95	6.954	25,02	1,11	0,82-1,48	
Classificação operacional							0,067
Paucibacilar	99	23,91	7.776	27,98	1	-	
Multibacilar	315	76,09	20.014	72,02	1,24	0,98-1,55	
Forma clínica – classificação de Madrid							0,006*
Indeterminada	62	14,97	4.438	15,97	1	-	
Tuberculoide	37	8,94	3.791	13,64	0,70	0,46-1,05	
Dimorfa	231	55,80	15.366	55,29	1,08	0,81-1,43	
Lepromatosa	53	12,80	2.750	9,90	1,38	0,95-2,00	
Missing	31	7,49	1.445	5,20	1,54	0,99-2,37	
Nervos afetados							0,012*
Não	122	29,47	9.515	34,24	1	-	
Sim	248	59,90	14.622	52,61	1,32	1,06-1,64	
Missing	44	10,63	3.653	13,15	0,94	0,66-1,33	
Grau de incapacidade física no diagnóstico							0,016*
Grau zero	210	50,73	16.046	57,74	1	-	
Grau 1	124	29,95	7.003	25,20	1,35	1,08-1,69	
Grau 2	26	6,28	1.234	4,44	1,61	1,07-2,43	
Missing	54	13,04	3.507	12,62	1,18	0,87-1,59	
Reações hansênicas							0,002*
Não	274	66,19	20.545	73,93	1	-	
Sim	73	17,63	3.701	13,32	1,48	1,14-1,92	
Missing	67	16,18	3.544	12,75	1,42	1,08-1,86	
Baciloscopia							< 0,001*
Negativa	151	36,47	9.778	35,18	1	-	
Positiva	101	24,40	4.307	15,50	1,52	1,18-1,96	
Missing	162	39,13	13.705	49,32	0,76	0,61-0,96	
Primeiro esquema de poliquimioterapia							0,152
Multibacilar	312	75,37	19.759	71,10	1	-	
Paucibacilar	99	23,91	7.728	27,81	0,81	0,65-1,02	
Missing	3	0,72	303	1,09	0,63	0,20-1,97	
Modo de detecção do caso							0,310
Ativo ^b	78	18,84	5.799	20,87	1	-	
Passivo ^c	322	77,78	21.313	76,69	1,12	0,88-1,44	
Missing	14	3,38	678	2,44	1,53	0,86-2,73	

H: hanseníase; LTA: leishmaniose tegumentar americana; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; %: frequência relativa; ^acategorizado de acordo com os quartis de distribuição; ^bexame coletivo ou exame de contatos; ^cencaminhamento ou demanda espontânea; *significativo quando valor de $p < 0,05$.

Em relação à LTA, os indivíduos do grupo H + LTA apresentaram predominantemente leishmaniose cutânea (84,06%). Dentre aqueles com leishmaniose mucosa (15,94%), a maioria

não apresentava cicatriz cutânea (51,51%). Considerando a coinfeção HIV/LTA, apenas 0,24% dos indivíduos foram positivos, mas essa variável apresentou completude considerada ruim (38,41%). A maioria dos casos de LTA foi confirmada por evidência laboratorial (89,13%). O exame parasitológico direto e a intradermoreação de Montenegro foram positivos em 74,40% e 20,53% dos casos, respectivamente. Na histopatologia, a incidência de amastigotas e achados compatíveis com LTA foram registrados em 10,63% e 2,66% dos casos, respectivamente. A maioria dos pacientes (93,96%) foi tratada com antimonial pentavalente (Tabela 2).

Os indivíduos diagnosticados com ambas as doenças diferiram significativamente daqueles diagnosticados apenas com hanseníase considerando as seguintes variáveis: sexo ($p < 0,001$), forma clínica ($p = 0,006$), lesão neural ($p = 0,012$), grau de incapacidade física ($p = 0,016$), reações hansênicas ($p = 0,002$) e baciloscopia ($p < 0,001$) (Tabela 1). Na análise multivariada, identificou-se que a chance de pacientes diagnosticados com hanseníase e LTA apresentarem lesão neural (OR: 1,34; IC 95%: 1,09–1,66) e reações hansênicas (OR: 1,35; IC 95%: 1,04–1,76) aumentou quando comparado à chance de pacientes diagnosticados apenas com hanseníase. O modelo final foi ajustado para efeito de gênero, faixa etária e classificação operacional (Tabela 3).

Os pacientes do grupo H + LTA diferiram significativamente daqueles diagnosticados apenas com LTA quanto à idade ($p < 0,001$), forma clínica ($p < 0,001$) e exame parasitológico direto ($p = 0,042$) (Tabela 2). Na análise ajustada, observou-se que a chance de pacientes diagnosticados com hanseníase e LTA desenvolverem leishmaniose mucosa foi 2,29 (IC 95%: 1,74–3,00) vezes a chance de pacientes diagnosticados apenas com LTA desenvolverem essa forma clínica. O modelo final foi ajustado pelo efeito da faixa etária (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo sistemático e de base populacional que aborda as características clínicas de hanseníase e LTA entre pacientes diagnosticados com ambas as doenças. Foram revisados casos de pacientes diagnosticados no período de 10 anos, em uma área hiperendêmica brasileira⁹. A hipótese principal foi confirmada, pois os pacientes diagnosticados com ambas as doenças apresentavam formas clínicas significativamente mais graves de hanseníase (reações hansênicas e danos neurais) e de LTA (leishmaniose mucosa) do que aqueles com apenas uma

doença. Esses achados se opõem à revisão de 12 relatos e séries de casos realizada por Martínez *et al.*⁴, que não encontraram evidências de interação clínica entre hanseníase e leishmaniose.

Tabela 2 - Comparação entre pacientes com diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar americana (LTA) (grupo H + LTA) e pacientes diagnosticados apenas com LTA (grupo LTA), segundo sexo, faixa etária e características clínicas da LTA. Estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.

Variável	Grupo H + LTA (n = 414)		Grupo LTA (n = 24.357)		OR bruta	IC 95%	Valor de <i>p</i>
	n	%	n	%			
Sexo							0,208
Feminino	70	16,91	4.718	19,37	1	-	
Masculino	344	83,09	19.639	80,63	1,18	0,91-1,53	
Faixa etária (anos)^a							< 0,001*
0 - 23	36	8,70	6.157	25,28	1	-	
24 - 34	85	20,53	6.108	25,08	2,38	1,61-3,52	
35 - 48	123	29,71	6.070	24,92	3,46	2,39-5,03	
> 48	170	41,06	6.022	24,72	4,83	3,36-6,93	
Forma clínica							< 0,001*
Cutânea	348	84,06	22.848	93,80	1	-	
Mucosa	66	15,94	1.509	6,20	2,87	2,20-3,75	
Cicatriz cutânea^b							0,766
Não	34	51,51	813	53,88	1	-	
Sim	29	43,94	650	43,07	1,07	0,64-1,77	
Missing	3	4,55	46	3,05	1,56	0,46-5,27	
Coinfecção HIV/LTA							0,237
Não	254	61,35	14.085	57,83	1	-	
Sim	1	0,24	158	0,65	0,35	0,05-2,52	
Missing	159	38,41	10.114	41,52	0,87	0,71-1,06	
Critérios de confirmação							0,922
Laboratorial	369	89,13	21.746	89,28	1	-	
Clínico-epidemiológico	45	10,87	2.611	10,72	1,01	0,74-1,39	
Exame parasitológico direto							0,042*
Negativo	31	7,49	1.554	6,38	1	-	
Positivo	308	74,40	19.334	79,38	0,80	0,55-1,16	
Missing	75	18,11	3.469	14,24	1,08	0,71-1,65	
Intradermorreação de Montenegro							0,086
Negativo	17	4,11	1.025	4,21	1	-	
Positivo	85	20,53	4.009	16,46	1,28	0,75-2,16	
Missing	312	75,36	19.323	79,33	0,97	0,59-1,59	
Histopatologia							0,606
Não compatível	10	2,41	730	3,00	1	-	
Compatível	11	2,66	576	2,36	1,06	0,53-2,12	
Positivo para amastigotas	44	10,63	3.018	12,39	1,39	0,59-3,30	
Missing	349	84,30	20.033	82,25	1,27	0,67-2,39	
Tratamento inicial							0,665
Antimonial pentavalente	389	93,96	23.051	94,64	1	-	
Outros ^c	17	4,11	807	3,31	1,25	0,76-2,04	
Missing	8	1,93	499	2,05	0,95	0,47-1,92	

H: hanseníase; LTA: leishmaniose tegumentar americana; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; %: frequência relativa; ^acategorizado de acordo com os quartis de distribuição; ^bavaliado apenas para pacientes com leishmaniose mucosa (n = 1.575); ^canfotericina B ou pentamidina; *significativo quando valor de *p* < 0,05.

Tabela 3 - Modelos de regressão logística multivariada ajustados correspondentes às características clínicas de hanseníase (modelo I - grupo H + LTA vs. grupo H) e leishmaniose tegumentar americana (modelo II - grupo H + LTA vs. grupo LTA). Estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.

Modelo I – grupo H + LTA vs. grupo H			
Variável	OR ajustada	IC 95%	Valor de p
Sexo			
Feminino	1	-	
Masculino	4,13	3,19-5,35	< 0,001*
Faixa etária (anos)			
0 - 31	1	-	
32 - 43	1,27	1,02-1,57	0,031*
Classificação operacional			
Paucibacilar	1	-	
Multibacilar	0,93	0,72-1,19	0,547
Nervos afetados			
Não	1	-	
Sim	1,34	1,09-1,66	0,006*
Reações hansênicas			
Não	1	-	
Sim	1,35	1,04-1,76	0,026*
Missing	1,38	1,05-1,81	0,020
Modelo II – grupo H + LTA vs. grupo LTA			
Faixa etária (anos)			
0 - 23	1	-	
24 - 34	2,34	1,58-3,47	< 0,001*
35 - 48	3,31	2,27-4,80	< 0,001*
> 48	4,34	3,01-6,25	< 0,001*
Forma clínica			
Cutânea	1	-	
Mucosa	2,29	1,74-3,00	< 0,001*

H: hanseníase; LTA: leishmaniose tegumentar americana; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança a 95%, *significativo quando valor de $p < 0,05$.

Alguns estudos têm mostrado uma ocorrência significativamente maior de reações hansênicas¹²⁻¹⁵ e comprometimento neural¹⁶ em pacientes com hanseníase e com outras infecções locais ou sistêmicas. De acordo com Motta *et al.*¹⁴, é provável que infecções causadas por outros patógenos modifiquem a resposta imune do hospedeiro aumentando a expressão de marcadores inflamatórios. Essas moléculas podem desencadear episódios reativos no curso da hanseníase. Além disso, tais marcadores poderiam contribuir para uma maior ocorrência de lesão neural, que por sua vez é a principal consequência de uma resposta imune predominantemente Th1, com formação de granulomas nas estruturas de nervos^{17,18}. Uma resposta imune Th2 também pode desencadear lesão neural via deposição de imunocomplexos e ativação do complemento, particularmente na reação hansênica tipo 2^{18,19}. Alterações nas funções sensoriais, autonômicas e motoras dos nervos periféricos podem resultar em deformidades e incapacidades¹⁷⁻²⁰. Notavelmente, foi identificado maior proporção de pacientes com deficiência física na análise univariada.

No presente estudo, a leishmaniose mucosa foi mais frequente entre os pacientes diagnosticados com hanseníase e LTA em comparação à coorte com apenas LTA. O desenvolvimento de uma resposta Th1 exacerbada mediada por INF- γ desempenha um papel crucial na formação de lesões potencialmente desfigurantes e destrutivas nas cavidades nasal e orofaríngea²¹. Azeredo-Coutinho *et al.*⁵ relataram anteriormente uma exacerbação da leishmaniose mucosa após a cura clínica da hanseníase virchowiana no Brasil. Isso foi provavelmente devido à perda do efeito de regulação negativa mediada por IL-10 que os antígenos de *M. leprae* têm na resposta de IFN- γ induzida por antígenos de *Leishmania*. Por outro lado, analisando uma série de casos, Vernal *et al.*⁶ concluíram que a ocorrência de hanseníase e LTA em um mesmo indivíduo apresenta mecanismos imunológicos independentes.

Apesar das divergências mencionadas, o acometimento dos mesmos indivíduos com manifestações clínicas mais graves de hanseníase e LTA merece consideração quanto à necessidade de manejo integrado, conforme recomendado por Mitjá *et al.*² para doenças tropicais negligenciadas relacionadas à pele. Assim, tanto durante quanto após a poliquimioterapia em pacientes com hanseníase com diagnóstico prévio ou concomitante de LTA, recomenda-se (i) monitoramento regular e mais cuidadoso das reações hansênicas, (ii) aumento da frequência de avaliações neurológicas e testes de incapacidade e (iii) vigilância para possíveis casos de leishmaniose mucosa. Por outro lado, os pacientes diagnosticados com LTA devem ser investigados oportunamente para hanseníase a fim de prevenir o desenvolvimento de quadros graves decorrentes dessa doença, que aparentemente são potencializados nos casos de co-diagnóstico. Para tanto, é fundamental o fortalecimento das redes de diagnóstico, o papel dos serviços de saúde na detecção ativa de novos casos e a formação continuada dos profissionais de saúde, principalmente os da atenção primária^{2,7,22}.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o uso de dados secundários é suscetível à subnotificação ou à falta de informações. Na tentativa de minimizar esse viés, as variáveis foram selecionadas para modelagem estatística com base na completude dos dados, e as informações faltantes (*missing*) foram consideradas durante a modelagem. Em segundo lugar, não foi possível identificar os pacientes verdadeiramente coinfectados devido ao desenho do estudo. No entanto, dado o longo período de incubação da hanseníase¹, é provável que a maioria dos pacientes do grupo H + LTA estivesse realmente coinfectada. Em terceiro lugar, não foram considerados os polos espectrais da hanseníase e LTA, os perfis genéticos de suscetibilidade/resistência, o status da coinfecção HIV/hanseníase e o efeito do contexto socioeconômico durante as análises. Para investigações futuras, visando a ocorrência de

hanseníase e LTA nos mesmos pacientes, recomenda-se a realização de análises estratificadas com base nas formas polares de ambas as doenças. Além disso, acompanhamentos prospectivos são encorajados para avaliações mais detalhadas do impacto clínico da coinfeção hanseníase/LTA e sua associação com aspectos socioeconômicos, perfil imunológico e *background* genético.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o diagnóstico de hanseníase e LTA no mesmo indivíduo parece contribuir para uma pior apresentação clínica de ambas as doenças, caracterizada por lesão neural, reações hansênicas e leishmaniose mucosa. Dada a endemicidade dessas doenças no Brasil e em outros países, nossos achados são relevantes para o desenho e implementação de programas integrados de controle focados na detecção e tratamento oportunos, bem como no monitoramento de pacientes com hanseníase e LTA. Além disso, os dados podem ser úteis no desenho de algoritmos preditivos para o desenvolvimento de hanseníase ou LTA, dado o diagnóstico prévio de uma dessas doenças. Tomadas em conjunto e adequadamente consideradas, essas abordagens podem reduzir as complicações e estigmas causados por ambas as doenças.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso pela concessão de acesso aos bancos de dados de hanseníase e LTA.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

AGC, JGGL e EI conceberam o estudo; AGC, JGGL, e EI desenharam o protocolo do estudo; AGC realizou a coleta de dados; AGC e JGGL analisaram os dados; AGC redigiu o manuscrito; JGGL, PS e EI revisaram criticamente o manuscrito considerando o conteúdo intelectual. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final. AGC e EI são as responsáveis pelo artigo.

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo N° 421138/2018-1.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. 2017. [cited 2021 Nov 07]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255011/9789241565448-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. 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.
3. Mercadante LM, Pegas ES, Santos MA, Kadunc BV. Leprosy and American cutaneous leishmaniasis coinfection. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):123-5.
4. Martínez DY, Verdonck K, Kaye PM, Adaui V, Polman K, Llanos-Cuentas A, et al. Tegumentary leishmaniasis and coinfections other than HIV. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006125.
5. Azeredo-Coutinho RB, Matos DC, Nery JA, Valette-Rosalino CM, Mendonça SC. Interleukin-10-dependent down-regulation of interferon-gamma response to *Leishmania* by *Mycobacterium leprae* antigens during the clinical course of a coinfection. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(7):632-6.
6. Vernal S, Bueno-Filho R, Gomes CM, Roselino AM. Clinico-immunological spectrum of American tegumentary leishmaniasis and leprosy coinfection: A case series in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180172.

7. Carvalho AG, Tiwari A, Luz JG, Nieboer D, Steinmann P, Richardus JH, et al. Leprosy and cutaneous leishmaniasis affecting the same individuals: a retrospective cohort analysis in a hyperendemic area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(12): e0010035.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Estado de Mato Grosso. [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mt.html>
9. Carvalho AG, Luz JG, Dias JV, Tiwari A, Steinmann P, Ignotti E. Hyperendemicity, heterogeneity and spatial overlap of leprosy and cutaneous leishmaniasis in the southern Amazon region of Brazil. *Geospat Health*. 2020;15(2).
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Gerência Técnica do Sinan. Roteiro para uso do sinan net, análise da qualidade da base de dados e cálculo de indicadores epidemiológicos e operacionais. Leishmaniose tegumentar americana. Leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. [cited 2021 Oct 22]. Available from: http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/12/Caderno-de-analiseLTA_LV.pdf
11. Lima ID, Duarte EC. Factors associated with timely treatment of malaria in the Brazilian Amazon: a 10-year population-based study. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e100.
12. Foss NT, Souza CS, Goulart IM, Gonçalves HS, Virmond M. Hanseníase: Episódios Reacionais. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2003. [cited 2021 Sept 05]. Available from: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hanseniasse-episodios-reacionais.pdf
13. Rego VP, Machado PR, Martins I, Trindade R, Paraná R. Características da reação tipo 1 e associação com vírus B e C da hepatite na hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(5):546-9.
14. Motta AC, Furini RB, Simão JC, Vieira MB, Ferreira MA, Komesu MC, et al. Could leprosy reaction episodes be exacerbated by oral infections? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(5):633-5.

15. Motta AC, Pereira KJ, Tarquínio DC, Vieira MB, Miyake K, Foss NT. Leprosy reactions: coinfections as a possible risk factor. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1145-8.
16. Xavier MB, do Nascimento MG, Batista KN, Somensi DN, Juca Neto FO, Carneiro TX, et al. Peripheral nerve abnormality in HIV leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006633.
17. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(8):801-27.
18. Fonseca AB, Simon MV, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):5.
19. Bahia El Idrissi N, Iyer AM, Ramaglia V, Rosa PS, Soares CT, Baas F, et al. In Situ complement activation and T-cell immunity in leprosy spectrum: An immunohistological study on leprosy lesional skin. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177815.
20. Oliveira JS, Reis AL, Margalho LP, Lopes GL, Silva AR, Moraes NS, 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.
21. Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(4):419-33.
22. Carvalho AG, Alves I, Borges LM, Spessatto LB, Castro LS, Luz JG. Basic knowledge about visceral leishmaniasis before and after educational intervention among primary health care professionals in Midwestern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63:e56.

8 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos sobre a coendemicidade entre hanseníase e LT no estado de Mato Grosso, no período de 2008 a 2017, é possível concluir que:

- Tanto a hanseníase quanto a LT ocorreram em níveis hiperendêmicos e apresentaram distribuição espacial heterogênea, com extensa sobreposição de áreas de alto risco em municípios das mesorregiões Norte e Nordeste do estado. Ambas as doenças prevaleceram entre homens, pardos, com idade entre 31-60 anos, baixo nível de escolaridade e residentes em áreas urbanas.
- A hanseníase e a LT afetaram os mesmos indivíduos, espacialmente concentrados em municípios das mesorregiões Norte e Nordeste do estado. Tais pacientes apresentaram idade média de 44 anos, com maior predomínio do sexo masculino, raça/cor parda, baixa escolaridade e residentes em zonas urbanas. Além disso, aproximadamente 60% desses pacientes apresentaram diagnóstico primário de LT.
- A probabilidade de um paciente ser diagnosticado com ambas as doenças aumentou ao longo do tempo analisado, de 0,2% no primeiro ano para 1,0% em sete anos.
- O sexo masculino, faixa etária entre 40 e 55 anos e baixo nível de escolaridade foram os fatores de risco demográficos associados ao intervalo de tempo entre o diagnóstico da primeira e da segunda doença.
- Pacientes diagnosticados com ambas as doenças apresentaram características clínicas significativamente mais graves para a hanseníase (reações hansênicas e danos neurais) e para a LT (forma mucosa) quando comparado aos pacientes diagnosticados apenas com uma dessas doenças.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho abordou a coendemicidade entre hanseníase e LT como uma perspectiva inicial. No entanto, com base na relevância dos achados epidemiológicos e clínicos, o tema merece ser explorado de forma mais aprofundada em estudos posteriores. Para tanto, além do que foi exposto na presente tese, encontra-se em andamento a investigação da coinfeção hanseníase/LT, nos municípios mato-grossenses de Rondonópolis e Cáceres. Trata-se de um estudo epidemiológico de corte transversal, cuja identificação dos pacientes coinfectados está sendo conduzida pela verificação da ocorrência de hanseníase ou infecção por *M. leprae* a partir de pacientes diagnosticados e notificados com LT. Nesse momento, o estudo encontra-se na fase de coleta de dados, que inclui a coleta e processamento de amostras de sangue para posteriores análises sorológicas e moleculares, exame dermatoneurológico para investigação de hanseníase e entrevista baseada em questionário semiestruturado para a identificação de fatores clínicos e epidemiológicos possivelmente associados à coinfeção. Devido a pandemia de COVID-19, infelizmente ainda não foi possível concluir essa etapa do trabalho, que inicialmente foi programada como parte integrante desta tese de doutorado.

Além da investigação da coinfeção hanseníase/LT, pretende-se continuar explorando aspectos adicionais da coendemicidade entre hanseníase e LT por estudos que abordem: (i) a identificação, localização e caracterização de indivíduos diagnosticados com ambas as doenças no âmbito nacional; (ii) a comparação das características clínicas entre pacientes diagnosticados com as duas doenças e aqueles diagnosticados com apenas uma, considerando as formas clínicas distintas de hanseníase e LT; (iii) a descrição da evolução clínica dos pacientes previamente identificados com a coinfeção hanseníase/LT; (iv) a avaliação do perfil imunológico e genético dos pacientes coinfectados; (v) o seguimento de pacientes diagnosticados com hanseníase para o diagnóstico oportuno de LT ou vice-versa; (vi) o monitoramento clínico para recorrência de DTNs por meio de coortes estruturadas; (vii) a avaliação da efetividade da integração do exame dermatoneurológico para hanseníase em pacientes diagnosticados com LT; e (viii) a avaliação da efetividade de atividades integradas de controle voltadas para a educação em saúde de profissionais da APS e da comunidade.

A extensa área de sobreposição espacial e a magnitude de ocorrência das infecções sequenciais também fornecem subsídios para a articulação dos serviços de vigilância estaduais na elaboração de boletins ou informes epidemiológicos integrados para hanseníase e LT. Essas informações são de extrema relevância para os profissionais da APS, a fim de orientá-los e deixá-los cientes de que hanseníase e LT podem afetar o mesmo indivíduo, principalmente em

áreas hiperendêmicas. Ademais, a sobreposição de hanseníase e LT, tanto à nível territorial como individual, pode ser utilizada como um critério de gravidade para ambas as doenças. Por fim, deve ser encorajada a interação entre os movimentos sociais voltados para as DTNs, como por exemplo a Associação Brasileira de Portadores de Leishmaniose (ABRAP-Leish) e o Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan), por meio de fóruns e conferências, no sentido de que eles se articulem considerando as áreas de sobreposição espacial e os casos de infecções sequenciais dessas DTNs no estado de Mato Grosso.

APÊNDICE A – Material suplementar ao manuscrito II - Tabela S1

S1 Tabela. Análises de sensibilidade sob diferentes pressupostos para avaliar a consistência dos resultados apresentados em relação à imputação de dados *missing*.
Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.

Variáveis	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c	
	HR (IC 95%) ajustado	Valor de <i>p</i>	HR (IC 95%) ajustado	Valor de <i>p</i>	HR (IC 95%) ajustado	Valor de <i>p</i>
Sexo						
Masculino	2,3 (1,8-3,0)	< 0,001*	2,3 (1,8-3,0)	< 0,001*	2,2 (1,7-2,9)	< 0,001*
Feminino	1		1		1	
Idade (anos)						
Percentil 75 <i>versus</i> percentil 25 ^d	1,5 (1,1-1,9)	-	1,7 (1,3-2,2)	-	1,4 (1,1-1,8)	-
Raça						
Pardo	-	-	1,2 (1,0-1,5)	0,053	-	-
Não-pardo ^e	-		1		-	
Escolaridade (anos completos)						
0-4	1,5 (1,2-1,9)	< 0,001*	-	-	1,8 (1,5-2,2)	< 0,001*
> 4	-	-	-	-	-	-
Crianças/adolescentes ^f	1		-		1	

^a Pressuposto 1: todos os valores *missing* foram removidos.

^b Pressuposto 2: todos os valores *missing* foram considerados para as seguintes categorias: 0-4 anos de escolaridade, pardo, área urbana e média de idade de 40 anos.

^c Pressuposto 3: todos os valores *missing* foram considerados para as seguintes categorias: > 4 anos de escolaridade, não-pardo, área rural e média de idade de 40 anos.

^d Percentil 75: 52 anos; percentil 25: 27 anos.

^e Branco, preto, asiático ou indígena.

^f Indivíduos < 18 anos.

HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

APÊNDICE B – Material suplementar ao manuscrito II – Tabela S2

S2 Tabela. Distribuição de frequências dos pacientes diagnosticados com hanseníase e leishmaniose tegumentar (LT) (grupo desfecho) e pacientes diagnosticados apenas com hanseníase ou LT (grupo controle) segundo variáveis demográficas. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008-2017.

Variáveis	Grupo desfecho (Hanseníase e LT)		Grupo controle (Hanseníase ou LT)	
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)
Sexo				
Masculino	344	83,1 (79,5-86,7)	34.702	66,6 (66,1-67,0)
Feminino	70	16,9 (13,3-20,5)	17.445	33,4 (33,0-33,8)
Faixa etária (anos)				
0-29	77	18,6 (14,9-22,3)	16.027	30,7 (30,3-31,1)
≥ 30	337	81,4 (77,7-85,1)	36.120	69,3 (68,9-69,7)
Raça				
Pardo	219	52,9 (48,1-57,7)	25.673	49,2 (48,8-49,7)
Não-pardo ^a	195 ^b	47,1 (42,3-51,9)	26.474	50,8 (50,3-51,2)
Escolaridade (anos completos)				
0-4	229	55,3 (50,5-60,1)	20.023	38,4 (38,0-38,8)
> 4	169	40,8 (36,1-45,6)	26.228	50,3 (50,0-50,7)
Crianças/adolescentes ^c	16	3,9 (2,0-5,7)	5.896	11,3 (11,0-11,6)
Área de residência				
Urbana	284	68,6 (64,1-73,1)	36.393	69,8 (69,4-70,2)
Rural	130	31,4 (26,9-35,9)	15.754	30,2 (29,8-30,6)
Total	414	100,0	52.147	100,0

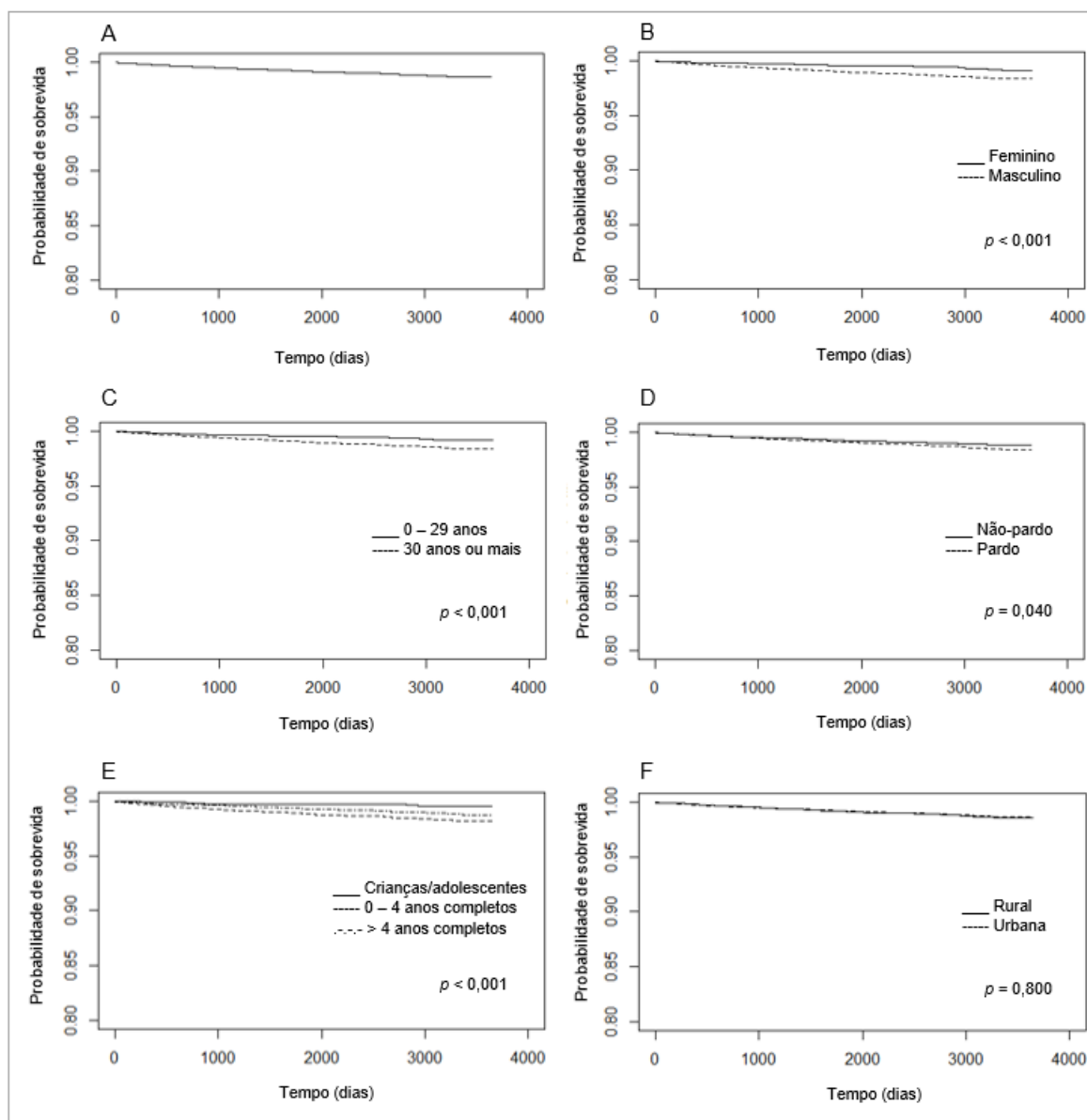
^a Branco, preto, asiático ou indígena.

^b Branco = 139 (33,6%; IC 95%: 29,0-38,1); preto = 51 (12,3%; IC 95%: 9,2-15,5); asiático = 3 (0,7%; IC 95%: 0,0-1,5) e indígena = 2 (0,5%; IC 95%: 0,0-1,2).

^c Indivíduos < 18 anos.

IC: Intervalo de Confiança.

APÊNDICE C – Material suplementar ao manuscrito II – S1 Fig.



S1 Fig. Estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier para o intervalo de tempo entre o diagnóstico de hanseníase e leishmaniose tegumentar nos mesmos indivíduos. (A) Coorte completa. (B) Sexo. (C) Faixa etária. (D) Raça. (E) Escolaridade. (F) Área de residência. Os valores de p do teste *log-rank* foram representados para cada variável. Dados do estado de Mato Grosso, Brasil, 2008–2017.

ANEXO A – Comprovante de aprovação ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
RONDONÓPOLIS - UFR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA OCORRÊNCIA DA COINFECÇÃO ENTRE HANSENÍASE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO BRASIL (2007-2017)

Pesquisador: Amanda Gabriela de Carvalho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 01735018.8.0000.8088

Instituição Proponente: Câmpus Universitário de Rondonópolis - Curso de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.687.772

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda referente ao projeto "ESTUDO DA OCORRÊNCIA DA COINFECÇÃO ENTRE HANSENÍASE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO BRASIL (2007-2017)" previamente aprovado por este Comitê sob o parecer 3.059.537 e CAAE: 01735018.8.0000.8088.

A pesquisadora propõe alterações metodológicas relacionadas ao uso de novas estratégias de análise de dados. Essas alterações visam propiciar a realização das atividades do projeto e aumentar o impacto, robustez e abrangência dos resultados no panorama local, regional e nacional da vigilância e controle da leishmaniose tegumentar americana e hanseníase. Desse modo, acredita-se que serão fornecidos subsídios para otimização das práticas e racionalização do gasto de recursos públicos. Em resumo, as alterações contemplam:

1. Análises empregando bairro, município e unidade de federação de residência como unidades analíticas;
2. Georreferenciamento e/ou geocodificação de casos;
3. Indicadores de ocorrência das doenças;
4. Suavização das taxas por estimador Bayesiano empírico global e local;
5. Função K de Ripley;
6. Análises espaciais de Moran univariado e bivariado;
7. Modelos lineares generalizados;
8. Imputação de dados;

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES, 5055 Bloco Administrativo da UFR, terreo, sala 1
Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 78.736-900
UF: MT **Município:** RONDONÓPOLIS
Telefone: (66)3410-4153 **E-mail:** cep@ufr.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
RONDONÓPOLIS - UFR



Continuação do Parecer: 4.687.772

9. Análise de sobrevivência.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar aspectos relacionados a ocorrência da coinfeção entre hanseníase e LTA no Brasil, entre os anos de 2007 a 2017.

Objetivos Específicos:

- Detectar e caracterizar os casos de mono e coinfeção entre hanseníase e LTA notificados no Brasil;
- Determinar a distribuição espacial e temporal de mono e coinfeção entre hanseníase e LTA no Brasil;
- Caracterizar os fatores adjacentes à distribuição espacial da mono e coinfeção entre hanseníase e LTA no Brasil;
- Estimar a probabilidade de diagnóstico de hanseníase ou LTA entre os pacientes com diagnóstico prévio de uma dessas doenças;
- Investigar fatores demográficos associados ao tempo compreendido entre o diagnóstico das duas doenças;
- Caracterizar e avaliar o perfil demográfico, clínico e laboratorial entre os indivíduos diagnosticados com hanseníase ou LTA e entre os indivíduos diagnosticados com hanseníase e LTA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Considerando que os dados a serem utilizados serão secundários, o risco aos participantes pode estar associado à exposição ao constrangimento devido à possibilidade de quebra de sigilo.

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES, 5055 Bloco Administrativo da UFR, terreo, sala 1
 Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 78.736-900
 UF: MT Município: RONDONOPOLIS
 Telefone: (66)3410-4153 E-mail: cep@ufr.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS - UFR



Continuação do Parecer: 4.687.772

Contudo, o acesso às informações coletadas nas fichas de notificação será restrito aos membros da equipe, que por sua vez se comprometem a manter sigilo absoluto desses dados.

Benefícios: O presente estudo pretende abordar pioneiramente diversos aspectos relacionados à coinfeção entre hanseníase e LTA no Brasil, que por sua vez representa uma área de coendemicidade. Acredita-se que os resultados obtidos irão contribuir para a compreensão da dinâmica de ocorrência da coinfeção e, consequentemente, no aprimoramento do diagnóstico e manejo clínico dos pacientes. Ademais, a possibilidade de integração das ações de controle entre doenças negligenciadas é extremamente desejável ao nível da saúde pública, como é realizado no âmbito da hanseníase, tracoma e verminoses entre crianças em idade escolar brasileiras. Tal conduta aumenta a relação custo-benefício, a comodidade logística e expande a cobertura das ações entre as populações em risco. Assim, o mais recente Plano de Ação para a Eliminação de Doenças Infecciosas Negligenciadas e Ações Pós-Eliminação elaborado pelo 55º Conselho Diretor da Organização Pan-Americana de Saúde, relaciona a hanseníase e LTA dentre as 13 doenças negligenciadas que devem ser focos de ações interprogramáticas integradas para eliminação e controle de maneira oportuna e a custo eficaz. Nesse sentido, o presente estudo investigará ineditamente quais grupos estão sendo atingidos simultaneamente por tais entidades em uma área de coendemicidade, o que pode fornecer perspectivas e subsídios para a referida integração do controle.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa demonstra relevância pois contribuirá como estudo epidemiológico para o controle de doenças tropicais e negligenciadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos já haviam sido apresentados anteriormente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

A presente emenda foi aprovada no que concerne aos aspectos éticos. Caso haja mudança posterior, este CEP deverá ser informado novamente, por meio de novas emendas, via Plataforma Brasil. Os relatórios parciais deverão ser encaminhados, semestralmente, para o CEP com vistas ao acompanhamento da execução do projeto, ao término deste, o pesquisador responsável deverá encaminhar o relatório final ao CEP, conforme as resoluções em vigência.

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES, 5055 Bloco Administrativo da UFR, terreo, sala 1
Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 78.736-900
UF: MT **Município:** RONDONOPOLIS
Telefone: (66)3410-4153 **E-mail:** cep@ufr.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS - UFR



Continuação do Parecer: 4.687.772

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_173384_9_E1.pdf	17/04/2021 19:46:07		Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA.pdf	17/04/2021 19:38:23	Amanda Gabriela de Carvalho	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	17/04/2021 19:37:09	Amanda Gabriela de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_brochura.pdf	17/04/2021 19:36:18	Amanda Gabriela de Carvalho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuencia.pdf	05/12/2018 13:58:20	Amanda Gabriela de Carvalho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	05/12/2018 13:57:58	Amanda Gabriela de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	22/10/2018 19:30:58	Amanda Gabriela de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RONDONOPOLIS, 03 de Maio de 2021

Assinado por:
ALINE PEREIRA MARQUES
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES, 5055 Bloco Administrativo da UFR, terreo, sala 1
 Bairro: CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 78.736-900
 UF: MT Município: RONDONOPOLIS
 Telefone: (66)3410-4153 E-mail: cep@ufr.edu.br