

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

EYLEEN NABYLA ALVARENGA NIITSUMA

**PREDIÇÃO DO RISCO DE ADOECIMENTO POR HANSENÍASE EM CONTATOS
DE CASOS DA DOENÇA DE UMA REGIÃO ENDÊMICA BRASILEIRA**

Belo Horizonte - MG

2021

Eyleen Nabylla Alvarenga Niitsuma

**PREDIÇÃO DO RISCO DE ADOECIMENTO POR HANSENÍASE EM CONTATOS
DE CASOS DA DOENÇA DE UMA REGIÃO ENDÊMICA BRASILEIRA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de pesquisa: Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana

Coorientador: Prof. Dr. Gabriel da Rocha Fernandes

Belo Horizonte - MG

2021

N691p Niitsuma, Eyleen Nabyla Alvarenga.
Predição do risco de adoecimento por Hanseníase em contatos de casos da doença de uma região endêmica brasileira [manuscrito]. / Eyleen Nabyla Alvarenga Niitsuma. - - Belo Horizonte: 2022.
195f.: il.
Orientador (a): Francisco Carlos Félix Lana.
Coorientador (a): Gabriel da Rocha Fernandes.
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Hanseníase. 2. Processo Saúde-Doença. 3. Determinantes Sociais da Saúde. 4. Predisposição Genética para Doença. 5. Monitoramento Epidemiológico. 6. Aprendizado de Máquina. 7. Dissertação Acadêmica. I. Lana, Francisco Carlos Félix. II. Fernandes, Gabriel da Rocha. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: WC 335



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 ESCOLA DE ENFERMAGEM
 COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DE DEFESA DE TESE

ATA DE NÚMERO 183 (CENTO E OITENTA E TRÊS) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA EYLEEN NABYLA ALVARENGA NIITSUMA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 30 (trinta) dias do mês de novembro de dois mil vinte e um, às 09:00 horas, realizou-se a sessão pública para apresentação e defesa da tese "*PREDIÇÃO DO RISCO DE ADOECIMENTO POR HANSENÍASE EM CONTATOS DE CASOS DA DOENÇA DE UMA REGIÃO ENDÊMICA BRASILEIRA*", da aluna *Eyleen Nabyla Alvarenga Niitsuma*, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Francisco Carlos Félix Lana (orientador), Gabriel da Rocha Fernandes (co-orientador), Eliane Ignotti, Ida Maria Foschiani Dias Baptista, Rodrigo Corrêa de Oliveira e Fernanda Penido Matozinhos, sob a presidência do primeiro. Abrindo a sessão, o Senhor Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADA;

REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Senhor Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 30 de novembro de 2021.

Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana

Orientador (Esc.Enf/UFMG)

Prof. Dr. Gabriel da Rocha Fernandes

(co-orientador)

Profª. Drª. Eliane Ignotti

(Unemat)

HOMOLOGADO em sessão do CGP
 em 06/12/2021

Profª. Drª. Ida Maria Foschiani Dias Baptista
(Instituto Lauro Souza Lima)

Prof. Dr. Rodrigo Corrêa de Oliveira
(CPqRR)

Profª. Drª. Fernanda Penido Matozinhos
(EE/UFMG)

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação

MODIFICAÇÃO DE TESE

Modificações exigidas na Tese de Doutorado da Senhora EYLEEN NABYLA ALVARENGA NIITSUMA.

As modificações foram as seguintes:

NOMES

ASSINATURAS

Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana

Prof. Dr. Gabriel da Rocha Fernandes

Profª. Drª. Eliane Ignotti

Profª. Drª. Ida Maria Foschiani Dias Baptista

Prof. Dr. Rodrigo Corrêa de Oliveira

Profª. Drª. Fernanda Penido Matozinhos

HOMOLOGADA em nome do CPG
em 06/11/2011



Documento assinado eletronicamente por **Gabriel da Rocha Fernandes, Usuário Externo**, em 02/12/2021, às 09:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Carlos Felix Lana, Professor do Magistério Superior**, em 02/12/2021, às 10:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Ida Maria Foschiani Dias Baptista, Usuário Externo**, em 02/12/2021, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Penido Matozinhos, Professora do Magistério Superior**, em 02/12/2021, às 16:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Correa de Oliveira, Usuário Externo**, em 03/12/2021, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Eilane Ignotti, Usuário Externo**, em 06/12/2021, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Andreia Nogueira Delfino, Assistente em Administração**, em 06/12/2021, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1122453** e o código CRC **D912E3D5**.

Referência: Processo nº 23072.229027/2020-96

SEI nº 1122453

PROTOCOLADO ESE Sistema de CRO
em 06/12/2021

Dedico este trabalho ao povo do Vale do Jequitinhonha, em especial da Microrregião de Almenara, por me ensinar que o Vale não é só miséria e sofrimento, mas lugar de gente acolhedora e alegre, cultura rica, belas paisagens e me apresentar o significado do Vale que vale cantar, do Vale que vale viver.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Yutaka pelo companheirismo, carinho e amizade, pelo seu apoio incondicional na realização do meu sonho. Esta conquista também é sua.

À minha mãe Eldaronice, por me ensinar a perseverar em meus objetivos através de seu próprio exemplo de vida, sendo meu modelo de coragem, dedicação e competência.

Aos meus avôs Tibúrcio Queiroz e João Alvarenga (in memorian), que mesmo com pouca escolaridade, foram capazes de instigar em mim desde a infância o desejo pela leitura, a curiosidade pela ciência e a valorização dos estudos.

Ao Chico, professor e amigo, agradeço por sua orientação nestes oito anos de trajetória na Pós-graduação. Obrigada por proporcionar conhecimentos e oportunidades de crescimento pessoal e profissional, por alimentar a liberdade criativa e sempre nos fazer lembrar de nosso papel social na vida e também na produção acadêmica.

Ao Gabriel, agradeço por sua coorientação e simpatia, pela leveza com que me ensinou métodos tão complexos, pelos momentos de brainstorming, conhecimentos compartilhados e, sobretudo, sua paciência e apoio desde o mestrado até aqui.

À Mery, por compartilhar seus conhecimentos e apoiar as análises estatísticas deste trabalho.

Aos companheiros do NEPHANS, agradeço os bate-papos presenciais ou remotos regados a café, as trocas de experiências e conhecimentos e por fazer o trabalho em equipe ser tão agradável. Em especial, meus sinceros agradecimentos à Isabela, Elis, Ana, Rayssa, Daniele e Bárbara pela amizade e parcerias tão profícuas.

Aos professores do Núcleo de Enfermagem e gestores do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais (IFNMG), campus Almenara, agradeço a torcida e a oportunidade de dedicar-me integralmente a este trabalho.

À Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, agradeço acolhida e os esforços dedicados à formação de seus estudantes e qualidade do ensino público.

NIITSUMA, Eyleen Nabyla Alvarenga. **Predição do risco de adoecimento por Hanseníase em contatos de casos da doença de uma região endêmica brasileira.** 2022. 195f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar os determinantes da infecção pelo *Mycobacterium leprae* e do adoecimento por hanseníase em contatos de casos da doença, residentes na Microrregião de Almenara, Minas Gerais, Brasil, a fim de compor um modelo de predição da hanseníase em contatos inseridos em regiões endêmicas. Trata-se de uma coorte retrospectiva de contatos domiciliares de casos de hanseníase com período de acompanhamento de 1999 a 2018. Foi realizada coleta de dados com entrevista, aplicação de questionário semiestruturado, contendo informações sociodemográficas e de saúde, coleta de amostras biológicas e exame dermatoneurológico. As amostras biológicas subsidiaram a avaliação de polimorfismos genéticos e reatividade aos testes sorológicos. A escolha das variáveis explicativas incluídas nas análises se fundamentou no modelo teórico dos determinantes da hanseníase em contatos, elaborado a partir da realização de revisão sistemática. A análise de associação utilizou modelo de regressão logística por meio do método de estimação *Generalized Estimating Equations*. A construção do modelo de predição envolveu análise exploratória dos dados e aplicação de algoritmos de aprendizagem de máquina. Os determinantes da infecção pelo *M. leprae* foram: a cor de pele negra e parda, a presença de genótipos contendo o polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2* (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing 2*) e o convívio com caso apresentando incapacidades físicas no diagnóstico. Os determinantes do adoecimento por hanseníase foram: consanguinidade com o caso índice e a continuidade do convívio em intradomicílio ou peridomicílio após o diagnóstico do caso. A idade, o contato domiciliar e peridomiciliar, o convívio com mais de um caso e a presença de incapacidades físicas no diagnóstico foram determinantes para o risco à infecção e ao adoecimento em contatos. O genótipo heterozigoto contendo o polimorfismo *rs2430561* no gene *IFNG* (Interferon-gama) foi fator protetor para a infecção e adoecimento em contatos. Os algoritmos de aprendizagem supervisionada *Naive Bayes* com discretização das variáveis numéricas, *J48* e *Random Forest* tiveram os melhores desempenhos nos conjuntos de dados avaliados. Os determinantes do processo de infecção e adoecimento por hanseníase foram capazes de compor modelos de predição com a acurácia e sensibilidade superiores a 90% e indicam que a vigilância de contatos pode ser aprimorada pela utilização destas tecnologias nos serviços de Atenção Primária à Saúde, principalmente, em áreas de alta endemicidade.

Palavras-chave: Hanseníase. Processo Saúde-Doença. Determinantes Sociais da Saúde. Suscetibilidade genética. Monitoramento epidemiológico. Aprendizado de máquina.

NIITSUMA, Eyleen Nabyla Alvarenga. **Risk prediction of illness due to leprosy in contacts of cases in an endemic Brazilian region.** 2022. 195f. Thesis (Doctorate in Nursing) – School of Nursing, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

ABSTRACT

This study aimed to investigate the determinants of *Mycobacterium leprae* infection and illness due to leprosy in contacts of cases of the disease in the Microregion of Almenara, Minas Gerais, Brazil, to support the construction of a leprosy prediction model in contacts of patients from endemic regions. We conducted a retrospective cohort of household contacts of leprosy patients with a follow-up period from 1999 to 2018. The researchers performed interviews using a semi-structured questionnaire containing sociodemographic and health questions, biological samples collection, and dermatological examination. Biological samples supported the evaluation of genetic polymorphisms and reactivity to serological tests. The choice of the explanatory variables included in the analysis was based on the theoretical model of the determinants of leprosy in contacts, developed from a systematic review. The association analysis used a logistic regression model using the Generalized Estimating Equations estimation method. The construction of the prediction model involved exploratory data analysis and applied machine learning algorithms. The determinants of *M. leprae* infection were: black and mixed skin color, homozygous and heterozygous genotypes containing the *rs8057341* polymorphism in the *NOD2* gene (Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing 2), and living with a leprosy patient with disabilities at diagnosis. The determinants of illness due to leprosy in contacts were: consanguinity with the index case and living in the same household or yard after the diagnosis of the leprosy patient. Age, living in the same household or lot, with more than one leprosy patient that presented disabilities at the diagnosis were determinants for the risk of infection and illness in contacts. The heterozygous genotype that carried the *rs2430561* polymorphism in the *IFNG* gene (Interferon-gamma) was a protective factor for *M. leprae* infection and leprosy in contacts of patients. The supervised learning algorithms Naive Bayes with the discretization of numerical variables, J48 and Random Forest had the best performances in the evaluated datasets. The determinants of the process of infection and illness due to leprosy were able to compose prediction models with accuracy and sensitivity higher than 90%. These results indicate that using these technologies in Primary Health Care services can improve contact surveillance, especially in highly endemic areas.

Keywords: Leprosy. Health-Disease Process. Social Determinants of Health. Genetic Predisposition to Disease. Epidemiological Monitoring. Machine Learning.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - <i>Eigenvalues</i> por eixo.	106
GRÁFICO 2 - Porcentagem da variância cumulativa explicada pelos eixos principais.	107
GRÁFICO 3 - Contribuições das variáveis no eixo 1.	109
GRÁFICO 4 - Contribuições das variáveis no eixo 2.	110
GRÁFICO 5 - Correlação das variáveis quantitativas nos eixos 1 e 2.	111
GRÁFICO 6 - Distribuição das variáveis qualitativas nos eixos 1 e 2.	112
GRÁFICO 7 - Distribuição de grupos de contatos nos eixos 1 e 2 a partir dos desfechos infecção e adoecimento.	113
GRÁFICO 8 - Redução média da impureza das variáveis do conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.	119
GRÁFICO 9 - Redução média da impureza das variáveis do conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.	123

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Microrregião de Almenara com destaque para os municípios incluídos no cenário do estudo.	42
QUADRO 1 - Características demográficas e epidemiológicas da hanseníase nos municípios incluídos no cenário do estudo.	43
FIGURA 2 - Fluxograma de seleção amostral para análise dos determinantes da soropositividade anti-PGL-1.....	47
FIGURA 3 - Fluxograma de seleção amostral para análise dos determinantes da infecção pelo M. leprae e adoecimento.....	49
QUADRO 2 - Dimensões de risco e seus respectivos determinantes.	51
FIGURA 4 - Matriz de confusão.	63
FIGURA 5 - Processo de seleção dos estudos elegíveis.	66
QUADRO 3 - Características gerais dos estudos observacionais incluídos.....	67
QUADRO 4 - Fatores de risco associados ao adoecimento por hanseníase em contatos.	69
FIGURA 6 - Árvore de decisão gerada pelo algoritmo J48 aplicado ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.....	118
FIGURA 7 - Árvore de decisão gerada pelo algoritmo J48 aplicado ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.....	122

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Análise da associação dos determinantes sociais com a soropositividade anti PGL-1 nos contatos de casos de hanseníase.....	78
TABELA 2 - Frequência genotípica e Equilíbrio de Hardy-Weinberg na amostra de contatos sadios e infectados.....	79
TABELA 3 - Análise da associação da suscetibilidade genética com a soropositividade anti PGL-1 nos contatos de casos de hanseníase.....	81
TABELA 4 - Análise da associação das características de exposição ao <i>M. leprae</i> com a soropositividade anti PGL-1 nos contatos de casos de hanseníase.....	84
TABELA 5 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo <i>M. leprae</i>	85
TABELA 6 - Análise da associação dos determinantes sociais com o adoecimento por hanseníase em contatos de casos de hanseníase.....	87
TABELA 7 - Frequência genotípica e Equilíbrio de Hardy-Weinberg na amostra de contatos doentes e sadios.....	88
TABELA 8 - Análise da associação da suscetibilidade genética com o adoecimento por hanseníase em contatos de casos de hanseníase.....	90
TABELA 9 - Análise da associação das características de exposição ao <i>M. leprae</i> com o adoecimento de contatos de casos de hanseníase.....	93
TABELA 10 - Análise multivariada dos fatores de risco associados ao adoecimento por hanseníase em contatos.....	94
TABELA 11 - Associação da continuidade do convívio e o adoecimento de contatos, estratificada pelo parentesco consanguíneo com o caso de hanseníase.....	95
TABELA 12 - Determinantes sociais associados à infecção pelo <i>M. leprae</i> e adoecimento por hanseníase em contatos de região endêmica.....	97
TABELA 13 - Frequência genotípica e Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> na amostra de contatos sadios, infectados e doentes.....	98
TABELA 14 - Aspectos da suscetibilidade genética associados à infecção pelo <i>M. leprae</i> e adoecimento por hanseníase em contatos de região endêmica.....	99
TABELA 15 - Características de exposição ao <i>M. leprae</i> associadas à infecção e adoecimento por hanseníase em contatos de regiões endêmicas.....	102
TABELA 16 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo <i>M. leprae</i> e adoecimento de contatos – Modelo com todas as variáveis.....	104

TABELA 17 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo <i>M. leprae</i> e adoecimento de contatos.....	105
TABELA 18 - Variabilidade nos dados explicada pelo FAMD.....	106
TABELA 19 - Coordenadas e contribuições das variáveis em cada eixo.	108
TABELA 20 - Algoritmos de aprendizagem não supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.	114
TABELA 21 - Algoritmos de aprendizagem não supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.	115
TABELA 22 - Algoritmos de aprendizagem supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.....	117
TABELA 23 - Algoritmos de aprendizagem supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.....	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	- antes de Cristo
APC	- Células apresentadoras de antígeno
APS	- Atenção Primária à Saúde
BB	- Borderline-borderline
BCG	- bacilo Calmette-Guérin
BL	- Borderline-lepromatosa
BT	- Borderline-tuberculoide
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
d.C	- depois de Cristo
DeCS	- Descritores em Ciências da Saúde
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
DSS	- Determinantes Sociais da Saúde
EM	- <i>Expectation Maximization</i>
EMTREE	- <i>Embase Subject Headings</i>
ENH	- Eritema Nodoso Hansênico
ESF	- Estratégia Saúde da Família
FAPEMIG	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FN	- Falso negativo
FP	- Falso positivo
GEE	- <i>Generalized Estimating Equations</i>
GWAS	- Estudo de associação genômica ampla
HC	- <i>Hierarchical Clustering</i>
HR	- <i>Hazard ratio</i>
HWE	- Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i>
IA	- Inteligência artificial
IB	- Índice Baciloscópio
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN- γ	- Interferon gama
IgM	- Imunoglobulina M
IL	- Interleucina
K-NN	- <i>K-Nearest Neighbor</i>
LAM	- Lipoarabinomananas
LID-1	- <i>Leprosy Infectious Disease Research Institute Diagnostic-1</i>
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LL	- Lepromatosa
LM	- Lipomananas
LTA	- Gene da linfotoxina- α
LTA ₄	- Leucotrieno A ₄
LTA ₄ H	- Leucotrieno A ₄ hidrolase
LTB ₄	- Leucotrieno B ₄
MB	- Multibacilar
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESH	- <i>Medical Subjects Headings</i>
MHC	- Complexo principal de histocompatibilidade
ML	- <i>Machine-learning</i>

NB	- <i>Naive Bayes</i>
NDOHSA	- Disacarídeo Natural Ligado a Albumina de Soro Humano por meio de um Octyl
NDOLID	- Disacarídeo Natural Octyl - <i>Leprosy Infectious Disease Research Institute Diagnostic-1</i>
NEPHANS	- Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase
NK	- <i>Natural killer</i>
NLR	- Receptor do tipo NOD
NOD	- <i>Nucleotide-binding oligomerization domain containing</i>
NOS	- <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- Odds ratio
PB	- Paucibacilar
PACR	- Gene corre regulatório da parkina
PAMPs	- Padrões moleculares associados a patógenos
PGL-1	- Glicolípídeo-fenólico 1
PARK2	- Gene da parkina
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRR	- Receptor de reconhecimento de padrão
PQT	- Poliquimioterapia
RF	- <i>Random Forest</i>
RH	- <i>Relative hazard</i>
RL	- Regressão Logística
RR	- Risco relativo
RT	- Razão de taxas
RT-PCR	- Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNP	- Polimorfismo de base única
SVM	- <i>Support Vector Machines</i>
TGF- β 1	- Fator de crescimento transformador beta 1
Th	- <i>T helper</i>
TLR	- Receptor do tipo Toll
TN	- Verdadeiro negativo
TNF- α	- Fator de necrose tumoral α
TP	- Verdadeiro positivo
TT	- Tuberculoide
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
X ²	- Qui-quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo geral	20
2.2 Objetivos específicos	20
3 RECORTES TEÓRICOS	22
3.1 A hanseníase na concepção de causalidade do período pré-científico	22
3.2 A descoberta do <i>Mycobacterium leprae</i> : contexto histórico de mudanças paradigmáticas	24
3.3 A era celular e molecular e os avanços na compreensão da patogênese da hanseníase	27
3.4 Evidências da determinação genética da hanseníase	30
3.5 O adoecimento por hanseníase no paradigma da epidemiologia social	33
3.6 O desafio da multicausalidade: lacunas do conhecimento e novas possibilidades no estudo da hanseníase	36
4 METODOLOGIA.....	41
4.1 Fonte dos dados	41
4.1.1 Processamento e análise de amostras biológicas	45
4.2 Definição amostral.....	46
4.3 Variáveis do estudo	49
4.3.1 Processo de seleção de variáveis explicativas.....	52
4.4 Revisão Sistemática.....	53
4.5 Análises dos determinantes da infecção e adoecimento de contatos.....	55
4.6 Construção do modelo de predição	57
4.6.1 Preparação dos dados	57
4.6.2 Algoritmos de aprendizagem não supervisionada.....	58
4.6.3 Algoritmos de aprendizagem supervisionada	60
4.6.4 Aplicação dos algoritmos	62
4.6.5 Avaliação dos modelos de predição	63
4.7 Considerações éticas e financiamento	64
5. RESULTADOS	66
5.1 Modelo teórico do adoecimento por hanseníase em contatos	66
5.1.1 Dimensão 1 - Determinantes sociais	72
5.1.2 Dimensão 2 - Suscetibilidade genética.....	73
5.1.3 Dimensão 3 - Exposição ao <i>Mycobacterium leprae</i>	74

5.2 Determinantes da infecção e adoecimento de contatos de casos de hanseníase residentes na Microrregião de Almenara.....	77
5.2.1 Determinantes da soropositividade anti PGL-1 em contatos de casos de hanseníase	77
5.2.2 Determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos	86
5.2.3 Determinantes da suscetibilidade ou da resistência à infecção pelo <i>M. leprae</i> e adoecimento por hanseníase em contatos	95
5.3 Modelo de predição da hanseníase em contatos.....	105
5.3.1 Análise exploratória dos dados	105
6. DISCUSSÃO	125
6.1 Determinantes da infecção pelo <i>M. leprae</i> em contatos.....	125
6.2 Determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos.....	127
6.3 Determinantes da infecção e adoecimento por hanseníase em contatos	131
6.4 Perspectivas sobre a análise dos determinantes associados ao processo de infecção pelo <i>M. leprae</i> e adoecimento por hanseníase em contatos.....	136
6.5 Predição do adoecimento por hanseníase em contatos de regiões endêmicas.....	139
6.5.1 Aplicabilidade dos modelos de predição do adoecimento por hanseníase em contatos	143
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	149
REFERÊNCIAS	151
APÊNDICES	166
ANEXOS	189

*“O sonho é ver as formas invisíveis
Da distância imprecisa, e, com sensíveis
Movimentos da esp'rança e da vontade,
Buscar na linha fria do horizonte
A árvore, a praia, a flor, a ave, a fonte —
Os beijos merecidos da Verdade.”*

(Trecho do poema II. Horizonte)

Fernando Pessoa

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica cuja transmissão ocorre, preferencialmente, pelo contato prolongado de um indivíduo suscetível com as secreções das vias aéreas de um indivíduo doente (WHO, 2017). No século XIX, a identificação do bacilo *Mycobacterium leprae* como o agente etiológico da hanseníase trouxe um determinismo na causalidade incapaz de explicar outras características da infecção (ALCAÏS; ABEL; CASANOVA, 2009). Estima-se que cerca de 90% dos indivíduos que tiveram contato com o bacilo não desenvolverão a doença (ALTER *et al.*, 2011), ou seja, a exposição ao agente microbiológico é um evento necessário, mas não suficiente para a infecção e o adoecimento (MISCH *et al.*, 2010).

Após a exposição ao *M. leprae*, o indivíduo poderá apresentar resistência ou suscetibilidade à infecção e ao surgimento das manifestações clínicas a depender de seu *background* genético (ALTER *et al.*, 2011). Os genes são essenciais na codificação de produtos funcionais envolvidos nas vias imunológicas; por isso, variantes genéticas podem associar-se a diferenças na resposta imune do hospedeiro ao bacilo por alterar a expressão de proteínas (FRANCHESCHI *et al.*, 2009). Essa variabilidade genética conferida a partir de alterações na sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico) e sua relação com a suscetibilidade à hanseníase têm sido pouco a pouco desvendadas a partir de estudos que buscam identificar possíveis genes candidatos e a influência de variantes genéticas comuns em vias de resposta imunológica, também conhecidas como polimorfismos genéticos (ALCAÏS *et al.*, 2005).

Um estudo realizado nas populações da Índia, Brasil e Vietnã identificou que a baixa produção de linfotoxina- α decorrente de uma variante no gene *LTA* foi associada a um aumento no risco de hanseníase, sobretudo em menores de 15 anos (ALCAÏS *et al.*, 2007). Variantes na região regulatória compartilhada pelo gene da parkina (*PARK2*) e corregulatório da parkina (*PACRG*) também foram associadas a um maior risco de hanseníase nas populações brasileira e vietnamita (MIRA *et al.*, 2004). Outros genes candidatos incluídos em estudos que evidenciaram associação com a suscetibilidade à doença e suas formas clínicas são o *IL10* (interleucina 10) (MALHOTRA *et al.*, 2005; AGGARWAL *et al.*, 2011), *IFNG* (interferon gama) (SILVA *et al.*, 2012) e genes dos receptores de reconhecimento de padrão (PRR) que incluem os genes *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*) e *TLR1* (receptor do tipo Toll 1) (MARQUES *et al.*, 2013; SALES-MARQUES *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, há um reconhecimento crescente de que somente as variantes genéticas não são capazes de explicar a ocorrência das doenças crônicas, incluindo a hanseníase. É mais provável que a interação dos fatores genéticos com os determinantes sociais e as fragilidades no acesso aos serviços de saúde contribuam conjuntamente para a infecção e o adoecimento (MANOLIO; BAILEY-WILSON; COLLINS, 2006). Para além da suscetibilidade genética, fatores de risco associados a aspectos sociodemográficos e econômicos têm sido reportados na literatura, dando à hanseníase a conotação de doença da pobreza (KERR-PONTES *et al.*, 2006). Estudos realizados em países endêmicos, como o Brasil e a Índia, mostraram que casos de hanseníase possuem renda menor e mais instável, maior frequência de analfabetismo e baixa escolaridade, bem como experimentam com maior frequência episódios de escassez de alimentos e redução na variedade das refeições (FEENSTRA *et al.*, 2011; OKTARIA *et al.*, 2018). Além disso, estão expostos a piores condições de moradia com reduzido número de cômodos, a uma maior quantidade de moradores no domicílio e a menor acesso a saneamento básico, tratamento de água e coleta de resíduos sólidos (KERR-PONTES *et al.*, 2006; MURTO *et al.*, 2014).

Diante da multidimensionalidade associada ao risco de adoecer, o controle da hanseníase permanece como desafio em vários lugares do mundo. Em 2018, foram diagnosticados 208.619 casos novos de hanseníase globalmente (WHO, 2019). Como estratégias de controle, o tratamento dos doentes com a poliquimioterapia (PQT) juntamente com as ações de diagnóstico precoce, que incluem a vigilância de contatos, têm contribuído para a diminuição da incidência da doença (BRASIL, 2016). Contudo, essa diminuição tem sido lenta. Apesar de uma diminuição de 1,2% ter sido observada no número de casos novos de hanseníase diagnosticados no mundo em 2018, houve um aumento no número de casos da doença nas Américas, Mediterrâneo oriental e Pacífico ocidental (WHO, 2019).

Entre os países prioritários na agenda global de eliminação da doença, Bangladesh, Brasil, Comores, Moçambique, Nepal, Filipinas e Sri Lanka tiveram um aumento na detecção de casos novos, conforme boletim epidemiológico de 2017 (WHO, 2018). A situação se agrava ainda mais quando, na avaliação da taxa de incapacidades físicas grau 2 entre os novos casos diagnosticados, se observa que nos últimos cinco anos este indicador se manteve quase inalterado e até mesmo teve um aumento em algumas regiões do mundo (OMS, 2016). A partir de projeções nas tendências futuras da hanseníase no Brasil, Índia e Indonésia, estima-se que a meta de eliminação da doença proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) não será alcançada nos *clusters* de hiperendemia. A partir de 2020, naquelas regiões, a eliminação da hanseníase poderá demorar de cinco a dez anos mais para se alcançar este

patamar, ainda assim, desde que seja garantida a continuidade das ações de controle (BLOK; DE VLAS; RICHARDUS, 2015).

Alguns dos desafios para o controle e eliminação da hanseníase em regiões endêmicas incluem a continuidade da transmissão do bacilo na comunidade, com a presença de doentes não detectados e atraso no diagnóstico; a morosidade na identificação e exame dos contatos, que raramente são relatados; o conhecimento limitado a respeito da transmissão, o que reforça a necessidade de mais pesquisas na área (OMS, 2016). A prevenção da hanseníase requer intervenções que tenham como foco os contatos dos pacientes, uma vez que o contato com indivíduos doentes é o principal determinante para a permanência dos níveis de incidência (MOET *et al.*, 2004). Uma pesquisa realizada na Indonésia verificou que contatos domiciliares de pacientes tiveram nove vezes mais risco de adoecerem quando comparados àqueles que não relataram contato (VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999).

Estudos têm evidenciado diferentes dimensões de risco ao adoecimento de contatos de casos de hanseníase, possibilitando a observação dos efeitos de variáveis preditoras, tais como características de contato, características clínicas do caso índice, cicatriz vacinal de BCG (bacilo Calmette-Guérin), escolaridade, sorologia positiva para antígenos do *M. leprae*, reação ao teste da lepromina, entre outros (SALES *et al.*, 2011; ARAUJO *et al.*, 2015). Essas análises, apesar de informativas e com potencial, inclusive, para testes diagnósticos, possuem algumas limitações. Por exemplo, estudos com foco em biomarcadores têm se mostrado incapazes de identificar todos os indivíduos em risco de adoecer, uma vez que nem todas as formas clínicas se correlacionam a achados como presença de DNA bacilar em raspado dérmico, no sangue e vias aéreas ou soropositividade anti-PGL-1 (glicolípido-fenólico-1) (KLATSER *et al.*, 1993; BANERJEE *et al.*, 2010; ARAUJO *et al.*, 2015; GAMA *et al.*, 2018).

A fragmentação das abordagens no estudo dos fatores de risco pode não fornecer uma interpretação clara da suscetibilidade ou proteção à infecção e adoecimento por hanseníase, uma vez que as respostas imunológicas, desencadeadas frente à exposição ao bacilo, serão produtos da interação do *background* genético com o meio em que vive o indivíduo. Ainda assim, faz-se necessária a predição do risco para a pesquisa clínica, prevenção da doença e cuidado ao paciente. Todavia, a condução de estudos dessa natureza exige abordagens e métodos que vão além das abordagens tradicionais, comumente utilizadas nos estudos de associação e de predição.

A fim de garantir maior acurácia na predição, os modelos de regressão tradicionais podem ser aprimorados ou substituídos por uma abordagem mais flexível da relação de

variáveis preditoras com o desfecho, como é o caso dos métodos de aprendizagem de máquina (GOLDSTEIN; NAVAR; CARTER, 2017). Esses métodos computacionais são capazes de modelar com precisão vários fenômenos do processo saúde-doença, incluindo o reconhecimento dos padrões associados ao processo de adoecimento das populações (RAVÌ *et al.*, 2017).

Determinar a suscetibilidade à infecção e ao adoecimento de contatos de casos de hanseníase requer compreendermos as relações complexas entre uma gama de fatores de risco que inclui, numa escala menor e individual, a interação patógeno-hospedeiro e a interação entre hospedeiros e, numa escala macro, as condições ecológicas, sociais, econômicas e demográficas (SIETTOS; RUSSO, 2013). O estudo de modelos multidimensionais de fatores de risco para o processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase poderá ser capaz de identificar os determinantes que se associam à infecção, ao adoecimento ou a ambos os desfechos e diferir as características próprias dos contatos que permanecem sadios em regiões com alta endemicidade. Além disso, o estudo dos determinantes do processo de infecção e adoecimento poderá subsidiar a predição do adoecimento. Desse modo, o presente estudo traz a seguinte questão: quais contribuições a análise integrada dos determinantes sociais e biológicos e das características de exposição ao *M. leprae* traz para a elucidação do processo de infecção e adoecimento por hanseníase e viabilização de um modelo de predição do risco de adoecimento de contatos inseridos em regiões endêmicas?

A hipótese deste estudo é de que a análise integrada dos determinantes sociais e biológicos e das características de exposição ao *M. leprae* é capaz de melhorar o potencial de elucidação do processo de infecção e adoecimento por hanseníase em contatos.

*“Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”*

(Trecho do poema Tabacaria)

Fernando Pessoa

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os determinantes da infecção pelo *M. leprae* e do adoecimento por hanseníase em contatos de casos da doença residentes na Microrregião de Almenara, Minas Gerais, a fim de compor um modelo de predição da hanseníase em contatos inseridos em regiões endêmicas.

2.2 Objetivos específicos

- a) Realizar revisão sistemática sobre os determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos de casos da doença;
- b) Investigar os determinantes associados ao processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento em contatos de casos de hanseníase da Microrregião de Almenara, Minas Gerais;
- c) Construir um modelo de predição da hanseníase em contatos inseridos em regiões endêmicas.

*“Outros haverão de ter
O que houvermos de perder.
Outros poderão achar
O que, no nosso encontrar,
Foi achado, ou não achado,
Segundo o destino dado.
Mas o que a eles não toca
É a Magia que evoca
O Longe e faz dele história.”*

(Trecho do poema VI. Os Colombos)

Fernando Pessoa

Recortes Teóricos

3 RECORTES TEÓRICOS

3.1 A hanseníase na concepção de causalidade do período pré-científico

A história da hanseníase pode ajudar a compreender a doença e também características específicas, como a definição de suas causas e sua epidemiologia. A hanseníase, também conhecida como lepra, é comumente descrita como a doença mais antiga a afetar seres humanos de que se tem conhecimento (TRAUTMAN, 1984). Estudos de genômica sugerem que o parasitismo da hanseníase em seres humanos se iniciou há mais de 100.000 anos (HAN; SILVA, 2014). Escritos antigos da Índia, China e Oriente Médio já sugeriam a existência de uma doença muito semelhante à hanseníase. Na Índia, por exemplo, há escritos datados de 1.400 a.C. (antes de Cristo) com descrições de uma doença, denominada *kushtha*, com sintomatologia similar à da hanseníase. Na China, um escrito datado de 500 a.C. descreve uma doença caracterizada por sinais como perda de sobrancelhas, nódulos, ulcerações e formigamentos que poderiam descrever uma enfermidade como a hanseníase (TRAUTMAN, 1984).

Resquícios cadavéricos descobertos em uma tumba próxima à antiga cidade de Jerusalém, datados de cerca de 1 a 50 d.C. (depois de Cristo), revelaram a primeira pessoa que comprovadamente tinha hanseníase (BHAT; PRAKASH, 2012). Como uma doença que já afetava os seres humanos na Antiguidade, é interessante retomar a teoria de causalidade das doenças naquele período. As ideias primitivas atribuíam a transmissão e as causas das doenças ao pensamento mágico e religioso, geralmente associados à feitiçaria, demônios, punições divinas, cometas, terremotos, entre outras teorias. Essas concepções eram comuns nas tribos primitivas, nas práticas sacerdotais de culturas antigas da Mesopotâmia, Pérsia e Egito Antigo (KARAMANOU *et al.*, 2012). Na *Bíblia* (2013), é possível perceber a noção antiga de causalidade nos registros contidos nos capítulos 13 e 14 do livro de Levítico:

Quando, no homem, houver praga de lepra, será levado ao sacerdote. E o sacerdote o examinará, e eis que, se há inchação branca na pele, a qual tornou o pelo branco, e *houver alguma* vivificação da carne viva na inchação, lepra envelhecida é na pele da sua carne; portanto, o sacerdote o declarará imundo; não o encerrará, porque imundo é (Levítico 13:9-11).

Estudiosos acreditam que, apesar de a descrição da doença nos relatos bíblicos originais não apresentar semelhanças com as manifestações conhecidas da hanseníase, a tradução errônea da palavra hebraica *tsaraath* para a palavra grega lepra por acadêmicos de

Alexandria no terceiro século a.C. motivou a confusão e perpetuação do estigma associado à hanseníase (TRAUTMAN, 1984; BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008). A conexão da condição com o termo bíblico influenciou a crença de impureza e castigo divino imposto aos indivíduos afetados, motivando atitudes preconceituosas e estigmatizantes pela sociedade ocidental (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008).

Cerca de 400 anos a.C., a concepção tradicional do processo saúde-doença, fonte de inspiração da ciência médica ocidental, passou por uma transformação ao adotar a tradição hipocrática originada na Grécia Antiga. O médico grego Hipócrates acompanhou o racionalismo e naturalismo dos filósofos da época, adotando a observação objetiva e o raciocínio dedutivo para defender que a causalidade das doenças obedecia às leis naturais. Essa nova concepção marcou a ruptura da medicina para com as influências mágico-religiosas do processo de adoecimento (ALBUQUERQUE; OLIVEIRA, 2002).

Hipócrates relacionou sintomas e doenças, como a malária e a diarreia, a condições geográficas e meteorológicas, mudanças sazonais, águas estagnadas e ambientes pantanosos. Posteriormente, esses conceitos se consolidaram na Teoria dos Miasmas. Nesta teoria, o ar torna-se contaminado pelos “miasmas”, ou seja, vapores venenosos produzidos por matéria orgânica em putrefação. O indivíduo se infectava quando os miasmas invadiam o corpo, perturbando suas funções vitais (KARAMANOU *et al.*, 2012). A saúde e o bem-estar das pessoas eram resultantes do equilíbrio nos humores do corpo, representados pelo sangue, a bÍlis amarela no fígado, a bÍlis negra no baço e a fleuma no cérebro. Tanto o ambiente quanto o estilo de vida influenciavam o processo saúde-doença. A doença era fruto de um desequilíbrio nos humores por forças externas, incluindo os elementos fogo, ar, terra e água (ALBUQUERQUE; OLIVEIRA, 2002).

Durante o período medieval, entre os séculos X e XIV, a lepra era prevalente na Europa (TRAUTMAN, 1984). A doença se espalhou para o continente europeu por meio do contato de soldados persas e romanos com populações de outros continentes durante as expedições destinadas a conquistas territoriais (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008). Com o surgimento das universidades europeias no século XII, o conhecimento médico sobre a doença passou a ser sistematizado e baseado em observações empíricas. Houve avanço na caracterização das lesões, com a descrição das placas de insensibilidade na pele no século XIII e definição de sintomas que denotavam o caráter polimorfo da lepra. Apesar dos avanços no conhecimento das manifestações da hanseníase, não houve, necessariamente, aprofundamento sobre a causa da doença. O conhecimento médico hipocrático não tinha hegemonia sobre a determinação das causas ou definições de soluções, uma vez que ainda

incorporava as influências religiosas (PINTO, 1995). Nesse período, as noções de contágio não se referiam a algo conhecido, como um agente microbiológico capaz de produzir a doença, mas incorporavam duas concepções coexistentes da doença: uma concepção ontológica que compreendia a doença como um ser com existência própria que vem do exterior e entra no homem, na qual se incluía a associação da doença com forças espirituais, e uma concepção dinâmica, presente nas teorias hipocráticas, na qual a doença é resultado da perturbação do equilíbrio dos humores do corpo. O conceito de contágio estava vinculado, sobretudo, à ideia de contato físico e assim permaneceu até o século XV (CZERESNIA, 1997).

Para os médicos da época, a lepra era contagiosa, segundo a noção de contágio corrente, que associava a doença ao contato físico com indivíduos doentes. Além disso, a doença era hereditária e relacionada a práticas sexuais consideradas impuras. Nesse período, houve pouco avanço na terapêutica, mantendo-se a antiga prática de segregação dos indivíduos afetados, principalmente, em leprosários (PINTO, 1995). No Brasil, registros indicam que os primeiros casos de hanseníase ocorreram em 1600, na cidade do Rio de Janeiro. Dois séculos depois, foi elaborada a primeira regulamentação de combate à doença pelo Governo Colonial, por ordem de Dom João V. Essa regulamentação incluía a prestação de precária assistência aos doentes e a construção de leprosários (QUEIROZ; PUNTEL, 1997).

Ainda no século XVI, o poeta, físico e matemático Girolamo Fracastoro, ao observar as epidemias de sífilis, tifo e gonorreia na Itália, introduziu uma nova concepção de contágio em sua própria teoria da doença (KARAMANOU *et al.*, 2012). A teoria do contágio de Fracastoro diferiu das concepções vigentes por trazer a ideia de princípio ou causa para as doenças. Nela, a doença era uma entidade e o contágio compreendido como uma semente que se propagava por meio de partículas imperceptíveis que se difundiam pelo ar, originadas no corpo ou ambiente externo, e que causavam putrefação. É interessante destacar que as noções de contágio introduzidas por Fracastoro não trouxeram possibilidades de elaboração de terapêuticas capazes de superar as práticas medievais. Nesse período histórico, a teoria do contágio mantinha-se impregnada na magia. O paradigma do contagionismo somente ganha força explicativa e passa a orientar as práticas assistenciais de saúde a partir do século XVII, após a introdução da racionalidade científica (CZERESNIA, 1997).

3.2 A descoberta do *Mycobacterium leprae*: contexto histórico de mudanças paradigmáticas

A Revolução Industrial, ocorrida em meados do século XVIII, trouxe consigo mudanças sociais e no sistema de produção que motivou a migração e aglomeração de pessoas nos grandes centros urbanos. As condições insalubres de trabalho e moradia facilitaram a propagação de microrganismos que resultaram em grandes epidemias, tendo como um dos exemplos a tuberculose (ALBUQUERQUE; OLIVEIRA, 2002).

A partir da necessidade de se estudar o panorama das condições insalubres de vida, surge a epidemiologia no século XIX (BARRETO, 1990). Nesse período, a epidemiologia buscou entender os fenômenos por meio da estratificação das populações humanas de acordo com algumas características compartilhadas, bem como realizar análises comparativas dos subgrupos de modo a compreender o risco associado a determinadas exposições (RILEY; BLANTON, 2018). Esse campo da ciência teve sua primeira evolução com a descoberta do agente etiológico (BARRETO, 1990).

A Teoria Microbiológica estabeleceu que cada doença infecciosa tinha origem em um organismo patogênico específico, fornecendo as bases conceituais necessárias para combater as epidemias da época (ALBUQUERQUE; OLIVEIRA, 2002). Baseado neste novo paradigma, em 1874, Gerhard Henrik Armauer Hansen descobriu o bacilo *Mycobacterium leprae* por meio da investigação microscópica de tecidos provenientes de nódulos, dando início à definição da hanseníase como doença infecciosa de etiologia bacteriana (HANSEN, 1875 *apud* ALTER *et al.*, 2011).

A ideia de unicausalidade passou a ser atribuída às doenças infecciosas, em que a exposição ao agente etiológico era pré-requisito e também determinante do adoecimento. Esse conceito foi compreendido como determinismo biológico (ALCAÏS; ABEL; CASANOVA, 2009). No Brasil do século XIX, iniciou-se o processo de saneamento das grandes cidades, portos e controle de doenças endêmicas e infecciosas. Emílio Ribas e Oswaldo Cruz, ambos médicos sanitaristas, foram os primeiros a introduzir no Brasil a teoria bacteriológica como meio de superar a perspectiva não científica trazida pela teoria miasmática. Entre os objetivos das ações de saúde conduzidas na época estavam a descoberta e o isolamento de doentes contagiantes, o saneamento, a destruição de vetores biológicos e proteção dos sadios (QUEIROZ; PUNTEL, 1997).

Com a definição do agente causador da hanseníase, os cientistas buscavam agora explicar como se dava o contágio e faziam tentativas de tratamento dos doentes. Logo, a hanseníase passou a ser considerada uma ameaça social e, para a higienização da sociedade, iniciou-se o confinamento compulsório dos doentes em leprosários. Em 1920 foi criado o Departamento Nacional de Saúde Pública pelo biólogo e médico sanitarista Carlos Chagas e,

logo depois, instituída a Inspetoria de Profilaxia da Lepra e Doenças Venéreas. Essa nova política implementou a notificação compulsória; a fundação de asilos-colônias para confinamento dos doentes pobres; o isolamento domiciliar para doentes com recursos financeiros; a vigilância sanitária dos comunicantes e suspeitos; a pronta realocação de recém-nascidos e filhos de pessoas afetadas para locais livres de contágio; a proibição dos doentes de exercerem profissões ou frequentarem espaços públicos onde haveria contato direto com pessoas, entre outras medidas excludentes (QUEIROZ; PUNTEL, 1997).

No período após a Segunda Guerra Mundial, novos avanços foram feitos em diferentes áreas da pesquisa epidemiológica. Os estudos passaram a seguir um padrão de ética médica que respeitasse os direitos do cidadão; além disso, os métodos e desenhos observacionais e experimentais amadureceram e se consolidaram, bem como houve um aumento das possibilidades de análises estatísticas (BARRETO, 1990). No contexto da hanseníase, até a década de 1940, o único tratamento disponível era o uso do óleo de *chaulmoogra*, extraído das sementes da espécie *Hydnocarpus wightiana*, com eficácia limitada. A descoberta dos benefícios da sulfona no tratamento da doença, realizado pelo Dr. Guy Faget em Carville, Louisiana, marcou o início da era moderna de tratamento e esperança aos doentes, rendendo à descoberta o título de “milagre de Carville” (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008). Ao final da década, iniciou-se o uso da dapsona, amplamente empregada como monoterapia para a hanseníase até o surgimento da resistência medicamentosa em 1970 (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008).

Na década de 1960, aconteceram mudanças importantes no controle da hanseníase no Brasil. A chegada da sulfona ocorreu após a segunda metade do século e alterou a abordagem original das ações de controle. Com a criação da Campanha Nacional do Controle de Lepra, a erradicação da doença combinava as perspectivas de saúde pública e da clínica. A internação dos doentes passou a ser realizada nos hospitais especializados inseridos nas colônias. Este novo sistema misto de hospital e moradias não era de confinamento nem de reclusão absoluta. Entretanto, mesmo após a cura clínica e parasitológica, os indivíduos afetados pela hanseníase não conseguiam se reinserir na sociedade e continuavam a residir nas colônias, sendo estigmatizados como doentes para toda a vida (QUEIROZ; PUNTEL, 1997). Com o término da Campanha Nacional do Controle de Lepra em 1964, o nível federal transferiu a responsabilidade das ações de controle da hanseníase para os estados (EIDT, 2004).

Nesse período, o amplo espectro de respostas clínicas à infecção pelo *M. leprae* era justificado como decorrente de variações na resposta imune celular dos indivíduos doentes (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008). Até então, a classificação vigente mais aceita era a

adotada pelo Congresso de Madri em 1953, ainda hoje conhecida como classificação de Madri (RIDLEY; JOPLING, 1966). Baseados no conceito de espectro imunopatológico proposto pelo Dr. Olaf Skinsnes, da Escola de Medicina da Universidade do Havaí, Dennis Ridley e William Jopling desenvolveram uma nova classificação espectral das formas clínicas da hanseníase que unificava a classificação clínica, histopatológica e imunológica associada à diversidade de apresentações da doença (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008).

A classificação de Ridley e Jopling, descrita no trabalho publicado em 1966, propunha maior flexibilidade ao permitir diagnosticar a hanseníase num espectro contínuo entre os grupos polares. As formas clínicas variavam do polo tuberculoide (TT), apresentação mais branda da doença na qual os doentes tinham uma resposta imunológica bem desenvolvida, para as formas intermediárias, *borderline*-tuberculoide (BT), *borderline-borderline* (BB) e *borderline*-lepromatosa (BL), até a forma polar lepromatosa (LL), que apresentava as manifestações clínicas mais graves e evidentes (RIDLEY; JOPLING, 1966).

A descoberta da possibilidade de cultivo do *M. leprae* nas patas de ratos, realizada pelo Dr. Charles Shepard, e a descoberta de que a espécie *Dasyproctus novemcinctus*, popularmente conhecida como tatu-de-nove-bandas ou tatu-galinha, tinha papel ativo na cadeia de transmissão, feita pelos Drs. Eleanor Storrs e Waldemar Kirchheimer, aceleraram os esforços de pesquisa na compreensão da patogênese e na descoberta de novos tratamentos para a hanseníase (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008). Nesse período, os avanços tecnológicos ocorridos nos laboratórios traziam novas possibilidades de estudo e impulsionavam a pesquisa na área da epidemiologia molecular, que, utilizando as ferramentas da microbiologia, gerava dados possíveis de serem analisados com técnicas observacionais e experimentais (RILEY; BLANTON, 2018).

3.3 A era celular e molecular e os avanços na compreensão da patogênese da hanseníase

A publicação da teoria microbiana da doença de Pasteur no início do século XIX não foi capaz de explicar todos os aspectos do adoecimento: a variabilidade clínica entre os indivíduos de uma mesma população exposta permanecia como uma questão difícil de ser respondida. Uma série de descobertas marcou o início da era celular e molecular da pesquisa científica (ALCAÏS; ABEL; CASANOVA, 2009). Essa nova era abriu caminhos que possibilitaram uma melhor compreensão da patogênese da hanseníase.

A caracterização do *M. leprae* mostrou que o bacilo é um bastonete intracelular obrigatório que infecta o sistema fagocítico-mononuclear (GOULART; PENNA; CUNHA,

2002), células de Schwann e também algumas células do epitélio subestratificado, glândulas secretórias e dutos (PINHEIRO *et al.*, 2018). Estudos de genômica mostraram que o *M. leprae* é essencialmente um parasita dos seres humanos que veio a infectar animais, especialmente tatus, por meio da transmissão acidental ocorrida nas primeiras expedições às Américas (HAN; SILVA, 2014). Após milênios de parasitismo nos seres humanos, o *M. leprae* passou por uma evolução redutiva na qual aproximadamente 40% dos seus genes se tornaram inativados e menos de 50% permaneceram com capacidade codante. Esse aparato mínimo de genes foi suficiente para sua sobrevivência *in vivo* e ação patogênica (BHAT; PRAKASH, 2012; HAN; SILVA, 2014).

A via de transmissão da hanseníase mais descrita e provável é pelas secreções das vias aéreas. As evidências apontam para uma frequência elevada de casos de hanseníase que apresentam bacilos em suas secreções nasais (BHAT; PRAKASH, 2012; ARAUJO *et al.*, 2016) e para a descoberta de que o *M. leprae* se liga às células do epitélio nasal e células alveolares por meio de adesinas presentes em sua superfície, sendo estas células capazes de garantir a sobrevivência do bacilo (PINHEIRO *et al.*, 2018). Após a exposição, o reconhecimento do patógeno pela imunidade inata é mediado por receptores de reconhecimento de padrões (PRR), expressos nas membranas de macrófagos, células dendríticas e outros tipos celulares capazes de detectar padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) (IWAZAKI; MEDZHITOV, 2010).

Os receptores do tipo Toll (TLR) formam a primeira classe de PRRs a ser identificada e têm como função a ativação de vias sinalizatórias da resposta imune inata pela produção de citocinas inflamatórias (KAWASAKI; KAWAI, 2014). O TLR1 é um receptor de superfície celular expresso em células dendríticas, macrófagos e monócitos bem como em linfócitos, células epiteliais e endoteliais, fibroblastos e células de Schwann. O TLR1 forma um heterodímero com o TLR2 capaz de reconhecer, por meio do domínio extracelular, uma ampla variedade de PAMP, incluindo glicolipídeos, glicoproteínas, lipopeptídeos, ácidos lipoteicoicos e componentes da parede celular (HART; TAPPING, 2012). Na ausência ou redução da sinalização por TLR, o receptor citosólico *NOD2* (Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing 2), um PRR da família dos receptores do tipo NOD (NLR), atua como uma segunda linha de vigilância à invasão de patógenos intracelulares, identificando produtos bacterianos presentes no citosol (CARUSO *et al.*, 2014).

Os PAMP do *M. leprae* reconhecidos pelas células da imunidade inata incluem peptideoglicanos da parede celular, glicolipídeo fenólico 1 (PGL-1), lipoarabinomananas (LAM) e lipomananas (LM) presentes na cápsula externa (BRITTON, 1993). O

reconhecimento dos PAMP pelos PRR precipita o recrutamento de proteínas adaptadoras que iniciam a via de transdução de sinal e indução da expressão de genes de citocinas e quimiocinas (KAWASAKI; KAWAI, 2014). Após sua detecção, o bacilo é endocitado e fagocitado pelas células apresentadoras de antígeno (APC), que processam e geram fragmentos de peptídeos a serem apresentados na superfície em associação com o complexo principal de histocompatibilidade de classe 2 (MHC) (BRITTON, 1993; IWASAKI; MEDZHITOV, 2010). A apresentação do antígeno e ligação do receptor de célula T ao complexo peptídeo/MHC de classe 2 resulta na ativação e proliferação de células T e produção de interleucina 2 (IL-2) que estimula a expansão das células T CD8⁺ e células *natural killer* (NK).

Após a exposição ao *M. leprae*, a maioria dos indivíduos desenvolverá respostas imunológicas capazes de conter a infecção e a evolução para o adoecimento. Entre os que desenvolvem a doença, a exposição ao bacilo desencadeia diferentes padrões de respostas imunológicas que resultarão em um amplo espectro de manifestações clínicas. Naqueles que inicialmente manifestam a forma indeterminada da hanseníase, a resposta imunológica não é diferenciada o suficiente para permitir a classificação; entretanto, nas formas polares da doença, estudos identificaram padrões de resposta que permitem compreender a variedade de desfechos (BRITTON, 1993).

Na hanseníase tuberculoide (TT) predomina a resposta imune celular com um perfil Th1 capaz de limitar a doença. As lesões de pele são poucas e caracterizadas por infiltrados inflamatórios contendo granulomas bem formados com macrófagos diferenciados, células gigantes epiteloideas e uma predominância de células T CD4⁺ no sítio da lesão. Os bacilos dentro dos granulomas, localizados na derme ou nervos periféricos, são poucos ou ausentes (BRITTON, 1993; BHAT; PRAKASH, 2012). As células T produzem moléculas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina 2 (IL-2) e o interferon gama (IFN- γ), citocinas abundantes nas lesões TT que aumentam a imunidade mediada por células e contribuem para o estado de imunidade resistente nesses indivíduos. A IL-2 induz a expansão clonal de células T e aumenta a produção de IFN- γ , que, por sua vez, induz a ativação de macrófagos e aumenta a produção de reativos intermediários do oxigênio e nitrogênio que eliminam ou restringem a proliferação dos bacilos (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002).

Outras citocinas produzidas na resposta mediada por células incluem: o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que promove a ativação de macrófagos e potencializa os efeitos do IFN- γ ; a IL-12, que estimula a liberação de IFN- γ pelas células NK; a IL-15, que estimula o crescimento de células T; e a IL-18, que é fator indutor de IFN- γ e IL-12 (GOULART;

PENNA; CUNHA, 2002). Nas formas BT e TT, são frequentes as células T Th17, que produzem as citocinas IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 capazes de potencializar a produção de IFN- γ , inibir a produção de IL-10 e promover inflamação tecidual, recrutamento de neutrófilos, ativação de macrófagos e aumento de células T efetoras Th1 (FONSECA *et al.*, 2017).

Em contraste, na hanseníase lepromatosa (LL) ocorre uma ausência de células T reativas e acúmulo de macrófagos não ativados e carregados de *M. leprae* e seus produtos lipídicos. Essas células possuem aspecto espumoso e são denominadas células de Virchow, características das lesões LL. Há uma predominância de respostas Th2 e altos títulos de anticorpos contra o *M. leprae* que resultam numa grande quantidade de lesões de pele pela proliferação descontrolada de bacilos (BRITTON, 1993; BHAT; PRAKASH, 2012). Como resultado do acúmulo de PGL-1 e LAM, glicolípídeos e carboidratos do *M. leprae*, a divisão celular fica inibida e diminui a proliferação de células T (BRITTON, 1993). As citocinas liberadas pelos macrófagos incluem o fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1), a IL-4 e a IL-10 que desativam os próprios macrófagos ao contraporem os efeitos das citocinas TNF- α , IFN- γ e IL-12. O TGF- β também é liberado pelas células T regulatórias que têm como efeito a supressão da função das células T efetoras (FONSECA *et al.*, 2017).

A liberação de IL-4 estimula a produção de IgE, e ambas – IL-4 e IL-10 – estimulam as células B a produzirem anticorpos IgM (imunoglobulina) específicos anti-PGL-1 (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002). A forte resposta humoral e a liberação de citocinas anti-inflamatórias têm um efeito imunorregulatório negativo sobre a imunidade mediada por células, levando ao aumento da proliferação bacteriana (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002).

Com o passar dos anos, houve grandes avanços na caracterização das respostas imunológicas frente à infecção e adoecimento. Contudo, ainda são incertos os fatores que determinam a razão pela qual a maioria dos indivíduos expostos evolui para a cura espontânea enquanto outros desenvolvem a doença. E ainda não se sabe quais são os fatores que definem a tendência das respostas imunológicas para o padrão Th1 nas formas tuberculoides ou para o padrão Th2 nas formas virchowianas. Apesar disso, sabe-se que a variabilidade de respostas imunológicas frente à exposição ao *M. leprae* depende do *background* genético do hospedeiro.

3.4 Evidências da determinação genética da hanseníase

As primeiras evidências da teoria genética das doenças infecciosas partiram das observações de que tanto as infecções raras como as comuns tinham um padrão de agregação étnica e familiar (ALCAÏS; ABEL; CASANOVA, 2009). Desde a Antiguidade, era notório que a hanseníase comumente afetava indivíduos de uma mesma família. No século XIX, o debate da origem hereditária *versus* ambiental do adoecimento foi definido em favor da origem ambiental: em função da descoberta do *M. leprae*, os aspectos genéticos da doença foram temporariamente deixados de lado. No entanto, na era moderna, ficava claro que a exposição ao bacilo era um evento necessário, mas não definitivo para a infecção e o adoecimento, trazendo a ideia de que características genéticas do hospedeiro estavam envolvidas na patogênese (MISCH *et al.*, 2010). Esses questionamentos resultaram no enfraquecimento da etiologia puramente infecciosa da hanseníase e início de estudos epidemiológicos que buscaram desvendar o papel da suscetibilidade genética do hospedeiro em vários países, incluindo o Brasil (QUEIROZ; PUNTEL, 1997).

Na hanseníase, as primeiras evidências do componente genético de suscetibilidade vieram de dois estudos comparando gêmeos monozigóticos e dizigóticos, nos quais se observou que a concordância para a doença e para as formas clínicas era maior entre os gêmeos monozigóticos, chegando a mais de 80% (ALTER *et al.*, 2011). Posteriormente, novas fontes de evidências incluíram análises de segregação; estudos de ligação baseado em famílias e de associação; estudos de genes candidatos e, finalmente, estudos de associação genômica ampla (GWAS) (MISCH *et al.*, 2010).

Baseados nos resultados de análises de segregação complexa, estudos de ligação e de associação, a suscetibilidade genética à hanseníase foi compreendida como poligênica e resultado de um amplo número de genes com variantes de menor e maior efeito. Com base nisso, foi proposto um modelo que compreende a suscetibilidade genética à hanseníase em dois estágios principais (SCHURR *et al.*, 2006; ALTER *et al.*, 2011). Os genes do estágio 1 estão relacionados à suscetibilidade à hanseníase *per se*, termo que define indivíduos expostos que evoluem à infecção, sem, contudo, apresentarem manifestações clínicas. No estágio 2 estão os genes que conferem risco para a manifestação de sintomas característicos das formas clínicas. Apenas 5 a 10% dos indivíduos expostos e infectados irão desenvolver a doença clínica, sendo os genes do estágio 2 determinantes das respostas imunológicas elicítadas pelo organismo do hospedeiro (SCHURR *et al.*, 2006; ALTER *et al.*, 2011).

Dois genes principais de suscetibilidade à hanseníase *per se* e às formas clínicas foram identificados, sendo eles o gene da parkina 2 (*PARK2*) (MIRA *et al.*, 2004; SCHURR *et al.*, 2006) e os genes relacionados ao MHC de classe I e II (MIRA, 2006; MISCH *et al.*, 2010).

Dentre outros genes candidatos a comporem o modelo de suscetibilidade genética à hanseníase, alguns dos estudados são os genes *TLR1*, *NOD2*, *LTA4H*, *IFNG* e *IL10*. Entre genes relacionados a receptores que reconhecem antígenos do *M. leprae*, destacam-se o *TLR1* e *NOD2*. O gene *TLR1* está localizado no braço curto do cromossomo 4, região 1, banda 4 (OMIM, 2018). Estudos de associação verificaram que a variante *rs5743618* no gene *TLR1* foi associada à proteção ao adoecimento na Turquia (JOHNSON *et al.*, 2007) e na Índia (SCHURING *et al.*, 2009). Em contraste, o polimorfismo *rs4833095* foi associado ao risco de hanseníase na Índia (SCHURING *et al.*, 2009) e no Brasil (MARQUES *et al.*, 2013).

O gene *NOD2* codifica o receptor de mesmo nome e está localizado no braço longo do cromossomo 16, região 1, banda 2, sub-banda 1 (OMIM, 2018). As variantes genéticas *rs751271* e *rs8057341* no gene *NOD2* foram associadas à proteção ao adoecimento por hanseníase (SALES-MARQUES *et al.*, 2014; LETURIONDO *et al.*, 2020). Novas possibilidades de estudo incluem o polimorfismo *rs2066843*, que ainda não foi estudado na hanseníase, mas é um gene candidato relevante por já ter sido associado a doenças inflamatórias como a Doença de Crohn (CARUSO *et al.*, 2014).

Outros candidatos importantes são os genes de citocinas, quimiocinas e moléculas inflamatórias produzidas nas respostas imunes. O *LTA4H* é um gene localizado no braço longo do cromossomo 12, região 2, banda 2 que codifica a enzima Leucotrieno A₄ hidrolase (LTA4H). A enzima está presente em neutrófilos, monócitos e linfócitos e atua na conversão do leucotrieno A₄ (LTA₄) em leucotrieno B₄ (LTB₄), indutor da expressão de TNF (HAEGGSTRÖM, 2000). Sua deficiência resulta na redução da proteção mediada pelo TNF nas fases iniciais da infecção por micobactérias, afetando a via de resistência imunológica. A análise de polimorfismos genéticos no gene *LTA4H* mostrou que os polimorfismos *rs1978331* e *rs2660898* estiveram associados à proteção para hanseníase multibacilar (MB) sem Eritema Nodoso Hansênico (ENH) em pacientes do Nepal (TOBIN *et al.*, 2010). Contudo, estudo posterior realizado no Brasil não identificou associação com a hanseníase (AMARAL, 2012).

Entre as citocinas produzidas na resposta imune celular ao *M. leprae*, o IFN- γ se distingue por se ligar em receptor diferente e ser codificado por um *locus* cromossômico distinto dos interferons de classe I (SCHRODER *et al.*, 2004). É uma citocina codificada pelo gene *IFNG* que está localizado no braço longo do cromossomo 12, região 1, banda 5 (BUREAU *et al.*, 1995). O polimorfismo *rs3138557* foi associado ao risco para o desenvolvimento de formas multibacilares de hanseníase na China (WANG *et al.*, 2012), enquanto o *SNPrs2430561* conferiu proteção ao adoecimento na população brasileira (CARDOSO *et al.*, 2010). Das citocinas produzidas na resposta imune humoral frente ao *M.*

leprae, a IL-10 pertence à família de citocinas de classe II que, de modo geral, têm como alvo os leucócitos e atuam na supressão de respostas inflamatórias (OUYANG *et al.*, 2011). A IL-10 é codificada pelo gene *IL10*, localizado no braço longo do cromossomo 1, região 3, banda 2, sub-banda 1 (OMIM, 2018). Vários polimorfismos nesse gene já foram identificados e associados à hanseníase; dentre eles, o *rs1800871*, que conferiu risco ao adoecimento em estudos no Brasil, Colômbia e Índia (PEREIRA *et al.*, 2009; CARDONA-CASTRO *et al.*, 2012; TARIQUE *et al.*, 2015).

3.5 O adoecimento por hanseníase no paradigma da epidemiologia social

Com o início do novo século, iniciaram-se os questionamentos sobre o conceito unicausal das doenças infecciosas. As novas possibilidades de estudo trazidas pela biologia molecular resultaram num retorno ao laboratório e predomínio dos mecanismos biológicos sobre a compreensão do processo saúde-doença em detrimento dos aspectos socioculturais (BARRETO, 1990). A crescente insatisfação com o paradigma biomédico e da abordagem positivista e biologicista do modelo de história natural da doença fez nascer a corrente da medicina social na França a partir da observação das relações entre o adoecimento e as condições sociais (ROCHA; DAVI, 2015).

Na década de 1970, enquanto nos países desenvolvidos surgia a epidemiologia clínica, nos países subdesenvolvidos, a epidemiologia social ressurgiu como expressão do interesse na determinação social das doenças diante de um cenário político e ideológico de repressão (BARRETO, 1990). A trajetória do pensamento social brasileiro associava a crítica ao modelo biomédico à nova perspectiva biopsicossocial do indivíduo e compreendeu os fenômenos saúde e doença como fundamentados na perspectiva social e científica de abordagem marxista (ROCHA; DAVI, 2015). Em sua obra *Saúde e sociedade*, publicada em 1979, Maria Cecília Donnangelo refere-se a como a organização da sociedade a partir das necessidades do capitalismo reproduz a força de trabalho e controla as tensões e antagonismos sociais no sentido da acumulação de capital, produzindo complexas relações sociais que são percebidas no processo de produção da saúde e da doença (GARBOIS; SODRÉ; DALBELLO-ARAÚJO, 2017).

Para Jaime Breilh (1997), a epidemiologia tem seu papel na humanização da vida e deve assumir seu lugar junto ao povo, constituindo-se como fonte de apoio e arma para o planejamento estratégico de projetos de defesa e avanços coletivos. Mas, apesar de as correntes da epidemiologia compartilharem o objetivo comum de protegerem a saúde, na

prática essas correntes estão mutuamente desvinculadas em campos paralelos e conflitantes. Breilh então propõe uma epidemiologia crítica que se fundamenta na compreensão dialética do processo de determinação e que se afasta da interpretação linear. Essa lógica dialética busca compreender o papel dos polos individual e coletivo da determinação num processo de geração de mudança que vai do nível micro ou individual até o macro ou social e mais complexo (BREILH, 2013). Nessa compreensão dialética,

[...] é preciso que as partes reconheçam a existência da vida social e da saúde como realidade objetiva, a irredutibilidade dos processos sociais – dentre os quais, uma das formas particulares são os processos epidemiológicos – as esferas mais simples da realidade (o biológico e o individual) e o caráter multidimensional e complexo da realidade. É neste contexto multifacetado que se desenvolvem, em inter-relação essencial e dialética, os processos do âmbito coletivo e individual, assim como os sociais e biológicos, não por vínculos causais lineares e mecânicos, mas sob a forma de movimentos hierarquizados que obedecem a diferentes determinações (o automovimento contraditório, a causação, a ação recíproca de sistemas de retroalimentação, a determinação probabilista e a determinação caótica) (BREILH, 1997, p. 33).

Baseado no conceito de determinação social, mais especificamente na necessidade de apropriação daquilo que a humanidade produziu, surge o conceito de determinantes sociais de saúde. Os determinantes sociais de saúde são compreendidos como os produtos humanos necessários para nos objetivarmos e incluem: alimentação, moradia, educação, meio ambiente, transporte, serviços de saúde, hábitos de vida, entre outros. A apropriação desses produtos é definida pela formação social que os produz, e seu acesso difere entre os grupos a depender de como se organiza a vida em sociedade. As deficiências no acesso àqueles produtos humanos são, portanto, determinantes das condições de saúde (ALBUQUERQUE; SILVA, 2014).

Na América Latina, o conceito de determinação social do processo saúde-doença teve notória importância na formação da epidemiologia social e do movimento sanitário brasileiro (ROCHA; DAVI, 2015). Nessa perspectiva, surge no país uma nova concepção de medicina preventiva e comunitária, importada da *John Hopkins University*, que tem na figura do sanitário moderno a associação da racionalidade científica com a racionalidade gerencial. No contexto da ditadura militar brasileira e de reconstrução do Ministério da Saúde, as ações de controle da hanseníase foram ampliadas para atender também aos não doentes e incluíram o acompanhamento de comunicantes, a aplicação de BCG, a detecção de casos novos, o tratamento ambulatorial e o manejo das incapacidades físicas (QUEIROZ; PUNTEL, 1997; EIDT, 2004).

Com as mudanças na concepção de saúde propostas pela OMS, os Determinantes Sociais da Saúde (DSS) passam também a ser destaque na Conferência de Alma-Ata sobre cuidados primários de saúde em 1978 e no debate sobre as Metas do Milênio na década de 1990. Essa conjuntura de debates culmina com a criação da Comissão sobre DSS da OMS em 2005, a qual teve por finalidade provocar a conscientização, em âmbito internacional, sobre a importância dos determinantes sociais e sobre a necessidade de combate às iniquidades de saúde como meio de promover a saúde de indivíduos e populações. No Brasil, é criada em 13 de março de 2006 a Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde por meio de Decreto Presidencial (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007; ROCHA; DAVI, 2015).

A partir de 2010, surge um novo marco conceitual dos DSS que foi, inclusive, inserido nas discussões da Conferência Mundial sobre os Determinantes Sociais da Saúde em 2011. Nesse novo marco, os determinantes estruturais, compreendidos como os mecanismos sociais, econômicos e políticos, operam por meio de um conjunto de determinantes intermediários, entendidos como um conjunto de circunstâncias materiais, condições de trabalho, acesso ao sistema de saúde, fatores comportamentais, biológicos e psicossociais, para influenciar os desfechos na saúde (GARBOIS; SODRÉ; DALBELLO-ARAUJO, 2017).

Para a hanseníase, as evidências dos determinantes sociais foram apontadas por vários estudos em diferentes regiões do mundo que mostraram que indivíduos doentes geralmente estão expostos a condições socioeconômicas e demográficas mais desfavoráveis, com maior desigualdade social, instabilidade financeira, insegurança alimentar, deficiência de micronutrientes, menor nível de escolaridade, más condições de moradia, dificuldade no acesso aos serviços de saúde, à água tratada e coleta de resíduos sólidos (PESCARINI *et al.*, 2018; OKTARIA *et al.*, 2018; LEANO *et al.*, 2019). Ademais, entre os países com as mais altas cargas de hanseníase no mundo, observa-se que todos apresentam uma parcela significativa de suas populações vivendo com extrema dificuldade no acesso a recursos mínimos de sobrevivência (WORLD BANK, 2020).

A distribuição heterogênea da hanseníase no mundo e no cenário interno dos países com relevância epidemiológica ressalta a presença de aspectos sociais, econômicos e políticos que influenciam o processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento dos indivíduos expostos. Apesar dos diversos estudos que identificam os determinantes sociais associados à saúde individual e coletiva, evidencia-se que apenas a identificação desses produtos do trabalho social como “fatores de risco” sem considerarmos sua totalidade é insuficiente para compreendermos a determinação social da saúde. É necessário compreender as relações sociais historicamente dadas que determinam como essas condições se impõem a partir de um

determinado modo de produção (ALBUQUERQUE; SILVA, 2014). Permanece como desafio para os novos estudos sobre a determinação social da hanseníase, a compreensão de como a produção e manutenção da hierarquia social – entendida como as estruturas de governança, políticas públicas de saúde, educação e saneamento, políticas macroeconômicas e sociais, a cultura e valores sociais – incidem sobre a situação de saúde de grupos e pessoas de modo a determinar vulnerabilidades (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007; GARBOIS; SODRÉ; DALBELLO-ARAÚJO, 2017).

3.6 O desafio da multicausalidade: lacunas do conhecimento e novas possibilidades no estudo da hanseníase

Na década de 1980, diante dos relatos de resistência medicamentosa associada à quimioterapia com dapsona, a OMS recomendou o emprego da poliquimioterapia (PQT) para tratamento dos casos de hanseníase, combinando o uso da rifampicina, clofazimina e dapsona (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008). Nesse período, com o intuito de facilitar a designação da terapia apropriada, a OMS propôs ainda uma nova classificação da hanseníase.

Denominada classificação operacional, a proposta uniu as formas clínicas TT e BT e Índice Baciloscópico (IB) de raspado dérmico <2 na classificação paucibacilar (PB) e as formas clínicas LL, BL e BB com IB 2+ na classificação multibacilar (MB) (WHO, 2012). Para casos PB, o tratamento passou a ter duração de seis meses, combinando o uso diário de dapsona associado à dose mensal supervisionada também de rifampicina. Nos casos MB, o tratamento passou a durar de 12-24 meses, combinando o uso diário de dapsona e clofazimina associado à dose mensal supervisionada desses medicamentos, incluindo dose de rifampicina. Além da PQT, as ações de controle da hanseníase incorporaram a busca ativa de novos casos, o diagnóstico precoce, a vigilância de contatos, a prevenção e o tratamento das incapacidades físicas e a educação em saúde (BRASIL, 2016).

A introdução do tratamento poliquimioterápico na década de 1980 possibilitou uma redução significativa na prevalência da doença em todo o mundo. Em trinta anos, os casos de hanseníase passaram de mais de cinco milhões anuais para menos de duzentos mil em 2014 (WHO, 2015). A estratégia de eliminação da hanseníase, promovida pela Assembleia Mundial da Saúde em 1991, estabeleceu uma redução da prevalência da doença para menos de um caso para dez mil habitantes até o ano 2000. Tal meta foi alcançada pela maioria dos países em

2005; no entanto, a hanseníase permaneceu como problema de saúde pública em diversos países (WHO, 2014).

Desde então, novas estratégias globais foram criadas no intuito de aprimorar as ações de controle nos países com o objetivo de reduzir a carga de hanseníase, especialmente, reduzir o diagnóstico de casos da doença em menores de 15 anos e o diagnóstico de casos com incapacidades físicas, além de eliminar o diagnóstico de crianças com incapacidades físicas (OMS, 2010; OMS, 2016). A implementação e o monitoramento das ações de controle da hanseníase em conformidade com as medidas propostas pela OMS desde então têm contribuído para a redução da carga global de hanseníase. No entanto, em 2018, apesar de uma queda de 4% na prevalência da doença no nível global, houve um aumento no número de casos nas regiões das Américas, Mediterrâneo oriental e Pacífico ocidental (WHO, 2019), mostrando que o quadro epidemiológico da hanseníase no contexto global permanece desafiador.

Como parte dos muitos desafios diante da eliminação da doença, interpõe-se o conhecimento limitado acerca da transmissão do *M. leprae*, da modulação das respostas imunológicas do hospedeiro, do impacto social associado às incapacidades físicas, da ausência de testes que facilitem o diagnóstico ou que possibilitem a identificação dos infectados assintomáticos, e da complexidade diante da multicausalidade associada aos determinantes do adoecimento (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008).

Com a evolução da ciência, a complexidade dos determinantes da saúde ficou cada vez mais evidente. Estudos mostram que, independentemente do *background* genético do indivíduo, a expressão da predisposição genética a determinado desfecho dependerá de interações com o ambiente físico e social (EVANS; STODDART, 2003; MANOLIO; BAILEY-WILSON; COLLINS, 2006). O papel da epidemiologia de compreender a função dos componentes individuais das causas complexas parece ter chegado ao seu limite. Nesse cenário, o paradigma da multicausalidade apresenta como potencialidade a análise mais abrangente do risco às doenças crônicas. Entretanto, aceitar esse paradigma tem suas implicações e limitações. Para Breilh (1997), uma limitação importante encontra-se no reducionismo e na fragmentação da complexidade da vida social e dos processos da saúde a métodos formais de análise por meio de modelos matemáticos que se apresentam como os recursos de conhecimento predominantes na atualidade.

Mesmo diante dessas limitações que se impõem sobre o estudo do objeto, a disciplina pode tirar vantagem das novas tecnologias e desenvolver ferramentas que possibilitem

investigar as redes da cadeia causal das doenças crônicas por meio da conexão do estudo da sociedade com o estudo dos corpos e moléculas (VINEIS, 2018).

Com o início do século XXI, os avanços tecnológicos e a facilidade no acesso às tecnologias deram início à era da medicina de precisão. Os sanitaristas e pesquisadores dos tempos atuais têm à disposição ferramentas estatísticas modernas de avaliação que incluem o uso da inteligência artificial (IA). No campo da Informática em Saúde, os dados originados nos ambientes assistenciais, tais como histórico médico, diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem, medicamentos utilizados, intercorrências, registros de imunização, entre outras informações disponibilizadas em registros eletrônicos e sistemas de informação, podem ser agregados de modo a possibilitar sua análise por métodos de IA (RAVÌ *et al.*, 2017).

Uma das vertentes da IA que tem sido bastante utilizada em estudos envolvendo doenças infecciosas e crônicas são os métodos de aprendizagem de máquina ou métodos *machine-learning* (ML). Os métodos de aprendizagem de máquina consistem em algoritmos computacionais que relacionam variáveis preditoras a um desfecho, capazes de gerar modelos de predição com bastante acurácia. Estes métodos tornam possível a inclusão de variáveis cujas relações são não-lineares e aquelas com heterogeneidade de efeitos, como, por exemplo, as interações gene-ambiente. Os métodos também possibilitam a inclusão de grande número de variáveis preditoras de risco e podem ser vantajosos em relação aos modelos de regressão tradicionais (GOLDSTEIN; NAVAR; CARTER, 2017).

Na área da biomedicina, algoritmos de ML tem sido úteis na predição de sequências genômicas e da estrutura e função de proteínas a partir de sequências genéticas (OBERMEYER; EMANUEL, 2016). No contexto da atual pandemia de Covid-19, o uso da IA com métodos de ML foram vitais no desenvolvimento de diagnósticos de precisão que auxiliam nos testes médicos, identificação e otimização de medicamentos com potencial aplicação terapêutica, desenvolvimento de ferramentas de apoio diagnóstico a partir do som de tosses e outros ruídos, desenvolvimento de ferramentas de autodiagnóstico doméstico utilizando *smartphones*, entre outras aplicações (ZHANG; GUO, 2020).

Empregados em pesquisas na área de saúde pública, esses métodos podem contribuir para o conhecimento acerca da prevenção do adoecimento e para controle e vigilância de agravos por meio de análises que integrem características das patologias, bem como comportamentos sociais e fatores ambientais de risco (RAVÌ *et al.*, 2017). Para as doenças infecciosas, é possível ainda criar modelos de predição a partir de um conjunto de dados de modo a lidar com situações em tempo real e permitir a compreensão da tendência da patologia e dos custos assistenciais associados (CHAE; KWON; LEE, 2018).

Na recente pandemia, o uso de ML nas pesquisas possibilitou correlações de ordem superior a partir da conexão de dados (ZHANG; GUO, 2020). Ao se referir às possibilidades do ML, Ravi e colaboradores concluem:

A informática de saúde hoje é uma colaboração homem-máquina que pode, em última instância, se tornar uma simbiose no futuro. À medida que mais dados se tornam disponíveis, os sistemas de aprendizagem profunda podem evoluir e entregar onde a interpretação humana é difícil (RAV¹et al., 2017, p. 17, tradução nossa).

A construção de pontes com outras dimensões do conhecimento humano pode contribuir para o avanço dos estudos epidemiológicos que abordem doenças infecciosas, em especial a hanseníase, ao incorporar modelos conceituais, métodos e técnicas para superação de impasses epistemológicos e solução de questões empíricas (BARRETO, 1990). No estudo das doenças infecciosas, os modelos de redes complexas podem ser capazes de integrar dados moleculares, sociológicos, demográficos e epidemiológicos numa tentativa de aproximação da dinâmica de casos em ambientes reais (SIETTOS; RUSSO, 2013). Mas, embora os algoritmos de ML tenham eficácia sem igual na predição de resultados, é importante ressaltar que esses métodos não são capazes de resolver problemas fundamentais de inferência causal relacionados a um conjunto de dados observacionais (OBERMEYER; EMANUEL, 2016).

A dinâmica do processo saúde-doença na hanseníase e as teorias nas quais este processo se fundamenta permanecem, portanto, como um campo vasto de novas pesquisas. Os avanços técnicos, incluindo os métodos computacionais, podem ser ferramentas úteis na integração de correntes do movimento epidemiológico, sobretudo, quando aplicados ao anseio comum de proteger a saúde. Entretanto, devido à possibilidade de fomento da rigidez cartesiana como forma primordial de compreensão da complexidade epidemiológica, é necessário refletir sobre o uso dos avanços tecnológicos na construção de uma produção do conhecimento paralela, desvinculada da realidade e conflitante de modo a enfraquecer a busca por novas perspectivas de pensamento e investigação epidemiológica (BREILH, 1997).

*“O esforço é grande e o homem é pequeno.
Eu, Diogo Cão, navegador, deixei
Este padrão ao pé do areal moreno
E para diante naveguei.”*

(Trecho do poema III. Padrão)

Fernando Pessoa

Metodologia

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma coorte retrospectiva de contatos domiciliares de casos de hanseníase, residentes na Microrregião de Almenara, Minas Gerais, tendo como período de acompanhamento os anos de 1999 a 2018. Foram utilizadas informações dos bancos de dados de projetos desenvolvidos pelo Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase (Nephans) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), mediante autorização do coordenador do grupo de pesquisa.

4.1 Fonte dos dados

O presente estudo foi baseado nos bancos de dados de três projetos de pesquisa do Nephans, intitulados: (1) “Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da Microrregião de Almenara, Minas Gerais” - estudo com delineamento transversal realizado em 2011; (2) “Transmissão e controle da hanseníase no município de Almenara, Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença” - estudo transversal realizado em 2011; (3) “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” - coorte realizada no período de 2014 a 2016.

O cenário dos projetos de pesquisa foi a Microrregião de Almenara, localizada na Mesorregião do Jequitinhonha, estado de Minas Gerais (IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). O Vale do Jequitinhonha é uma Mesorregião mineira que apresenta amplos recursos hídricos e naturais com patrimônio histórico-cultural de referência em Minas Gerais e também no Brasil. A Mesorregião, entretanto, também é conhecida por apresentar os menores índices de desenvolvimento socioeconômico do estado, com uma grande parte de sua população ainda vivendo em condições de extrema pobreza, o que a tornou conhecida também como “Vale da pobreza”. Composto por três microrregiões, o Vale do Jequitinhonha divide-se em Alto, Médio e Baixo Jequitinhonha, sendo que o Baixo Jequitinhonha compreende a Microrregião de Almenara (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2018).

A Microrregião de Almenara é composta por dezesseis municípios (Figura 1) e sua escolha foi motivada pela relevância epidemiológica que ela representa, uma vez que a maioria de seus municípios tem histórico de endemia da doença. No período de 2005 a 2009,

catorze municípios estiveram incluídos em um *cluster* de alto risco de detecção de hanseníase, caracterizado por um grande número de casos novos diagnosticados (BRASIL, 2010).

O critério de escolha dos municípios que compuseram o cenário deste estudo foi sua situação epidemiológica. Pesquisas realizadas na Microrregião pelo Nephans verificaram que, no período de 1998 a 2010, sete municípios – Almenara, Felisburgo, Jacinto, Jordânia, Palmópolis, Rubim e Santa Maria do Salto – apresentaram as mais altas taxas de detecção de hanseníase e uma frequência de até 28% de soropositividade anti-PGL-1 entre contatos domiciliares (AMARAL; LANA, 2008; CARVALHO, 2012). Posteriormente, no período de 2013 a 2017, o coeficiente de detecção médio permaneceu alto (MINAS GERAIS, 2019).

FIGURA 1 - Microrregião de Almenara com destaque para os municípios incluídos no cenário do estudo.



Fonte: IBGE (modificado por AMARAL, 2012).
 Legenda: L – Leste, O – Oeste, N – Norte, S – Sul.

Os sete municípios selecionados contabilizam 50% da população da Microrregião de Almenara e, em conjunto, diagnosticaram 70% dos casos novos de hanseníase do território no período de 2013 a 2017 (MINAS GERAIS, 2019). A cidade de Almenara, polo da

Microrregião por ser mais populosa e com maior desenvolvimento socioeconômico, foi considerada estratégica para o monitoramento da hanseníase no Plano Estadual de Enfrentamento. É importante destacar que os municípios incluídos no cenário deste estudo apresentam relativa homogeneidade no que se refere às características sociodemográficas. A maioria dos municípios (71%) teve um Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM) médio e apenas dois deles, Felisburgo e Palmópolis, tiveram um IDHM baixo, conforme apresentado no Quadro 1. De modo semelhante, a situação epidemiológica da hanseníase, caracterizada pelo coeficiente de detecção de casos novos, apresentou-se homogênea no período de 2013 a 2017, com todos os municípios em situação de hiperendemia (MINAS GERAIS, 2019).

QUADRO 1 - Características demográficas e epidemiológicas da hanseníase nos municípios incluídos no cenário do estudo.

Município	População ^a	IDHM ^b	Faixa IDHM	Casos novos 2013-2017	Coeficiente de detecção média/100.000	Cenário epidemiológico
Almenara	41.299	0,642	Médio	75	181,6	Hiperendêmico
Felisburgo	7.338	0,583	Baixo	4	54,5	Hiperendêmico
Jacinto	12.535	0,620	Médio	10	79,8	Hiperendêmico
Jordânia	10.828	0,628	Médio	7	64,6	Hiperendêmico
Palmópolis	6.407	0,565	Baixo	19	296,6	Hiperendêmico
Rubim	10.332	0,609	Médio	12	116,1	Hiperendêmico
Santa Maria do Salto	5.392	0,613	Médio	9	166,9	Hiperendêmico

Legenda: IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal; ^aPopulação estimada em 2015; ^b Dado obtido do Censo Demográfico de 2010.

Fontes: IBGE, 2010; MINAS GERAIS, 2019.

A base amostral dos projetos de pesquisa foi não probabilística e composta por casos de hanseníase e seus contatos domiciliares e peridomiciliares.

O ambiente peridomiciliar, definido como um espaço modificado que circunda as moradias humanas, tem sido estudado como espaço ecológico de relevância para as ações de controle de diversas doenças infecciosas e parasitárias, incluindo a Doença de Chagas (OLIVEIRA-LIMA *et al.*, 2000), arboviroses (FORATINNI *et al.*, 1978) e hanseníase (FINE *et al.*, 1997; DURÃES *et al.*, 2010; GONÇALVES *et al.*, 2020). No que se refere à hanseníase, o termo peridomicílio não é aplicado ao espaço onde se encontram os vetores, como nas doenças supracitadas, mas define-se como uma unidade domiciliar no mesmo terreno ou quintal que se caracteriza um espaço de convivência prolongada com um indivíduo

afetado pela doença, propiciando maior risco de transmissão do bacilo *M. leprae*, consequentemente, infecção e adoecimento de contatos (FINE *et al.*, 1997; GONÇALVES *et al.*, 2020). Sabendo dos indicadores socioeconômicos que caracterizam o Vale do Jequitinhonha, em especial a Microrregião de Almenara, como território com vulnerabilidades sociais marcantes, o contato no peridomicílio ainda pressupõe a exposição a determinantes sociais compartilhados no ambiente de convívio pelos núcleos familiares que também podem influenciar no processo de infecção e adoecimento.

No presente estudo, os casos de hanseníase foram reunidos no período anterior à coleta de dados por meio de consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), disponibilizado pela Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Na indisponibilidade de registro do caso no Sinan, recorreu-se aos arquivos dos serviços de saúde dos municípios que compunham o cenário do estudo.

Foram selecionados para os projetos realizados em 2011, os casos de hanseníase diagnosticados entre janeiro de 1998 e fevereiro de 2011. Para o projeto realizado em 2014, foram selecionados os casos diagnosticados entre janeiro de 2011 e julho de 2014. Os contatos domiciliares e peridomiciliares foram identificados durante a coleta de dados a partir das visitas domiciliares realizadas ao caso de hanseníase. Nessas visitas, os casos da doença eram questionados sobre o convívio com pessoas em ambiente domiciliar ou peridomiciliar e os contatos informados convidados a participar. Os contatos que não mais residiam no mesmo domicílio ou peridomicílio que o caso de hanseníase foram estabelecidos pelos pesquisadores mediante autorização verbal do caso para tal.

Foram incluídos apenas os casos e contatos que residiam nos municípios selecionados. A definição de contato foi: indivíduos que compartilharam o mesmo domicílio ou terreno com o caso na data do diagnóstico ou até cinco anos antes. Antes que se iniciasse a coleta de dados, os casos de hanseníase foram abordados pelos serviços de saúde por meio de visitas domiciliares realizadas pelos agentes comunitários de saúde que informavam sobre a pesquisa e perguntavam sobre o interesse em participar. Apenas após a autorização verbal dos casos, os pesquisadores realizavam a visita às residências. Antes que se iniciasse a coleta dos dados, todos os sujeitos foram informados acerca dos objetivos da pesquisa, das etapas da coleta de dados e garantia do anonimato e, posteriormente, convidados a participar voluntariamente, sendo procedida a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Menores de idade que aceitaram participar foram incluídos mediante autorização dos pais ou responsável legal.

A coleta de dados incluiu a aplicação de questionários semiestruturados, contendo questões relativas a informações sociodemográficas, de saúde e epidemiológicas (Apêndice B), e a coleta de material biológico. As amostras biológicas coletadas foram: 4 mL (mililitros) de sangue total em tubo EDTA e 5 mL de sangue total em tubo com gel separador de coágulo obtidos por punção venosa periférica e gota de sangue para avaliação da sorologia anti-PGL-1 por meio do teste rápido ML Flow. As técnicas seguiram protocolos padronizados (Apêndices C e D).

A fim de investigar a presença de sinais sugestivos da doença, foi realizado exame clínico dermatoneurológico em todos os contatos. Diante da presença de sinais suspeitos, os achados eram registrados em formulário e os sujeitos encaminhados ao serviço de saúde de referência no município para confirmação diagnóstica. Após a coleta, as amostras biológicas foram armazenadas temporariamente em freezer -20°C e, posteriormente, transportadas para o Laboratório da Escola de Enfermagem da UFMG para serem armazenadas definitivamente em freezer -80°C. Os dados obtidos foram tabulados no *Software Epi Info* versão 7.1.4.

4.1.1 Processamento e análise de amostras biológicas

O processamento e a análise das amostras de sangue obtidas na coleta de dados incluíram a extração de DNA humano, genotipagem de polimorfismos genéticos e análises sorológicas que foram realizadas no Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Centro de Pesquisas René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz e no Laboratório de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

O DNA humano foi extraído das amostras de sangue coletadas em tubo EDTA, utilizando o método de “salting”, ou precipitação por sal (Apêndice E), e o método preconizado pelo Kit *Qiagen Flexigene* (categoria 51206). A genotipagem foi realizada por meio da amplificação dos fragmentos de DNA pelo método Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) através do sistema TaqMan®, utilizando ensaios com dois *primers* cada e duas sondas correspondentes ao polimorfismo genético de interesse, determinando a presença ou ausência das variantes alélicas a partir da mudança nos sinais de fluorescência da sequência alvo amplificada. As reações de RT-PCR foram realizadas no *Step One Real-Time PCR Systems* e no *7500 Real Time PCR System*.

As análises sorológicas foram realizadas a partir das amostras de sangue obtidas em tubo com gel separador de coágulo, utilizando diferentes métodos, a saber: sorologia anti-PGL-1 pelo teste ML Flow, a reatividade anti-NDOHSA (Disacarídeo Natural Ligado a

Albumina de Soro Humano por meio de um Octyl), LID-1 (*Leprosy Infectious Disease Research Institute Diagnostic-1*) e NDOLID (Disacarídeo Natural Octyl – *Leprosy Infectious Disease Research Institute Diagnostic-1*) em amostras de soro por meio da técnica ELISA. As análises basearam-se em protocolo previamente padronizado no Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase da Universidade Federal de Uberlândia, e estão detalhadamente descritas nos trabalhos de Fabri (2015) e Carvalho (2017). Os antígenos liofilizados foram disponibilizados pelo *Infectious Disease Research Institute* nos lotes NDOHSA (lot#668-58H, 05022014), LID-1 (lot#599-02) e NDOLID (lot#516-118).

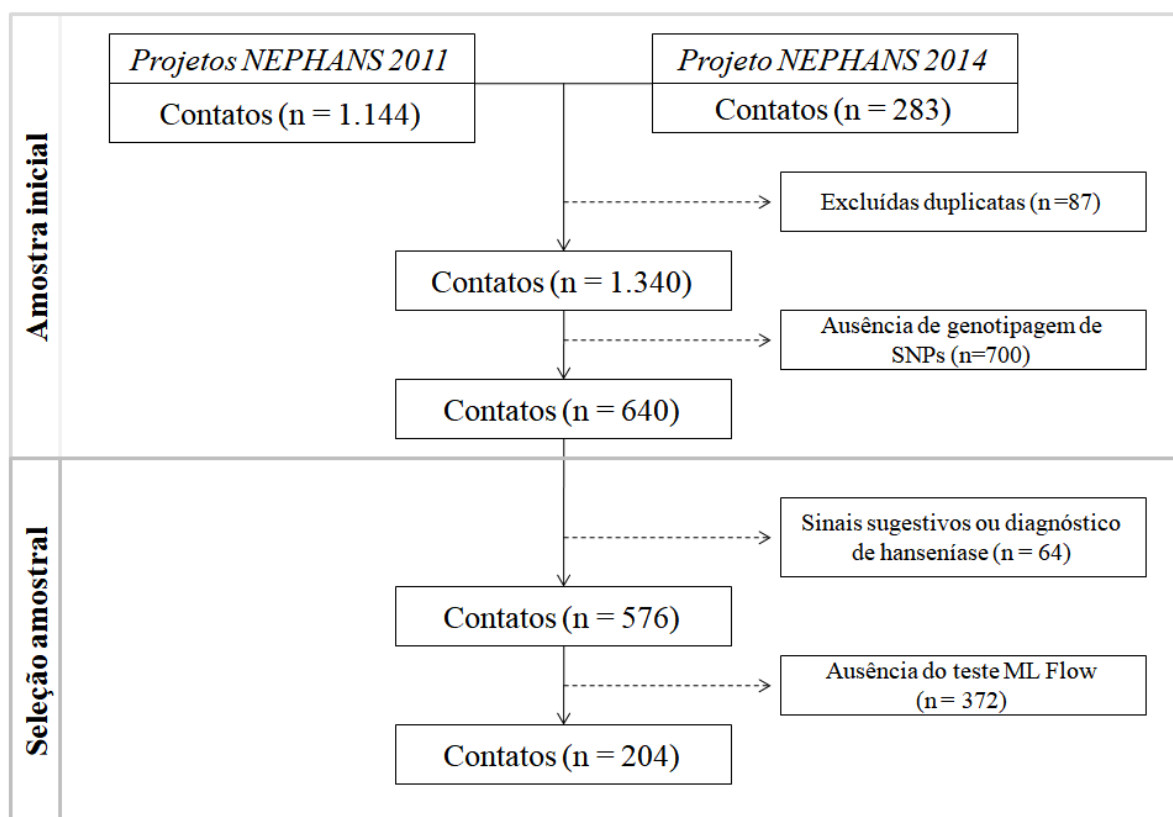
Conforme Fabri (2015) e Carvalho (2017), as amostras foram testadas em duplicatas e a reatividade dos anticorpos foi expressa em índice ELISA. A fórmula utilizada para cálculo do índice ELISA foi $IE = \text{Densidade Ótica da amostra} / \text{Densidade ótica do } cut\text{-off}$, sendo o valor do *cut-off* determinado pela média da densidade ótica dos três controles negativos mais três vezes o desvio padrão e considerado positivo para valores iguais ou superiores a 1.1 (LOBATO *et al.*, 2006).

4.2 Definição amostral

Para este estudo, foi realizado um consolidado dos bancos de dados das pesquisas do Nephans, utilizando o *software Microsoft Excel*. A amostra foi composta pelos indivíduos que participaram das coletas de dados dos projetos do Nephans na Microrregião de Almenara. Em caso de sobreposição de amostras entre os diferentes bancos, as duplicatas foram excluídas, optando-se por manter o registro com maior quantidade de informações.

Para análise dos determinantes da soropositividade anti-PGL-1, os critérios de inclusão foram: ser contato domiciliar ou peridomiciliar de caso de hanseníase, ter realizado o teste ML Flow para avaliação da soropositividade anti-PGL-1 e disponibilidade de informações sobre análises genéticas. Foram excluídos os contatos com diagnóstico de hanseníase ou sinais sugestivos da doença identificados por meio da avaliação dermatoneurológica. A seleção amostral está detalhada na Figura 2.

FIGURA 2 - Fluxograma de seleção amostral para análise dos determinantes da soropositividade anti-PGL-1.



Fonte: Elaboração própria.

Para análise dos determinantes da infecção e adoecimento por hanseníase, a seleção amostral de contatos baseou-se, primeiramente, na composição dos núcleos de convívio. A composição dos núcleos de convívio foi realizada a partir do agrupamento de todos os indivíduos que conviveram no mesmo domicílio e/ou peridomicílio na data do diagnóstico do caso índice ou até cinco anos antes. Em cada núcleo de convívio foram identificados:

- a) Caso índice de hanseníase: definido como a primeira pessoa a adoecer no núcleo de convívio;
- b) Contato doente: definido como um contato domiciliar ou peridomiciliar que adoeceu após o diagnóstico do caso índice;
- c) Contato infectado: definido como um contato domiciliar ou peridomiciliar com soropositividade a pelo menos um dos antígenos do *M. leprae* (PGL-1, NDOHSA, LID-1 e NDOLID);

- d) Contato sadio: definido como contato domiciliar ou peridomiciliar com sorologia negativa a antígenos do *M. leprae* e que não desenvolveu hanseníase no período de acompanhamento da coorte.

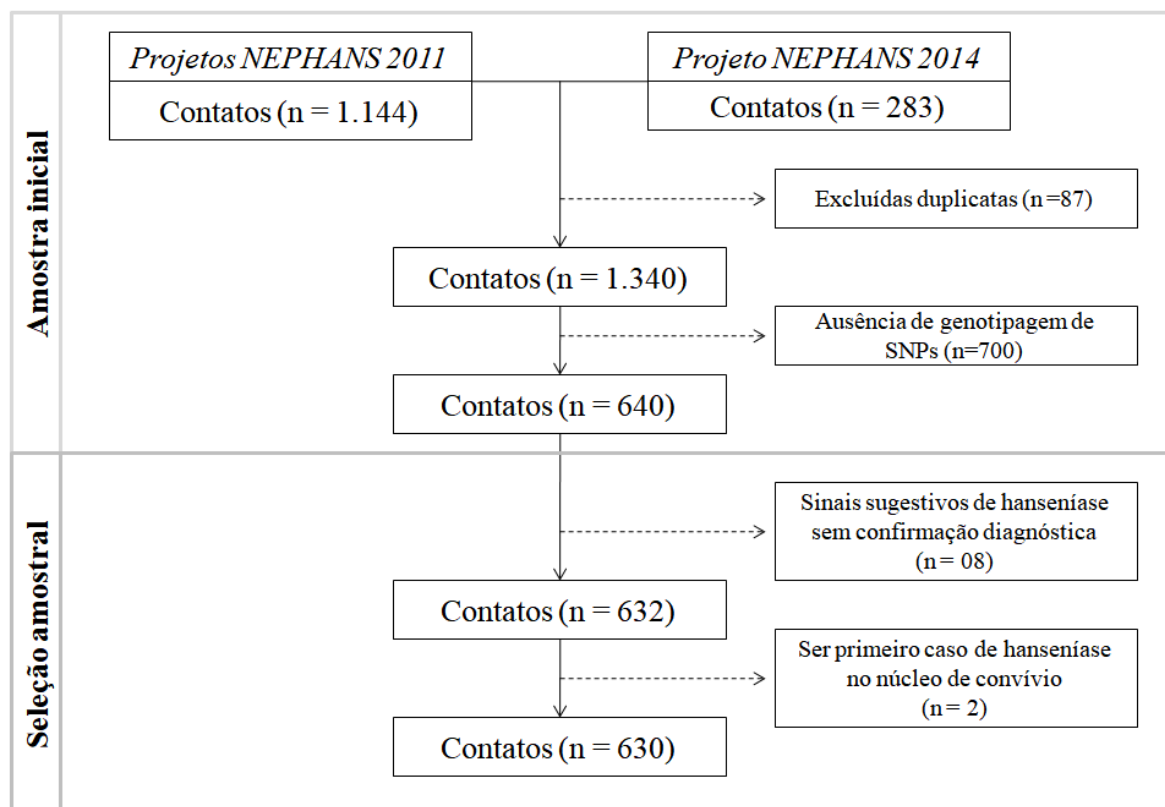
As definições de caso índice e contato doente adotadas neste estudo foram baseadas em critérios reportados em trabalhos já publicados sobre o adoecimento por hanseníase em contatos (VIJAYAKUMARAN *et al.*, 1998; DURÃES *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2011).

Os contatos que adoeceram foram identificados a partir da investigação do histórico de hanseníase autorreportado no questionário semiestruturado e da investigação do nome de cada contato nas notificações de hanseníase registradas nos arquivos anuais consolidados do Sinan no período de 1999 a 2018. A investigação no Sinan foi realizada após tratamento do banco de dados, restringindo a busca a casos novos diagnosticados no período proposto e notificados em Minas Gerais. Foram aplicados filtros nos campos modo de entrada e tipo de saída, com a exclusão de entradas por recidiva, transferência ou reingresso e saídas por erro diagnóstico. O procedimento adotado para distinção de indivíduos homônimos incluiu a verificação da idade, data de nascimento, município de residência e nome da mãe.

Para diferenciar o contato doente, foi realizada busca pela data do diagnóstico na notificação de hanseníase no Sinan. Esta data foi então comparada à data do diagnóstico do caso índice de hanseníase que convivia com o contato no mesmo núcleo de convívio.

Ao final, os critérios de inclusão foram: ser contato domiciliar ou peridomiciliar de caso de hanseníase, ter realizado testes para avaliação da soropositividade a antígenos do *M. leprae* (PGL-1, NDOHSA, LID-1 e NDOLID) e disponibilidade de informações sobre análises genéticas. Foram excluídos: contatos que apresentaram sinais sugestivos de hanseníase no exame dermatoneurológico, mas que não tiveram a devida confirmação diagnóstica, e os casos índice de hanseníase. A Figura 3 fornece mais detalhes sobre o processo de seleção.

FIGURA 3 - Fluxograma de seleção amostral para análise dos determinantes da infecção pelo *M. leprae* e adoecimento.



Fonte: elaboração própria.

4.3 Variáveis do estudo e desfechos

A fim de investigar os determinantes do processo de infecção e adoecimento, foram avaliados três desfechos:

- Soropositividade anti-PGL-1, categorizada em positiva ou negativa;
- Adoecimento por hanseníase: compreendido como diagnóstico clínico de hanseníase, categorizado em doente ou sadio;
- Risco à infecção e adoecimento: compreendido como a soropositividade a qualquer um dos antígenos do *M. leprae* avaliados e o diagnóstico clínico de hanseníase, categorizados em sadio ou infectado/doente;

O modelo de predição da hanseníase em contatos de regiões endêmicas foi construído a partir do desfecho adoecimento.

A seleção das variáveis explicativas baseou-se no modelo teórico do risco ao adoecimento por hanseníase em contatos, fruto da revisão sistemática sobre os determinantes da hanseníase em contatos. As variáveis explicativas foram agrupadas em três dimensões principais de fatores de risco, a saber: determinantes sociais, suscetibilidade genética e características da exposição ao *M. leprae*. As variáveis relacionadas às características da exposição ao *M. leprae* foram subdivididas em fatores de risco relacionados à convivência com o caso de hanseníase e respostas imunológicas desencadeadas pela exposição ao bacilo. O Quadro 2 apresenta as dimensões e detalha as variáveis que as compõem.

QUADRO 2 - Dimensões de risco e seus respectivos determinantes.

Determinantes sociais		
Variável	Tipo	Categoria
Sexo	Categórica	Feminino / Masculino
Idade	Discreta (anos) e Categórica	< 15 anos / 15-29 anos / 30-59 anos / ≥60 anos
Cor da pele	Categórica	Branca / Parda e negra
Escolaridade	Categórica	Analfabeto / 1-8 anos de estudo / >8 anos de estudo
Densidade domiciliar (residentes por cômodo)	Categórica	≤ 0,6 / > 0,6 ^a
Residentes por dormitório	Categórica	≤ 2 / > 2 ^b
Suscetibilidade genética		
Consanguinidade com o caso índice	Categórica	Não consanguíneo / Consanguíneo ^c
Gene TLR1_SNP rs4833095	Categórica	Genótipos: CC / CT / TT
Gene TLR1_SNP rs5743618	Categórica	Genótipos: TT / TG / GG
Gene NOD2_SNP rs8057341	Categórica	Genótipos: GG / GA / AA
Gene NOD2_SNP rs2066843	Categórica	Genótipos: CC / CT / TT
Gene NOD2_SNP rs751271	Categórica	Genótipos: CC / CT / TT
Gene LTA4H_SNP rs1978331	Categórica	Genótipos: GG / GA / AA
Gene LTA4H_SNP rs17525495	Categórica	Genótipos: AA / AG / GG
Gene IFNG_SNP rs2430561	Categórica	Genótipos: AA / AT / TT
Gene IL-10_SNP rs1800871	Categórica	Genótipos: GG / GA / AA
Características da exposição ao <i>M. leprae</i>		
Convivência com o caso de hanseníase		
Continuidade do convívio	Categórica	Intradomiciliar / Peridomiciliar / Extradomiciliar ou social
Nº de casos no domicílio/peridomicílio	Discreta e Categórica	Contato com um caso de hanseníase / Contato com mais de um caso
Tempo de convívio com o caso	Discreta (anos) e Categórica	≤5 anos / >5 anos
Classificação operacional do caso	Categórica	Paucibacilar / Multibacilar
Baciloscopia	Categórica	Negativa / Positiva
Incapacidade física no diagnóstico	Categórica	Sem incapacidade / Grau I / Grau II
Respostas imunológicas desencadeadas pela exposição ao bacilo		
Cicatriz vacinal de BCG	Categórica	Sem cicatriz / 1 cicatriz / 2 cicatrizes

Legenda: SNP – polimorfismo de base única; Nº - número; ^aMédia da densidade de moradores por cômodo do domicílio em Minas Gerais (IBGE, 2013); ^bReferência de adequabilidade (IBGE, 2010); ^cConsanguíneo em até terceiro grau.

4.3.1 Processo de seleção de variáveis explicativas

A seleção das variáveis do estudo foi realizada após a integração dos bancos e processamento dos dados. Primeiramente, foram identificadas as variáveis disponíveis e as inconsistências entre as fontes de dados. Para manejo das inconsistências, optou-se pela homogeneização das variáveis e suas categorias entre os bancos de dados. Na indisponibilidade de informação sobre cor da pele ou genotipagem de polimorfismos genéticos em um único banco, foi investigada a presença do dado nas outras fontes e, caso comprovada sua confiabilidade, a informação foi incorporada.

A fim de tornar a análise mais objetiva, algumas informações foram consolidadas por meio da criação de novas variáveis simplificadas, sendo elas: densidade domiciliar, residentes por dormitório, continuidade do contato, número de casos no ambiente domiciliar ou peridomiciliar e soropositividade a antígenos do *M. leprae*. As variáveis “densidade domiciliar” e “residentes por dormitório” foram criadas a partir do conteúdo informado nos bancos de dados sobre: nº de pessoas que residem no domicílio, nº de cômodos no domicílio e nº de dormitórios no domicílio, utilizando as fórmulas de cálculo propostas pelas Notas Técnicas do Módulo de Informações do Domicílio da Pesquisa Nacional de Saúde (IBGE, 2015).

A variável “Continuidade do contato” (ver Quadro 2) foi criada levando-se em consideração o tipo de convivência que o contato tinha com o caso índice na data da coleta de dados. Foi caracterizado como contato intradomiciliar, indivíduo que continuou a conviver com caso de hanseníase no mesmo domicílio; contato peridomiciliar aquele que continuou a conviver em peridomicílio, residindo em domicílio diferente, mas compartilhando o mesmo terreno; e como contato extradomiciliar ou social aquele que deixou de conviver com o caso em ambiente domiciliar ou peridomiciliar. Também foi criada a variável “número de casos no ambiente domiciliar ou peridomiciliar” que contabilizou o número de indivíduos diagnosticados com hanseníase que conviveram com o contato no mesmo domicílio e/ou terreno. Na categoria contato de mais de um caso, especificamente para contatos doentes, foram contabilizados todos aqueles que haviam desenvolvido a hanseníase no mesmo núcleo de convívio até o momento da data do diagnóstico do contato.

A variável “Soropositividade a antígenos do *M. leprae*” (ver Quadro 2) levou em conta a reatividade aos testes sorológicos utilizando os antígenos anti-PGL-1 (ML Flow), anti-NDOHSA, LID-1 e NDOLID, sendo considerado positivo o indivíduo com reatividade a pelo menos um dos testes. A plausibilidade biológica da nova variável foi baseada em achados de

estudos prévios que observaram concordância substancial ou perfeita entre os antígenos anti-NDOHSA, LID-1 e NDOLID e concordância moderada entre os antígenos NDOHSA e ML Flow avaliados em casos de hanseníase já tratados ou em tratamento (LOBATO *et al.*, 2011; FABRI, 2015; CARVALHO *et al.*, 2017). Os testes realizados em contatos domiciliares tiveram concordância leve na comparação entre os antígenos NDOHSA e LID-1 e entre NDOLID e LID-1 e concordância substancial entre os testes NDOHSA e NDOLID (FABRI *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2017). A comparação da soropositividade dos contatos para os antígenos ML Flow e NDOHSA não evidenciou diferenças estatisticamente significativas (LOBATO *et al.*, 2011).

Dentre as informações sobre a genotipagem de polimorfismos genéticos, a seleção considerou os genes-chave da resposta imune ao *M. leprae*. Foram selecionados dois genes de receptores de reconhecimento de padrões presentes em células apresentadoras de antígeno (TLR1 e NOD2), duas citocinas com ações antagônicas (IFNG e IL-10) e uma quimiocina (LTA4H). Para cada gene candidato, a seleção dos SNP baseou-se nas análises realizadas em estudos de associação publicados e reportados em revisão integrativa prévia elaborada na tese de Amaral (2012).

4.4 Revisão Sistemática

A proposta de realização de uma revisão sistemática para este estudo baseou-se na necessidade de construção de um modelo teórico que fundamentasse a seleção das variáveis a serem inseridas nos modelos de regressão e de predição do adoecimento. A revisão sistemática foi baseada na seguinte questão de pesquisa: quais os fatores de risco associados ao adoecimento de contatos de casos de hanseníase?

Primeiramente, um protocolo da revisão sistemática foi elaborado e submetido na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) e obteve aprovação sob o código CRD42019148528. A escrita do protocolo se orientou pelas diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Para identificar as evidências relevantes e minimizar o risco de viés de publicação, a busca foi abrangente e contou com o apoio de um bibliotecário da Biblioteca José Baeta Vianna da UFMG durante todo o processo. As fontes de informação selecionadas foram: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) via PubMed, Embase, *Cochrane Library*, CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus e *Web of Science*.

Também foi realizada busca por literatura cinzenta nas bases de dados brasileiras e internacionais que indexam esse tipo de publicação.

Para a revisão, foram consideradas pesquisas realizadas em regiões endêmicas e não endêmicas de hanseníase. Foi considerado como desfecho o diagnóstico clínico de hanseníase realizado em serviços de referência ou outra unidade de saúde. A definição de contato foi compreendida como indivíduos que compartilharam o domicílio ou ambiente social com pessoa afetada pela hanseníase no momento do diagnóstico ou em período anterior.

A estratégia de busca utilizada foi planejada a partir da questão de pesquisa (estruturada no formato PECO – população de interesse, exposição, comparador e desfecho) e estruturada em dois conjuntos de termos: o primeiro, relacionado à hanseníase (condição de saúde estudada); e o segundo, agrupou os termos relacionados contato. A partir de cada conceito, os termos foram unidos por meio do operador booleano “OR” e combinados pelo operador “AND”. A seleção dos termos incluídos na estratégia de busca foi realizada a partir dos vocabulários controlados MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree (*Embase Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Também foram considerados termos livres significativos (palavras e texto, sinônimos e variações de grafia). Não foram aplicadas restrições de idioma, data/período e tipo de publicação, assim como não foram utilizados filtros de pesquisa. As bases de dados e estratégias de busca estão descritas no Apêndice F.

A partir dos resultados obtidos das bases de dados, foi realizada a soma e remoção de duplicatas. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados na íntegra; com delineamento coorte, caso-controle ou transversal; a hanseníase enquanto desfecho; e a presença de medida de efeito. Foram excluídos: literatura cinzenta (com exceção de teses e dissertações), duplicatas, estudos de revisão ou meta-análise, estudos qualitativos e relatos de caso, ensaios clínicos, estudos experimentais, estudos ecológicos, estudos exclusivamente descritivos e que não incluíssem contatos na base amostral. A coleta de dados ocorreu durante os meses de agosto e setembro de 2019.

Primeiramente, foi realizada a triagem pela leitura de título e resumo, seguida de confirmação da elegibilidade pela leitura do texto completo. Posteriormente, os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de identificar e extrair os dados relevantes. A etapa de leitura do texto completo utilizou uma ficha com os critérios de elegibilidade na qual foram registrados os motivos de exclusão de cada estudo. As duas etapas de análise foram realizadas por dupla de revisores de forma independente, e as informações obtidas pela dupla foram confrontadas. As divergências foram solucionadas por consenso ou terceiro revisor. Para avaliar a concordância entre os revisores, foi realizado o teste estatístico *Kappa* que

identificou concordância significativa ($kappa=0,39$; $p=0,005$ e $kappa=0,74$; $p<0,0001$, respectivamente). A gestão das referências foi realizada nos softwares *Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute)* e *Mendeley*.

As informações foram extraídas para uma tabela padronizada, contendo as variáveis: autores, ano de publicação, periódico, local e período do estudo, delineamento, amostra (incluindo tipo de contato), grupo de comparação (se houver), desfecho (n/%) e fatores de risco. As medidas de efeito foram registradas juntamente com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e p-valor, quando disponibilizados. As informações extraídas dos estudos elegíveis foram agregadas e categorizadas em três dimensões principais de fatores de risco, sendo elas: determinantes sociais, suscetibilidade genética e características da exposição ao *M. leprae*. Em caso de estudos distintos que incluíram sujeitos de pesquisa de uma mesma coorte de base, apresentando amostras sobrepostas na análise de uma mesma variável, optou-se por incluir o trabalho com maior n amostral. Para estudos com amostras sobrepostas que mediram variáveis de interesse diferentes, as informações foram incluídas.

Os estudos incluídos foram avaliados quanto à qualidade das evidências e risco de viés por meio do instrumento *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale (NOS)* (WELLS *et al.*, 2014). Esse instrumento é específico para estudos não-randomizados, sendo composto pelas seguintes categorias: seleção, comparabilidade e exposição. Ao todo, as categorias compõem oito questões que têm como respostas possíveis opções em que se pode atribuir uma estrela e opções sem estrela. A resposta com estrela caracteriza uma menor possibilidade de viés, por outro lado, uma resposta sem atribuição de estrela indica alto risco de viés naquele tópico. Ao final da avaliação de um estudo, as respostas com estrelas são somadas e o resultado pode variar de zero a nove estrelas. Os estudos que têm como resultado sete estrelas ou mais são considerados com baixo risco de viés e estudos com menos de sete estrelas possuem um alto risco de viés. Assim como a triagem, a avaliação da qualidade e risco de viés foi realizada por dupla de revisores de maneira independente.

4.5 Análises dos determinantes da infecção e adoecimento de contatos

A análise descritiva foi realizada para a amostra de contatos avaliada em cada desfecho e incluiu a estimativa das frequências absolutas e relativas. O qui-quadrado (X^2) foi utilizado para avaliar a concordância das variantes genéticas com o Equilíbrio de *Hardy-*

Weinberg (HWE)¹. Para as análises bivariadas e multivariadas foi utilizado o modelo de regressão logística por meio do método de estimação *Generalized Estimating Equations* (GEE). O *odds ratio* (OR) foi reportado juntamente com seu respectivo intervalo de confiança de 95% e valor de p. A escolha do OR como medida de associação foi justificada pela baixa incidência dos desfechos na amostra, uma vez que, para desfechos raros (<10%), a estimativa do OR se aproxima do risco relativo (MCNUTT *et al.*, 2003).

Como a amostra de contatos estava agrupada por domicílios, as observações não puderam ser tratadas como eventos independentes. Desse modo, optou-se pela abordagem GEE que analisa dados agrupados, e o domicílio foi considerado o *cluster* de observação. A abordagem GEE é conhecida também como Modelo de Equações de Estimações Generalizadas, e sua utilização é indicada para estudos longitudinais com observações dependentes por utilizar combinações ponderadas para extrair a quantidade apropriada de informação de dados correlacionados. O método GEE estima a similaridade dos resíduos dentro do *cluster* e usa a correlação estimada para reestimar os parâmetros de regressão e calcular os erros padrão. Para observações correlacionadas, o método oferece estimativas mais eficientes dos parâmetros de regressão e produz erros padrão razoavelmente precisos e intervalos de confiança com as taxas de cobertura corretas (HANLEY *et al.*, 2003).

As análises multivariadas foram realizadas pelo método de seleção *backward*, sendo estabelecido um valor de $p < 0,20$ para entrada das covariáveis nos modelos. A fim de compor o modelo final de cada desfecho, primeiramente foram realizadas análises multivariadas dos determinantes de cada dimensão de forma separada. Os determinantes de cada dimensão com significância estatística foram incluídos no modelo final; dessa forma, agruparam-se os determinantes sociais, a suscetibilidade genética e as características da exposição ao *M. leprae*. Após a inclusão das variáveis, foram testadas possíveis interações por meio do teste de homogeneidade dos *odds ratios* que avalia a heterogeneidade de efeito. Para todas as análises, o nível de significância estatística foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram feitas no programa *Data Analysis and Statistical Software* (Stata), versão 12.0.

¹ Princípio-chave da genética de populações. Pressupõe que em uma população a variação genética é constante de uma geração para outra na ausência de fatores perturbadores, como: mutações, seleção natural, casamentos não-aleatórios, deriva genética e fluxo gênico (NATURE EDUCATION, 2014). Nesse princípio, frequências genotípicas esperadas nas populações com casamentos aleatórios, sem consanguinidade ou preferencialidade, são expressas na equação $p+q=1$, onde p e q expressam as frequências de cada alelo. Em um *locus* com dois alelos A e a, a probabilidade do genótipo homozigoto é expressa na fórmula $AA=p^2$; a probabilidade do heterozigoto é $Aa=2pq$, uma vez que temos os heterozigotos Aa e Aa e a probabilidade de $aa=q^2$. O cálculo do qui-quadrado compara as frequências dos valores esperados e observados dos genótipos heterozigoto e homozigoto por meio da equação $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ (SPEICHER; ANTONARAKIS; MOTULSKY, 2010).

4.6 Construção do modelo de predição

Com a finalidade de otimizar a aplicação dos algoritmos de predição, foi realizada uma análise exploratória do banco a fim de compreender a estrutura dos dados e identificar padrões nas variáveis explicativas, utilizando o método Análise Fatorial de Dados Mistos (FAMD – *Factor Analysis of Mixed Data*).

A FAMD é um método de análise de componentes principais que permite avaliar as similaridades entre indivíduos e a relação entre variáveis mistas, ou seja, variáveis numéricas e categóricas. De modo geral, pode ser compreendido como uma mistura entre a Análise de Componentes Principais (PCA), utilizada para as variáveis quantitativas, e a Análise de Correspondência Múltipla (MCA), empregada para as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas e qualitativas são normalizadas de modo a equilibrar a influência de cada uma e permitir determinar dimensões de variabilidade (HUSSON *et al.*, 2020). A FAMD também permite simplificar os dados pela redução da dimensionalidade no banco de dados (LÊ; JOSSE; HUSSON, 2008). Esta análise foi realizada no programa R, versão 4.0.4, utilizando os pacotes *FactoMineR* e *factoextra*. Apenas na análise exploratória utilizando o método FAMD, foi realizada a imputação de médias para dados faltantes em variáveis quantitativas.

4.6.1 Preparação dos dados

A partir da consolidação do banco de dados foi realizado o pré-processamento das informações de modo a adequá-las para a aplicação do algoritmo de predição que incluiu a seleção e padronização dos dados. Variáveis com elevado percentual de dados faltantes foram excluídas, sendo elas: cor da pele (7%), escolaridade (2,1%), baciloscopia (23,2%), grau de incapacidade física no diagnóstico (7,6%) e soropositividade a antígenos do *M. leprae* (61,7%). A aprendizagem de máquina requer que o banco de dados utilizado não tenha qualquer dado faltante. Além disso, a característica das variáveis excluídas impossibilitou a aplicação de técnicas de imputação de dados. A variável zona de residência também foi excluída por não apresentar qualquer valor discriminatório na análise FAMD.

A fim de evitar que as variáveis numéricas com amplas escalas de valores interferissem na acurácia e interpretação do coeficiente do modelo, foi realizado o procedimento de padronização. As variáveis idade, número de casos em domicílio/peridomicílio e tempo de convívio com o caso foram padronizadas por meio do

escore Z ou escore padronizado, assumindo média 0 e desvio-padrão 1 conforme fórmula abaixo.

$$\text{Fórmula do escore padronizado: } Z = \frac{x - \mu}{\sigma} \text{ compreendido como } Z = \frac{\text{dado} - \text{média}}{\text{desvio} - \text{padrão}}$$

Com a intenção de melhorar o potencial de aplicabilidade dos resultados e levando-se em consideração o estudo da dimensão de suscetibilidade genética, optou-se por dividir as variáveis em dois conjuntos de dados analisados separadamente. No primeiro conjunto, as variáveis de suscetibilidade genética incluíram a consanguinidade e a presença de polimorfismos genéticos nos genes *NOD2*, *LTA4H*, *IFNG* e *IL-10*. Os SNP *rs4833095* e *rs5743618* no gene *TLRI* e o polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2* foram excluídos do conjunto de dados por não apresentarem valor discriminatório nas duas dimensões principais da análise de FAMD. No segundo conjunto de dados, a dimensão de suscetibilidade genética incluiu apenas a variável consanguinidade, sem a inclusão de qualquer SNP.

A construção do modelo de predição do adoecimento envolveu a aplicação de algoritmos de aprendizagem de máquina supervisionados e não supervisionados que são apresentados nos tópicos a seguir. As análises de aprendizagem de máquina foram realizadas no software *Waikato Environment for Knowledge Analysis (Weka)*, versão 3.8.5.

4.6.2 Algoritmos de aprendizagem não supervisionada

Neste estudo, a avaliação dos algoritmos de aprendizagem de máquina iniciou-se com técnicas não supervisionadas. As técnicas de aprendizagem não supervisionadas trabalham diretamente com dados não rotulados, ou seja, as entradas de dados não são definidas pela variável desfecho previamente. Na ausência do desfecho para orientar o processo de aprendizagem, as técnicas não supervisionadas realizam o agrupamento dos dados em *clusters* a partir de rótulos definidos pelo próprio algoritmo (PALACIO-NIÑO; BERZAL, 2019). Os algoritmos dividem as observações em subconjuntos homogêneos por meio da identificação da estrutura de subpopulações no conjunto de dados (KIMES *et al.*, 2017). De modo geral, o processo de avaliação da aprendizagem não supervisionada inclui: determinar a tendência do *cluster* a partir de sua estrutura, determinar o número correto de *clusters* e avaliar a qualidade dos resultados com e sem informações externas (PALACIO-NIÑO; BERZAL, 2019). No

presente estudo, foram avaliados os seguintes algoritmos: *K-means*, *Expectation maximization* (EM) e *Hierarchical Clustering*.

K-means é um algoritmo de formação de *clusters* que tem como objetivo dividir o banco de dados em grupos de igual variância. Esses grupos são descritos pela média das amostras dentro de cada *cluster*, denominadas centroides. O algoritmo requer a especificação do número de *clusters* a ser avaliado e assim busca selecionar os centroides, atribuindo a eles os pontos de dados de modo a minimizar a inércia ou o critério da soma dos quadrados dentro do *cluster*. É um algoritmo com boa aplicação em grandes bancos de dados (PEDREGOSA *et al.*, 2011).

O segundo algoritmo de aprendizagem não supervisionada avaliado foi o *Expectation Maximization* (EM). O algoritmo EM é uma generalização da estimativa por máxima verossimilhança² aplicada a um conjunto com dados incompletos que realiza o cálculo de probabilidades para o dado faltante (desfecho) a partir de conclusões sobre as informações previamente disponibilizadas no banco. Ao computar as probabilidades, o algoritmo reestima os parâmetros e cria um conjunto de treino ponderado com todos os desfechos possíveis. Após aprender os parâmetros, as inferências de probabilidade podem ser utilizadas para responder questões sobre o modelo. O algoritmo também fornece a confiança do modelo para cada desfecho atribuído (DO; BATZOGLOU, 2008).

O algoritmo *Hierarchical clustering* (HC) produz uma hierarquia aninhada de *clusters* e possibilita o estudo de relacionamento entre eles. Essa abordagem não requer a especificação prévia do número de *clusters* de interesse (KIMES *et al.*, 2017). O ponto de partida do método é a definição de cada ponto de dados como um *cluster* separado. Em seguida, é realizado o agrupamento dos *clusters* que estão mais próximos conforme algum parâmetro selecionado pelo método. Esse passo é repetido até que todos os pontos de dados pertençam a algum *cluster* dentro da hierarquia. A estrutura hierárquica final é denominada dendograma, definida como uma árvore de *clusters* aglomerados que fornece uma visualização informativa do agrupamento. Ao aplicar o HC, é necessário utilizar métricas para determinar a distância entre pares de *clusters*. Neste estudo, foi utilizada a distância euclidiana, comumente empregada para pontos de dados individuais (OLSON, 1995).

² O princípio da máxima verossimilhança se baseia na definição de parâmetros que possam estimar o ajuste dos dados. A função de verossimilhança aplicada ao algoritmo pode assumir alguma forma de distribuição de densidade de probabilidade, como, por exemplo, uma distribuição normal. Para obter os parâmetros que maximizem a capacidade de predição do modelo para o conjunto de dados, pode-se assumir que as instâncias são independentes e uniformemente distribuídas. A probabilidade do desfecho é calculada como produto das probabilidades de cada parâmetro (FONTANA, 2020).

4.6.3 Algoritmos de aprendizagem supervisionada

Após aplicação dos algoritmos de formação de *clusters*, foram aplicadas técnicas de aprendizagem supervisionada. A aprendizagem de máquina supervisionada parte do conhecimento prévio do resultado na forma de um conjunto de dados rotulados, ou seja, o processo de treinamento envolve especificar qual o desfecho para cada instância avaliada (PALACIO-NIÑO; BERZAL, 2019). Cada uma das instâncias ou entradas do conjunto de dados é representada por um grupo de variáveis que podem ser contínuas, categóricas ou binárias; caso as instâncias venham acompanhadas de um rótulo, a aprendizagem é categorizada como supervisionada (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006). Dada a característica binária do desfecho avaliado no presente estudo, foram aplicados algoritmos de classificação, sendo eles: *K-Nearest Neighbor*, *Naive Bayes*, Regressão logística, *Support Vector Machines*, J48 e *Random Forest*.

O algoritmo *K-Nearest Neighbor* (K-NN) se baseia no princípio de que as instâncias de um conjunto de dados possuem propriedades similares e estão próximas umas das outras. O método realiza a classificação das instâncias com base entre o ponto de dados avaliado e seus k vizinhos mais próximos, ou seja, o rótulo de uma instância não classificada pode ser determinado pela observação da classe mais frequente entre os vizinhos mais próximos. O algoritmo traça uma linha em uma nuvem de pontos, sendo que o valor de k deve ser informado pelo usuário e constitui um importante parâmetro para o desempenho do método (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006). Neste estudo, foram avaliadas as distâncias Euclidiana normalizada e de Manhattan. A distância Euclidiana estabelece um método simples e intuitivo no qual a distância entre dois pontos é medida por uma linha reta. É uma métrica de distância utilizada mais frequentemente, mas nem sempre oferece melhores resultados. A métrica de Manhattan estabelece uma distância retilínea entre dois pontos, ou seja, mede a distância entre pontos ao longo de um caminho retangular com curvas em ângulo reto (SHAHID *et al.*, 2009).

O classificador *Naive Bayes* (NB) é um método que estima a probabilidade de o evento ocorrer dado um determinado conjunto de variáveis independentes. O algoritmo é baseado na suposição simplificadora de que os valores dos atributos são condicionalmente independentes. De modo geral, os classificadores *Bayes* utilizam as probabilidades de um desfecho como funções discriminantes diante do vetor de uma variável. Entretanto, em um conjunto de dados com várias variáveis, essa distribuição é multidimensional, e a estimativa

se torna difícil. O método NB, portanto, utiliza uma suposição simplificadora de que as variáveis são independentes (WATSON, 2001). Neste estudo, o algoritmo foi aplicado utilizando *Kernel estimator*. *Kernel estimators* ou estimadores de densidade não paramétricos são uma classe de estimadores que supõe que a densidade do fenômeno varia de forma suave e não de maneira abrupta com picos ou descontinuidades, produzindo uma superfície mais representativa do fenômeno em estudo (BONAT; DALLAZUANA, 2007). Também foi avaliado o algoritmo utilizando discretização supervisionada, uma técnica que limita atributos numéricos em blocos, facilitando a identificação de padrões no conjunto de dados (FRANK; HALL; WITTEN, 2016).

O algoritmo de regressão logística (RL) é um método de classificação paramétrico que estima a probabilidade para uma determinada categoria de desfecho a partir de modelos lineares generalizados. A estimação da probabilidade de ocorrência do desfecho baseia-se na ponderação do efeito que cada uma das variáveis explicativas exerce sobre a variável resposta. Os parâmetros são baseados no conjunto de dados e, em geral, utilizam a estimativa por máxima verossimilhança. Os parâmetros geram coeficientes e interceptos que podem ser interpretados (DREISEITL; OHNO-MACHADO, 2002).

O algoritmo *Support Vector Machines* (SVM) constrói limites entre o conjunto de dados, definindo margens em ambos os lados de um hiperplano que separa duas classes de dados. Tal margem é maximizada pela criação da maior distância possível no hiperplano que separa as duas categorias. No caso de dados separáveis linearmente, uma vez que o hiperplano de separação ideal é encontrado, os pontos de dados que ficam em sua margem são conhecidos como pontos do vetor de suporte. Esses vetores definem as margens ou limites. A complexidade do modelo definido pelo algoritmo SVM não é afetada pelo número de variáveis (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006).

Os últimos algoritmos avaliados J48 e *Random Forest* (RF) são fundados no conceito de árvore de decisão. Os algoritmos de árvore de decisão classificam as instâncias baseados nos valores assumidos por cada variável, estabelecendo uma estrutura semelhante a uma árvore com nodos ou nós e galhos. Os nós representam uma determinada variável a ser classificada e os galhos que deles partem representam os valores que um determinado nó pode assumir (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006). O algoritmo J48 constrói uma árvore ao encontrar regras no conjunto de dados que são processadas, gerando predições. A variável desfecho é considerada a primeira regra, e o número de nodos refere-se ao número de instâncias ou variáveis que são informativas para determinar o desfecho, ou seja, as variáveis

que são cobertas pela regra. A raiz da árvore é considerada a variável mais informativa dentro do conjunto de dados (FRANK; HALL; WITTEN, 2016).

O algoritmo RF é constituído por várias árvores de decisão. Cada uma delas é formada pela seleção aleatória de variáveis que são divididas a partir do cálculo da melhor divisão observada no conjunto de treinamento (BIAU, 2012). O método realiza o agrupamento e a aleatoriedade das variáveis para construir árvores individuais e cria uma floresta não correlacionada de árvores sem a realização de “podas”, possuindo maior potencial de predição quando comparado às árvores individuais (FRANK; HALL; WITTEN, 2016). Neste estudo, também foram ranqueadas as variáveis que mais influenciaram na predição do adoecimento a partir da redução média de impureza, também conhecido como importância Gini, que diz respeito à proporção de amostras que atingem um determinado nó em média sobre todas as árvores geradas pelo conjunto de dados. É uma medida da importância da variável que estima seu valor em todas as árvores que compõem a floresta. Sendo assim, as variáveis mais importantes são aquelas com maior redução média de impureza e, portanto, mais altas no gráfico (LOUPPE *et al.*, 2013).

4.6.4 Aplicação dos algoritmos

Com o objetivo de garantir a capacidade do modelo de prever corretamente o desfecho, é necessário que ele esteja ajustado aos dados e possua uma precisão adequada. Para tal, torna-se necessário que os dados utilizados para avaliar o modelo não sejam os mesmos utilizados para o treinamento ou ajuste. Caso os dados de treinamento e teste fossem os mesmos, o algoritmo iria sempre realizar a previsão correta dos dados (FONTANA, 2020). São várias as técnicas utilizadas para dividir o conjunto de dados para treino e teste. Em geral, cerca de dois terços dos dados são utilizados para o treinamento e o restante para o teste. No presente estudo, optou-se por realizar a técnica de validação cruzada ou *cross-validation*. Nessa técnica, o conjunto de treino é dividido em subconjuntos que são mutuamente exclusivos e de tamanhos iguais. Para cada subconjunto, o algoritmo de classificação é treinado unindo-se todos os outros subconjuntos. A média da taxa de erro referente a cada um dos subconjuntos é uma estimativa da taxa de erro do próprio algoritmo testado (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006). A validação cruzada fornece um conjunto de teste significativo com boa capacidade de generalização do algoritmo (FONTANA, 2020).

4.6.5 Avaliação dos modelos de predição

A escolha do melhor algoritmo envolve uma etapa crítica que é a avaliação do modelo de predição (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006). A avaliação de um algoritmo de classificação envolve métricas numéricas ou a representação gráfica que trazem informações sobre o desempenho do modelo, possibilitando compreender o algoritmo em execução. Para avaliar os algoritmos de classificação, as métricas são calculadas a partir dos dados tabulados na matriz de confusão, sendo eles: verdadeiro positivo (TP), falso positivo (FP), falso negativo (FN) e verdadeiro negativo (TN) (LEVER; KRZYWINSKI; ALTMAN, 2016). A matriz de confusão e as fórmulas das métricas sensibilidade, precisão, acurácia e F1 score seguem apresentadas na Figura 4.

FIGURA 4 - Matriz de confusão.

		Predicted			
		+	-		
Actual	+	TP Type II error	FN Type I error	Sensitivity (recall) TP/●	False negative rate FN/●
	-	FP Type I error	TN	False positive rate FP/●	Specificity TN/●
Precision		TP/■	False omission rate FN/■	Accuracy (TP + TN)/(● + ●)	
FDR		FP/■	Negative predictive value TN/■	F ₁ score 2TP/(2TP + FP + FN)	

Fonte: LEVER; KRZYWINSKI; ALTMAN, 2016.

A acurácia é uma métrica de fácil interpretabilidade que mede o quanto o modelo acerta, ou seja, as predições corretas para a presença ou ausência do desfecho. Entretanto, esse parâmetro não define um bom algoritmo, pois não considera as instâncias que foram preditas incorretamente (FN e FP). Uma métrica adequada para compreender os FN é a sensibilidade também denominada *recall* ou taxa de verdadeiros positivos. A sensibilidade indica a proporção de previsões positivas que foi classificada corretamente, ou seja, a capacidade do modelo de identificar corretamente os indivíduos que adoeceram. É uma métrica útil em situações de diagnóstico quando se pretende minimizar falsos negativos, entretanto, não leva em consideração os TN e os FP (LEVER; KRZYWINSKI; ALTMAN, 2016).

A métrica especificidade mede a proporção de previsões negativas que foram classificadas corretamente e se refere à capacidade do modelo de identificar corretamente os

indivíduos que não desenvolveram a doença. Contudo, é um parâmetro que não contabiliza os FN ou TP. A precisão, também denominada valor de predição positiva, indica a proporção de predições positivas que são corretas entre todas as predições positivas (TP e FP). As métricas agregadas podem ser utilizadas como medidas que resumem a matriz de confusão. Uma das métricas agregadas é o escore F1, uma média da precisão e da sensibilidade (*recall*) (LEVER; KRZYWINSKI; ALTMAN, 2016). De modo geral, os estudos utilizam mais de uma métrica na avaliação de um modelo. Esse mesmo princípio foi adotado na avaliação dos algoritmos de classificação aplicados no presente estudo.

Neste estudo, as métricas mais valoradas na validação do modelo de predição foram a precisão, sensibilidade e o escore F1, uma vez que apresentar a doença é mais importante que sua ausência, ou seja, o melhor modelo é aquele capaz de descobrir a doença infecciosa latente (LIM; TUCKER; KUMARA, 2017).

4.7 Considerações éticas e financiamento

O presente estudo atende às determinações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Os projetos foram submetidos à análise e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Os projetos “Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da Microrregião de Almenara, MG” e “Transmissão e controle da hanseníase no município de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença”, referentes à Onda 1, foram aprovados por meio dos pareceres ETIC N. 0454.0.203.000-10 e N. 158/09, respectivamente. O projeto “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” foi aprovado em 2012, por meio do parecer CAAE: 01910312.5.0000.5149. Os pareceres encontram-se no anexo A.

Os projetos de pesquisa receberam auxílio financeiro das seguintes fontes: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio do Edital MCT-CNPq/MS-SCTIE-DECIT – N. 34/2008, Processo N. 576215/2008-2, aplicado pelo Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro; da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo Edital Universal 2012; e da Secretaria de Vigilância à Saúde do Ministério da Saúde pelo edital 01/2012.

*“Linha severa da longínqua costa —
Quando a nau se aproxima ergue-se a encosta
Em árvores onde o Longe nada tinha;
Mais perto, abre-se a terra em sons e cores:
E, no desembarcar, há aves, flores,
Onde era só, de longe a abstrata linha.”*

(Trecho do poema II. Horizonte)

Fernando Pessoa

Resultados

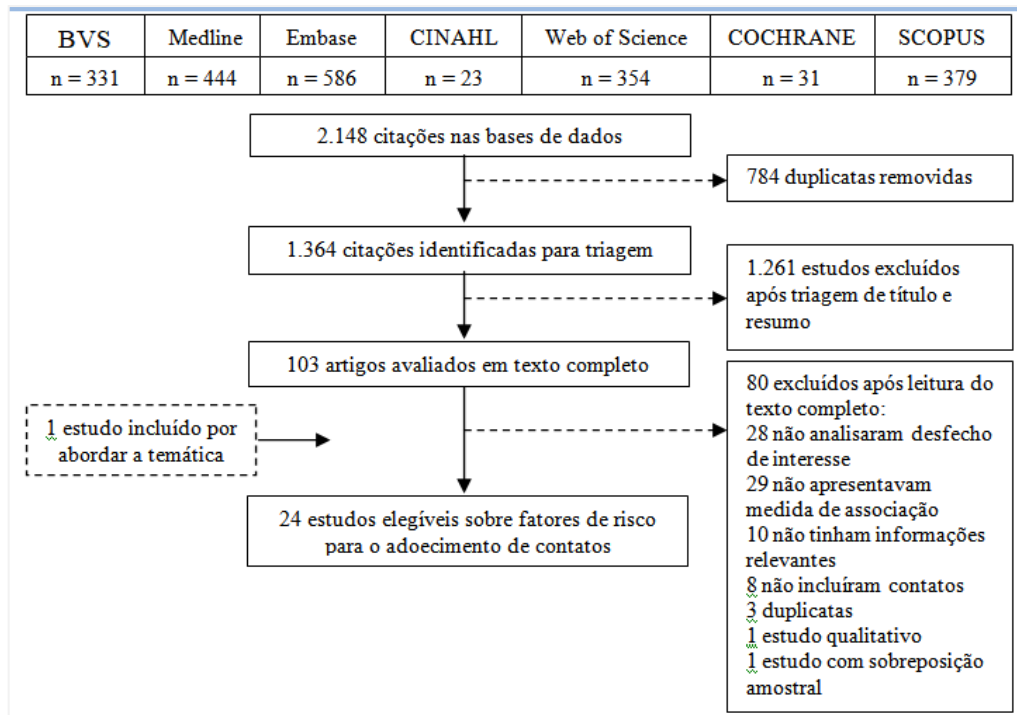
5. RESULTADOS

Os resultados serão divididos em três seções principais. A primeira seção apresenta o modelo teórico do adoecimento por hanseníase, produto da revisão sistemática. A segunda seção aponta os determinantes do processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos. A terceira expõe o modelo de predição do adoecimento de contatos em regiões endêmicas.

5.1 Modelo teórico do adoecimento por hanseníase em contatos

A construção do modelo teórico do adoecimento por hanseníase em contatos foi baseada nos resultados da revisão sistemática. O rastreamento contabilizou 2.148 referências para triagem de título e resumo. A triagem totalizou 103 trabalhos para leitura de texto completo. Ao final, 23 trabalhos foram considerados elegíveis, conforme apresentado na Figura 5. Foi incluído por conhecimento dos pesquisadores um estudo adicional, presente no Repositório de Teses da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

FIGURA 5 - Processo de seleção dos estudos elegíveis.



Fonte: Elaboração própria.

A revisão sistemática foi realizada a partir de 22 artigos científicos e duas teses. Do total de 24 trabalhos incluídos, 92% (n=23) eram estudos de coorte e apenas um estudo transversal. O período de seguimento das coortes variou de um a 20 anos, sendo que 56% acompanharam os contatos por até cinco anos. Os trabalhos foram publicados entre 1991 e 2019. O ano com maior número de publicações na temática foi 2012 com um total de três trabalhos. O idioma mais frequente foi o inglês, sendo os demais estudos disponibilizados em português (Quadro 4).

Os trabalhos identificados foram conduzidos, em sua maioria, em países nos quais a situação epidemiológica da hanseníase é um problema de saúde pública historicamente relevante. Brasil e Índia foram os países em que houve uma maior frequência de estudos sobre fatores de risco para adoecimento de contatos: 54% e 21%, respectivamente. Os demais estudos incluíram as Filipinas, Indonésia, Comores, Venezuela, Malawi e Polinésia Francesa. A amostra dos estudos variou entre 68 e 28.092 indivíduos, com 62% apresentando amostra maior que mil participantes e 29% maior que cinco mil participantes. Os indivíduos incluídos eram, em sua maioria, adultos; entretanto, dois trabalhos recrutaram menores de 15 anos. A maioria dos estudos avaliou apenas contatos. Os demais trabalhos incluíram, além dos contatos, indivíduos sem histórico de contato com casos de hanseníase (n=2) ou escolares (n=1). Para a categorização do contato com o caso de hanseníase, os estudos estabeleceram diferentes definições: contato domiciliar, intradomiciliar, peridomiciliar, familiar e social.

Ao analisar a incidência de hanseníase nos contatos reportada nos estudos, observou-se uma variação de 0,21% a 21,7%. O país com menor incidência da doença entre contatos foi a Venezuela. Os estudos realizados no Brasil tiveram, de maneira geral, uma maior incidência de hanseníase nos contatos com uma média de 8,48%. Aqueles realizados nas Filipinas e Indonésia apresentaram resultados semelhantes, com o adoecimento de 5% e 4,2% dos contatos, respectivamente. A incidência de hanseníase entre os contatos avaliados na Índia variou de 0,52% a 4,4%.

QUADRO 3 - Características gerais dos estudos observacionais incluídos.

Referência	País	Período	Amostra Contatos / Grupo comparação (n)	Desfecho n (%)	NOS
1. FEENSTRA <i>et al.</i> , 2012	Índia	2002-2008	Contatos domiciliares, peridomiciliares e sociais Grupo quimioprofilaxia ^a (11.458) / Grupo placebo (11.497)	146 (0,52%)	9

2. BAKKER <i>et al.</i> , 2006	Indonésia	2000-2004	Contatos domiciliares e peridomiciliares (284) / Indivíduos sem contato (4.619)	15 contatos (4,22%) / 29 não contatos (0,63%)	8
3. MOET <i>et al.</i> , 2006	Índia	2002-2003	Contatos domiciliares e intradomiciliares (21.867)	159 (0,63%)	8
4. SALES <i>et al.</i> , 2011	Brasil	1987-2007	Contatos domiciliares (6.158)	452 (7,34%) 319 casos coprevalentes / 133 incidentes	9
5. FINE <i>et al.</i> , 1997	Malawi	1979-1989	Contatos intradomiciliares e domiciliares (8.741)	331 (3,79%)	9
6. DURÃES <i>et al.</i> , 2010	Brasil	1998-2002	Contatos intradomiciliares e peridomiciliares (1.040)	211 casos coprevalentes (20,3%)	9
7. DURÃES <i>et al.</i> , 2005	Brasil	1998-2002	Contatos domiciliares, peridomiciliares e sociais (254)	55 (21,65%)	5
8. BRASIL <i>et al.</i> , 2003	Brasil	1990-1993	Contatos intradomiciliares (679) / Indivíduos sem contato (6.737)	22 contatos (3,24%) / 60 não contatos (0,89%)	6
9. CHANTEAU <i>et al.</i> , 1993	Polinésia Francesa	1983-1992	Contatos familiares (1.201)	14 (1,17%)	7
10. DÜPPRE <i>et al.</i> , 2012	Brasil	1987-2007	Contatos domiciliares (2.135)	60 (2,81%)	8
11. ORTUNO-GUTIERREZ <i>et al.</i> , 2019	Comores	2015-2017	Contatos grupo quimioprofilaxia ^a (259) / grupo placebo (5.760)	7 contatos ^a (2,7%) 146 placebo (2,65%)	8
12. BARRETO <i>et al.</i> , 2015	Brasil	2010-2012	Contatos domiciliares (143) / Escolares (111)	43 (16,9%)	6
13. DOUGLAS <i>et al.</i> , 2004	Filipinas	1985-1996	Contatos domiciliares (559)	27 (5%)	9
14. MATOS, 2000	Brasil	1987-1998	Contatos intradomiciliares (670)	23 (3,43%)	8
15. GOULART <i>et al.</i> , 2008	Brasil	2002-2007	Contatos domiciliares (1.396)	28 (2%)	6
16. VIJAYAKUMARAN <i>et al.</i> , 1998	Índia	1984-1994	Contatos domiciliares (1.661)	65 (3,9%)	7
17. ARAUJO <i>et al.</i> , 2015	Brasil	2002-2013	Contatos domiciliares (2.992)	75 (2,5%)	7
18. NAGAO-DIAS <i>et al.</i> , 2019	Brasil	2015-2017	Contatos domiciliares e peridomiciliares <15 anos (68)	8 (11,8%)	6
19. ULRICH <i>et al.</i> , 1991	Venezuela	4 anos	Contatos domiciliares (9.545)	20 (0,21%)	7
20. REIS <i>et al.</i> , 2014	Brasil	2002-2012	Contatos domiciliares (826)	26 (3,15%)	7
21. ARAUJO <i>et</i>	Brasil	2003-2015	Contatos domiciliares	7 (6,7%)	7

<i>al.</i> , 2016			(104)		
22. ANDRADE, 2012	Brasil	2002-2011	Contatos domiciliares (2.840)	74 (2,61%)	8
23. RICHARDUS <i>et al.</i> , 2017	Índia	2002-2003 2008-2009	Contatos domiciliares (224)	25 (0,85%)	9
24. DAYAL; BHARADWAJ, 1995	Índia	1986-1990	Contatos < 15 anos (455)	20 (4,4%)	7

Legenda: NOS – Escore de qualidade medido pelo instrumento *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*; ^a Quimioprofilaxia com rifampicina dose única.

A avaliação dos estudos pelo instrumento NOS mostrou que os escores de qualidade e risco de viés foram entre seis e nove estrelas. A maioria (n=19; 79%) dos estudos teve um baixo risco de viés. Entre aqueles com potencial viés, estes decorreram de perda de seguimento e comparabilidade limitada entre grupos pela ausência de pareamento na metodologia ou ausência de análises ajustadas. O estudo com delineamento transversal não pôde ser avaliado uma vez que o instrumento não possui questionário padronizado específico.

Os determinantes sociais, suscetibilidade genética e características de exposição ao *M. leprae* avaliados pelos estudos elegíveis seguem descritos no Quadro 5. As medidas de efeito reportadas nos trabalhos incluídos na revisão sistemática subsidiaram uma metanálise dos determinantes sociais, suscetibilidade genética e características de exposição ao *M. leprae* cujos resultados são apresentados no Apêndice G. O detalhamento metodológico, resultados completos, incluindo análises de sensibilidade e do viés de publicação, assim como a discussão dos resultados constam no trabalho “Fatores associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: revisão sistemática e metanálise” fruto desta tese (NIITSUMA *et al.*, 2021).

QUADRO 4 - Fatores de risco associados ao adoecimento por hanseníase em contatos.

Ref.	País	Fatores de risco
1	Índia	Placebo: idade (OR: 0,98; IC95%: 0,96-1,0; p=0,01); ≥ 2 pacientes no <i>cluster</i> de contato (OR: 6,05; IC95%: 3,31-10,8; p<0,001); sexo masculino (OR:0,51; IC95%: 0,32-0,82; p=0,006); Análise multivariada: idade (OR: 0,98; IC95%: 0,96-1; p=0,03); ≥ 2 pacientes no <i>cluster</i> de contato (OR: 5,97; IC95%: 3,31-10,8; p<0,001); sexo masculino (OR:0,53; IC95%: 0,32-0,87; p=0,015). Quimioprofilaxia: ≥ 2 casos no <i>cluster</i> (OR: 2,68; IC95%:1,39-5,16; p=0,003). Análise multivariada: ≥ 2 pacientes casos no <i>cluster</i> (OR: 5,97; IC95%: 3,31-10,8; p<0,001); caso MB (OR:1,80; IC95%: 1,01; IC95%: 1,01-3,20; p=0,045).
2	Indonésia	Sexo masculino (HR: 2,01; IC95%: 1,10-3,70; p=0,02); idade 0-5 anos (HR: 0,13; IC95%:0,02-0,95; p=0,045); tamanho da família – 1-4 x 8-16 pessoas (HR: 3,47; IC95%:1,51-7,98; p=0,003); anti-PGL-1(+) (HR: 3,48; IC95%: 1,05-11,6; p=0,042); contato peridomiciliar (HR: 3,29; IC95%: 1,11-9,77; p=0,032); contato domiciliar (HR: 3,57; IC95%: 1,18-10,7; p= 0,024); contato domiciliar de > 1 caso

		(HR: 6,65; IC95%: 1,46-30,3; p=0,014); contato domiciliar de caso MB (HR: 5,27; IC95%: 1,91-14,6; p=0,001); contato domiciliar de caso IB (+) (HR: 7,77; IC95%: 1,71-35,4; p=0,008); contato domiciliar de caso com incapacidade física (HR: 9,97; IC95%: 2,04-48,7; p=0,004); contato de caso anti-PGL-1(+) (HR: 103; IC95%: 3,22-33,1; p<0,001); contato domiciliar de caso com DNA do <i>M. leprae</i> em mucosa nasal (HR:14,3; IC95%: 4,17-49,3; p=<0,001); contato de 1 paciente com DNA do <i>M. leprae</i> em mucosa nasal (HR: 13,5; IC95%: 3,17-57,8; p<0,001); contato de >1 paciente, pelo menos 1 com DNA do <i>M. leprae</i> em mucosa nasal (HR: 17; IC95%: 1,86-156; p=0,012).
3	Índia	Idade 15-19 anos (OR: 2,98; IC95%: 1,46-6,09; p=0,003); 20-29 (OR: 1,53; IC95%: 0,73-3,22; p=0,26); 30-39 (OR: 2,19; IC95%: 1,08-4,46; p=0,03); 40-49 (OR: 3,02; IC95%: 1,49-6,12; p=0,002); ≥ 50 (OR: 3,51; IC95%: 1,76-7,00; p=0,005). Contato domiciliar (OR: 3,38; IC95%: 1,97-5,81; p=0,005); vizinho de porta (OR:1,89; IC95%:1,15-3,10; p=0,012). Filho (OR: 3,49; IC95%: 1,96-6,23; p<0,001); pais (OR:2,39; IC95%: 1,13-5,06; p=0,022); irmão(ã) (OR: 2,84; IC95%: 1,56-5,16; p=0,001); cônjuge (OR: 3,29; IC95%: 1,56-6,96; p=0,002); consanguíneo (OR: 2,21; IC95%: 1,56-3,13; p<0,001). Caso PB 2-5 lesões (OR: 1,62; IC95%: 1,11-2,35; p=0,012).Análise multivariada: classificação operacional (p=0,04), distância física do caso (p=0,001), consanguinidade (p=0,029) e idade (p=0,003).
4	Brasil	Casos coprevalentes: < 4 anos de estudo (OR: 3,31; IC95%: 1,87-5,58); 4-10 anos de estudo (OR: 2,53; IC95%: 1,37-4,64); renda < 3 salários mínimos/mês (OR: 1,85; IC95%: 1,35-2,54); contato ≥ 5 anos (OR: 2,64; IC95%: 1,75-3,98); contato domiciliar (OR: 1,44; IC95%: 1,11-1,86); cicatriz BCG (OR: 0,31; IC95%:0,24-0,39); renda familiar do caso ≤ 2 salários mínimos/mês (OR: 2,17; IC95%: 1,34-3,52); 2-3 salários mínimos/mês (OR: 2,31; IC95%: 1,44-3,70); caso com incapacidade física grau 2 (OR: 1,50; IC95%: 1,04-2,16); caso do sexo masculino (OR: 1,47; IC95%: 1,07-2,01); caso IB 1-3+ (OR: 1,91; IC95%: 1,28-2,86); caso IB > 3+ (OR: 4,37; IC95%: 2,95-6,46). Casos incidentes: contato domiciliar (OR: 2,05; IC95%: 1,35-3,11); cicatriz BCG (OR: 0,47; IC95%: 0,33-0,67); vacinação de contatos (OR: 0,44; IC95%: 0,30-0,64); > 15 anos (OR: 8,37; IC95%: 1,12-62,4); caso do sexo masculino (OR: 1,61; IC95%: 1,03-2,53); caso IB 1-3+ (OR: 4,30; IC95%: 2,12-8,71); caso IB >3+ (OR: 7,31; IC95%: 3,63-4,75). Análise multivariada: Consanguíneo: coprevalentes (OR: 1,89; IC95%: 1,42-2,51), incidentes (OR: 1,54; IC95%: 1,00-2,37). Cicatriz BCG: coprevalentes (OR: 0,28; IC95%: 0,21-0,37), incidentes (OR: 0,45; IC95%: 0,30-0,68). Vacinação BCG: incidentes (OR: 0,44; IC95%: 0,29-0,64). Caso com escolaridade <4 anos: coprevalentes (OR: 2,72; IC95%: 1,54-4,79). Escolaridade 4-10 anos: coprevalentes (OR: 2,40; IC95%: 1,30-4,42). Caso IB 1-3+: coprevalentes (OR: 1,79; IC95%: 1,19-2,70), incidentes (OR: 4,64; IC95%: 2,26-9,55). Caso IB >3+: coprevalentes (OR: 4,07; IC95%: 2,73-6,09), incidentes (OR: 8,63; IC95%: 4,14-18).
5	Malauí	Contato intradomiciliar de MB (RT: 8,6), contato domiciliar de MB (RT: 5,1). Fator de interação: Idade 5-9 anos: caso MB - contato domiciliar (RT: 19,6; IC95%:4,5-84,9), contato intradomiciliar (RT: 37,2; IC95%: 8,5-162). 10-19 anos: caso MB - contato domiciliar (RT: 5,7; IC95%: 1,8-18,2); contato intradomiciliar (RT: 9,3; IC95%: 2,3-38); caso PB - contato domiciliar (RT: 2,8; IC95%: 1,7-4,7); contato intradomiciliar (RT: 2,5; IC95%: 1,2-5,2). ≥ 20 anos: caso MB - contato domiciliar (RT: 8,3; IC95%: 3,4-20,4). Sexo masculino: caso MB - contato intradomiciliar (RT: 14,6; IC95%: 4,6-46); contato domiciliar (RT: 2,0; IC95%: 1,2-3,3). Sexo feminino: caso MB - contato intradomiciliar (RT: 4,8; IC95%: 1,2-19,2); contato domiciliar (RT: 1,7; IC95%: 1,1-2,7); caso PB - contato intradomiciliar (RT: 1,8; IC95%: 1,0-3,4). Cicatriz BCG: caso MB - contato domiciliar (RT: 4,8; IC95%: 2,1-10,9); contato intradomiciliar (RT: 8,9; IC95%: 3,3-24); caso PB - contato domiciliar (RT: 2,5; IC95%: 1,2-5,1). BCG ausente: caso PB - contato domiciliar (RT: 1,8; IC95%: 1,2-2,6)
6	Brasil	Parentesco de 1º grau (OR: 2,42; IC95%: 1,75-3,35; p<0,001); contato domiciliar

		(OR: 2,44; IC95%: 1,69-3,4; p<0,001). Análise multivariada: parentesco de 1º grau (OR: 2,05); contato domiciliar (OR: 2,0).
7	Brasil	Consanguinidade (OR: 2,80; IC95%: 1,77-7,74; p= 0,02).
8	Brasil	Contato domiciliar (RR: 3,64; IC95%: 2,25-5,89); anti-PGL-1 (+) (RR: 5,44; IC95%: 3,40-8,71); contato domiciliar com anti-PGL-1 (+) / não contato com anti-PGL-1(-) (RR: 27; IC95%: 21,1-34,7); contato domiciliar com anti-PGL-1 (-) / não contato com anti-PGL-1 (-) (RR: 3,14; IC95%: 2,37-4,17).
9	Polinésia Francesa	Contato familiar (RR: 30,8); anti-PGL-1(+) (p=0,2).
10	Brasil	Anti-PGL-1 (+) (RT: 3,2; IC95%: 1,6-6,1). Análise ajustada: vacinados com BCG após diagnóstico – anti-PGL-1 (+) (RT: 4,1; IC95%: 1,9–8,8); idade <15 anos (RT: 2,7; IC95%:1,1–6,9); ≥ 36 anos (RT: 2,9; IC95%: 1,2–7,0), contato domiciliar (RT: 2,7; IC95%: 1,1–6,4); IB/família 2,6-3,5 (RT: 9,3; IC95%: 3,4–5,5); soma do IB/família ≥3,6+ (RT: 10,6; IC95%: 4,1–27,3). Não vacinados – anti-PGL-1 (+) (RT: 3,2; IC95%: 1,2–8,1); ≥21 anos (RT: 11; IC95%: 1,7-71,2); IB/família ≥3,6+ (RT: 4,1; IC95%: 1,3-13,1).
11	Comores	Contato intradomiciliar (RT: 2,4; IC95%: 1,5–3,6); distância física 1-25m do caso (RT: 1,8; IC95%: 1,3–2,5).
12	Brasil	Anti-PGL-1 (+) (OR: 2,7; IC95%: 1,29–5,87; p<0,01); > 1 caso (OR: 2,6; IC95%: 1,18–5,91; p<0,05).
13	Filipinas	Anti-PGL-1 (+) (RH: 7,65; IC 95%: 3,53-16,6), ajuste sexo/idade (RH: 6,9; IC 95%: 3,23-15,8). PGL-1 (+) / caso MB (RH: 34,4; IC 95%: 7,14-166), ajuste (RH: 24; IC95%: 4,92-117). PGL-1 (+) / caso PB (RH: 3,52; IC95%: 1,24-10), ajuste (RH: 3,80; IC95%: 1,3-11,1).
14	Brasil	Mitsuda (-) (OR: 3,09; IC95%: 1,73-5,51); BCG (OR: 0,38; IC95%: 0,21-0,67); MB (OR: 2,54; IC95%: 1,24-5,19).
15	Brasil	Caso MB (OR: 2,3; IC95%: 0,69-7,70; p>0,05); hanseníase lepromatosa (OR: 3,8; IC95%: 1,77-8,06; p<0,05); PGL-1 (+) (OR: 5,58; IC95%: 2,56-12,2); Mitsuda>7 mm (milímetros) (OR: 0,16; IC95%: 0,05-0,46); BCG (OR: 0,27; IC95%: 0,13-0,59). BCG (-) / Mitsuda (-) / PGL-1 (+) (OR: 24,4; IC95%: 9,7-61,5); BCG (-) / PGL-1 (+) (OR: 19,1; IC95%: 8,1-45,5); Mitsuda (-) / PGL-1 (+) (OR: 11,3; IC95%: 5-25,4); BCG (-) / Mitsuda (-) (OR: 5,7; IC95%: 2,7-12,3); BCG (+) / Mitsuda (+) (OR: 0,06; IC95%: 0,01-0,57).
16	Índia	Caso IB ≥ 2+ (RR: 3,01; p<0,001); contato de MB no diagnóstico (RR: 2,85; p=0,001).
17	Brasil	2 cicatrizes BCG (RR: 0,04; IC95%: 0,01-0,03); 1 cicatriz (RR: 0,39; IC95%: 0,22-0,7). Mitsuda: >7 mm (RR: 0,14; IC95%: 0,06-0,36); ≥4 mm (RR:0,29; IC95%: 0,16-0,54). BCG (-) / Mitsuda <7 mm (RR: 3,53; IC95%: 1,99-6,25); Mitsuda <7 mm / anti-PGL-1 (+) (RR: 6,08; IC95%: 3,38-11); BCG (-) / anti-PGL-1 (+) (RR: 7,56; IC95%: 4,78-12); BCG (-) / Mitsuda <7 mm / anti-PGL-1 (+) (RR: 8,1; IC95%: 5,11-12,8).
18	Brasil	Anti-PGL-1 (+) (RR: 8,5; IC95%: 4-18).
19	Venezuela	Anti-PGL-1 (+) 0,25-0,49 x<0,25 (RR: 2,8); 0,5-0,74 (RR:8,9); 0,75-0,99 (RR: 15,1); ≥1 (RR: 202).
20	Brasil	DNA do <i>M. leprae</i> - sangue (OR: 14,8; IC95%: 3,6-60,8; p<0,0001); anti-PGL-1 (+) (OR: 7,51; IC95%: 3,4-16,7; p<0,0001); Mitsuda >7 mm (OR: 0,23; IC95%: 0,08-0,66; p=0,006).
21	Brasil	DNA <i>M. leprae</i> : swab nasal (RR: 6,24; IC95%: 0,78-50); sangue (RR: 5,54; IC95%: 1,30-23,6). Anti-PGL-1 (+) (RR: 5,97; IC95%: 1,45-24,5). Análise multivariada: DNA swab nasal/biópsia (OR: 2,3; IC95%: 1,0-5,1); biópsia/anti-

		PGL-1 (+) (OR: 4,2; IC95%:1,2-14,8).
22	Brasil	Anti-PGL-1 (+) (RR: 1,72; IC95%: 1,06-2,79).
23	Índia	Anti-PGL-1 (+) na <i>baseline</i> (OR: 1,01; IC95%: 0,78-1,31; p=0,94); anti-PGL-1 (+) no seguimento (OR: 0,62; IC95%: 0,15-2,62; p=0,52).
24	Índia	Soropositividade a antígenos do bacilo (<i>FLA-ABS Test</i>)/ teste da lepromina (+) (RR:77,5); <i>FLA-ABS Test</i> (+)/teste da lepromina (-) (RR:9,2).

Legenda: HR – Hazard ratio, IB - Índice baciloscópico, MB - Multibacilar, OR – Odds ratio, PB – Paucibacilar, RH – Relative hazard, RR - Risco relativo, RT - Razão de taxas. ^aQuimioprofilaxia com rifampicina dose única. (+) positivo (-) negativo.

Fonte: Elaboração do autor.

5.1.1 Dimensão 1 - Determinantes sociais

Para verificação dos determinantes sociais associados ao adoecimento de contatos, foram analisados sexo, idade e as variáveis relativas às condições socioeconômicas: moradia, renda e escolaridade.

As variáveis sexo e idade foram avaliadas em sete estudos, todos com delineamento coorte, bem como analisadas como fator de interação com outras características de contato em um dos estudos; em outros dois, foram feitas análises ajustadas para essas covariáveis. Ao avaliar a associação da idade com a hanseníase em contatos, dois estudos reportaram uma menor incidência naqueles com idade igual ou inferior a cinco anos (BAKKER *et al.*, 2006; FEENSTRA *et al.*, 2012). Por outro lado, contatos na faixa etária de 15 a 19 anos ou com idade superior a 30 anos tiveram maior chance de adoecer, conforme reportado em um dos estudos (MOET *et al.*, 2006). Os resultados da associação do sexo com o adoecimento foram divergentes com estudos reportando proteção e outros riscos para o sexo masculino e ainda outros que não encontraram significância estatística na associação (FINE *et al.*, 1997; BAKKER *et al.*, 2006; MOET *et al.*, 2006; SALES *et al.*, 2011; FEENSTRA *et al.*, 2012). Um dos estudos incluídos avaliou também o sexo e a idade do caso de hanseníase e verificou que contatos de caso índice com idade superior a quinze anos e do sexo masculino tiveram maior risco de adoecimento (SALES *et al.*, 2011).

Três estudos reportaram a relação das condições socioeconômicas com o adoecimento de contatos de casos de hanseníase (BAKKER *et al.*, 2006; SALES *et al.*, 2011; FEENSTRA *et al.*, 2012). Ambos foram coortes prospectivas realizadas em diferentes países: Brasil, Índia e Indonésia. A investigação das condições socioeconômicas abordou o tamanho da família, renda e escolaridade. Houve diferenças nos resultados dos estudos que avaliaram a associação do tamanho da família e a hanseníase em contatos. O primeiro comparou grupos de contatos

domiciliares, peridomiciliares e sociais, não encontrando associação (FEENSTRA *et al.*, 2012). O segundo comparou famílias de até 4 pessoas com famílias de 8-16 indivíduos entre grupos de contatos (domiciliares e peridomiciliares) e pessoas sem contato. Houve maior risco entre contatos que compartilhavam ambientes com maior agregação de pessoas no local de convívio (BAKKER *et al.*, 2006).

Resultados semelhantes foram observados na análise da renda em dois estudos realizados na Índia e no Brasil. O primeiro não evidenciou associação da renda com o adoecimento de contatos (FEENSTRA *et al.*, 2012). O segundo, no entanto, verificou que a renda mensal inferior a três salários mínimos esteve associada ao adoecimento de contatos, mesmo quando analisada apenas a renda familiar do caso de hanseníase (SALES *et al.*, 2011).

Apenas um dos estudos incluídos analisou a variável escolaridade. Os resultados mostraram que contatos com menor escolaridade tiveram uma chance maior de se tornarem casos da doença. A chance de tornar-se caso foi ainda maior entre contatos com menos de quatro anos de estudo. Na análise multivariada, ser contato de caso com menos de 10 anos de estudo aumentou a chance de tornar-se caso coprevalente em quase três vezes (SALES *et al.*, 2011). Os resultados da metanálise dos determinantes sociais são apresentados na Figura 8a até 8c do Apêndice G.

5.1.2 Dimensão 2 - Suscetibilidade genética

A suscetibilidade genética foi avaliada a partir da variável consanguinidade com o caso de hanseníase em cinco estudos que categorizaram o parentesco consanguíneo pela distância genética. Foram considerados parentes de primeiro grau os filhos, pais e irmãos do caso de hanseníase. Também foram avaliados parentes de segundo grau e indivíduos não consanguíneos que incluíram: cônjuge, genro, nora, enteado, sogro, madrasta, padrasto ou outro parente. Alguns estudos não estratificaram a consanguinidade pelo grau de parentesco. Os trabalhos reportaram maior risco de hanseníase para contatos consanguíneos, sobretudo parentes de primeiro grau (DURÃES *et al.*, 2005; MOET *et al.*, 2006; DURÃES *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2011). A associação do parentesco consanguíneo com o caso e o adoecimento de contatos permaneceu significativa, inclusive, nos estudos que realizaram análise multivariada (MOET *et al.*, 2006; DURÃES *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2011). Os estudos não verificaram diferenças na chance de adoecimento entre parentes de segundo grau. Por outro lado, um estudo verificou chance maior de desenvolver a hanseníase entre cônjuges de casos

da doença (MOET *et al.*, 2006). Os resultados referentes à metanálise da suscetibilidade genética à hanseníase constam na Figura 8d do Apêndice G.

5.1.3 Dimensão 3 - Exposição ao *Mycobacterium leprae*

Para avaliação desta dimensão, optou-se por subdividir a análise das características da exposição ao *Mycobacterium leprae* em duas seções: a primeira aborda os fatores de risco relacionados à convivência com o caso de hanseníase; a segunda aborda as respostas imunológicas desencadeadas pela exposição ao bacilo.

A análise dos fatores de risco associados à convivência com o indivíduo doente incluiu as características do contato e as características clínicas do caso de hanseníase. Dentre os estudos incluídos, onze deles avaliaram as características do contato com o caso de hanseníase, todos com delineamento coorte. Estas características foram reportadas de maneira que foi possível categorizá-las em: tipo de contato, distância física do caso, período de convivência e número de casos. A categoria mais estudada foi o tipo de contato com dez estudos ao todo. A associação com o risco de adoecimento foi avaliada a partir do contato domiciliar, peridomiciliar, familiar e social. Além dessas categorias, um dos estudos estratificou a variável, realizando a categorização a partir do compartilhamento de ambientes específicos (compartilha teto, compartilha cozinha) e definições de vizinhança (MOET *et al.*, 2006). Dois estudos realizaram a análise dessa variável concomitantemente com características clínicas, baciloscópicas e imunológicas do caso, cujos resultados serão apresentados mais adiante.

Em nove estudos, contatos que compartilhavam o domicílio com o caso de hanseníase tiveram maior risco de adoecer quando comparados àqueles que não tiveram contato (CHANTEAU *et al.*, 1993; FINE *et al.*, 1997; BRASIL *et al.*, 2003; BAKKER *et al.*, 2006; DURÃES *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2011; DÜPPRE *et al.*, 2012; ORTUNO-GUTIERREZ *et al.*, 2019) ou mesmo quando comparados aos contatos peridomiciliares (DURÃES *et al.*, 2010) ou contatos sociais (MOET *et al.*, 2006).

A distância física do caso de hanseníase foi avaliada em estudos da Índia, Comores e Indonésia. A variável foi avaliada pela estratificação 75 a 100 metros do caso, 50 a 75 metros do caso, 25 a 50 metros do caso e até 25 metros do caso. A associação da distância física também foi avaliada em análise ajustada. Observou-se em estudos da Índia e Comores que a distância física de até 25 metros do caso de hanseníase foi associada à chance aumentada de adoecimento (MOET *et al.*, 2006; ORTUNO-GUTIERREZ *et al.*, 2019). Na Indonésia não

houve associação significativa da distância física do caso com a hanseníase em contatos (BAKKER *et al.*, 2006).

A análise do período de convivência com o adoecimento foi realizada em dois estudos, ambos no Brasil. Um deles verificou que a convivência por um período mínimo de cinco anos com casos da doença foi associada a um aumento na chance de desenvolver hanseníase em contatos (SALES *et al.*, 2011). Outro estudo, que avaliou diferenças de risco entre contatos vacinados com BCG e não vacinados, verificou uma relação do adoecimento de contatos não vacinados com períodos de convivência iguais ou superiores a 21 anos (DÜPPRE *et al.*, 2012). Três estudos analisaram a relação entre o número de casos de hanseníase no ambiente domiciliar, peridomiciliar ou social e o risco de adoecimento de contactantes. Conviver com mais de um caso de hanseníase foi associado a um aumento significativo na chance de adoecer (BAKKER *et al.*, 2006; FEENSTRA *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2015). Essa associação permaneceu significativa quando analisados contatos que receberam quimioprofilaxia com uma dose de rifampicina (FEENSTRA *et al.*, 2012).

Os aspectos clínicos do caso e a relação com o adoecimento de contatos foram avaliados em nove estudos de coorte, cujas análises compreenderam a classificação operacional, o IB e a presença de incapacidades físicas. A classificação operacional do caso de hanseníase foi analisada em nove trabalhos, sendo que alguns deles utilizaram análises estratificadas por uso de quimioprofilaxia e período de exposição. Maior chance de hanseníase foi observada em contatos de casos diagnosticados com as formas MB (FINE *et al.*, 1997; VIJAYAKUMARAN *et al.*, 1998; MATOS, 2000; DOUGLAS *et al.*, 2004; BAKKER *et al.*, 2006; MOET *et al.*, 2006; GOULART *et al.*, 2008). Essa associação foi observada também em contatos menores de 15 anos que conviveram com o caso em ambiente intradomiciliar (FINE *et al.*, 1997). Apenas dois estudos verificaram maior chance de adoecimento entre contatos de casos PB (FINE *et al.*, 1997; DOUGLAS *et al.*, 2004).

Dos onze estudos, quatro investigaram o IB do caso como fator de risco para a hanseníase e reportaram que contatos de casos com IB positivo tiveram maior chance de adoecer (VIJAYAKUMARAN *et al.*, 1998; BAKKER *et al.*, 2006; SALES *et al.*, 2011; DÜPPRE *et al.*, 2012). O contato com casos de hanseníase apresentando IB>2+ conferiu uma chance duas a três vezes maior de adoecimento quando comparados àqueles que tiveram contato com casos IB negativo (VIJAYAKUMARAN *et al.*, 1998; SALES *et al.*, 2011). Uma chance três vezes maior de adoecimento foi observada entre contatos que conviveram com casos IB>3+ (SALES *et al.*, 2011). Um dos trabalhos analisou a soma dos IB da família do contato e reportou que contatos adoeceram mais em famílias cuja soma dos IB foi maior que

3,6, mesmo entre os vacinados com BCG (DÜPPRE *et al.*, 2012). Apenas dois trabalhos analisaram a relação entre a convivência com casos incapacitados e a hanseníase nos contatos. Os resultados de ambos mostraram um aumento na chance de adoecimento naqueles que conviveram com casos com incapacidade física (BAKKER *et al.*, 2006; SALES *et al.*, 2011). A metanálise das características de convivência e características clínicas do caso índice associadas à hanseníase em contatos segue apresentada na Figura 9 do Apêndice G.

Quanto às respostas imunes desencadeadas frente à exposição ao bacilo, os estudos incluídos avaliaram a associação da imunização com BCG, teste Mitsuda, presença de DNA do bacilo em amostras biológicas e de anticorpos contra antígenos do *M. leprae* no adoecimento dos contatos. Um total de oito dos estudos incluídos abordou a vacinação com BCG. Essa variável foi analisada como fator de interação com tipo de contato em um dos estudos e incluída em análises multivariadas em dois. Dos estudos que avaliaram a presença de cicatriz vacinal de BCG nos contatos, apenas estudos brasileiros evidenciaram diminuição na chance de os contatos desenvolverem a hanseníase (VIJAYAKUMARAN *et al.*, 1998; MATOS, 2000; GOULART *et al.*, 2008; SALES *et al.*, 2011). Uma das coortes verificou que contatos com duas cicatrizes vacinais de BCG tinham menor risco de adoecerem quando comparados aos contatos com apenas uma cicatriz ou ausência dela. Mesmo contatos com uma cicatriz tiveram um risco 60% menor de adoecerem quando comparados àqueles sem cicatriz vacinal (VIJAYAKUMARAN *et al.*, 1998). Outros estudos realizados na Indonésia, Índia, Malawi e Brasil verificaram que a associação da vacinação BCG e o adoecimento de contatos não foi significativa (FINE *et al.*, 1997; BAKKER *et al.*, 2006; MOET *et al.*, 2006; DÜPPRE *et al.*, 2012). Inclusive, o estudo realizado no Malawi observou que a presença de cicatriz BCG não reduziu a chance de adoecimento naqueles que tiveram contato domiciliar ou intradomiciliar com casos PB ou MB (FINE *et al.*, 1997).

Dentre os estudos incluídos, quinze analisaram a soropositividade a antígenos do *M. leprae*, em um destes também foi investigado o risco atribuído à soropositividade em casos da doença. Além de uma análise de maneira geral, os trabalhos também avaliaram a soropositividade de contatos a partir da classificação operacional do caso de hanseníase, dos níveis de PGL-1, status de vacinação com BCG, teste da lepromina e reação ao teste Mitsuda. A maioria dos estudos (n=12) verificou que houve um aumento no risco de hanseníase entre contatos com sorologia anti-PGL-1 positiva (ULRICH *et al.*, 1991; BRASIL *et al.*, 2003; DOUGLAS *et al.*, 2004; BAKKER *et al.*, 2006; GOULART *et al.*, 2008; ANDRADE, 2012; DÜPPRE *et al.*, 2012; REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2015; BARRETO *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2016; NAGAO-DIAS *et al.*, 2019). Também foi reportado em um dos

estudos que contatos menores de quinze anos que apresentavam anticorpos contra antígenos do *M. leprae* tiveram chance maior de adoecerem, tanto naqueles com teste de lepromina positivo quanto negativo (DAYAL; BHARADWAJ, 1995).

Entre os estudos também foi avaliada a associação da reação de Mitsuda com o risco de adoecimento (MATOS, 2000; GOULART *et al.*, 2008; REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2016). Os resultados mostraram que contatos com teste de Mitsuda positivo tiveram proteção ao desenvolvimento de hanseníase (GOULART *et al.*, 2008; REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2015). A análise conjunta do teste de Mitsuda e sorologia anti-PGL-1 mostrou que contatos soropositivos que tiveram resposta Mitsuda negativa ou uma reação menor que sete milímetros tiveram maior chance de desenvolver hanseníase (MATOS, 2000; ARAUJO *et al.*, 2015).

Três estudos investigaram a presença de DNA do *M. leprae* em amostras biológicas de contatos e de casos e sua associação com risco de adoecimento (BAKKER *et al.*, 2006; REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2016). Foi demonstrado que contatos que apresentavam DNA bacilar na mucosa nasal tiveram maior risco de adoecimento (BAKKER *et al.*, 2006; ARAUJO *et al.*, 2016). Esse risco foi quatorze vezes maior quando o DNA bacilar estava presente no sangue dos contatos (REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2016) e permaneceu significativo na análise ajustada e na análise em conjunto com a soropositividade anti-PGL-1 (ARAUJO *et al.*, 2016). A metanálise das características de resposta imune associadas com o adoecimento de contatos segue descrita no Apêndice G (Figura 10).

5.2 Determinantes da infecção e do adoecimento de contatos de casos de hanseníase residentes na Microrregião de Almenara

Nesta seção, optou-se por apresentar os resultados da análise dos desfechos infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase separadamente. Seguindo o modelo teórico proposto pela revisão sistemática, os resultados das análises são apresentados subdivididos nas três dimensões principais de variáveis, a saber: determinantes sociais, suscetibilidade genética e características da exposição ao *M. leprae*.

5.2.1 Determinantes da soropositividade anti-PGL-1 em contatos de casos de hanseníase

A análise dos determinantes da soropositividade anti-PGL-1 incluiu 202 contatos domiciliares e peridomiciliares de casos de hanseníase. Observou-se maior frequência de

contatos do sexo feminino e adultos. A mediana da idade foi de 31 anos e variou de 7 a 97 anos. Houve predominância de indivíduos com cor de pele negra ou parda e baixa escolaridade, residentes em zona urbana, provenientes dos municípios de Almenara (41,6%) e Santa Maria do Salto (14,4%). A mediana de residentes no domicílio foi de quatro pessoas, sendo que 86,1% dos contatos residiam em domicílios com até seis pessoas. A mediana de cômodos no domicílio foi de seis e variou de 3 a 12 cômodos, enquanto o número de dormitórios variou de zero a cinco com 85,6% dos domicílios apresentando até três dormitórios.

Houve maior frequência de contatos consanguíneos com o caso de hanseníase e que continuaram convivendo no mesmo domicílio. A mediana do tempo de convívio foi de 15 anos e variou de menos de um até 65 anos. Foi mais frequente o contato com apenas um caso de hanseníase multibacilar e sem incapacidades físicas. O exame de baciloscopia foi realizado em 70,3% dos casos índice, sendo o resultado negativo mais frequente. A maioria dos contatos tinha pelo menos uma cicatriz vacinal de BCG. Com relação à variável desfecho, foram identificados 33 (16,3%) contatos com sorologia anti-PGL-1 positiva no teste ML-Flow.

Os contatos com sorologia anti-PGL-1 positiva pouco diferiram dos contatos soronegativos na proporção do sexo feminino e na densidade de moradores por dormitório (Tabela 1). No entanto, entre contatos soropositivos houve maior frequência de negros e pardos, com baixa escolaridade e residentes em domicílios com densidade de moradores por cômodo maior que a média de Minas Gerais ($>0,06$). Dentre essas variáveis, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas na variável cor da pele ($p=0,03$). A análise univariada dos determinantes sociais evidenciou que contatos negros e pardos tiveram quase cinco vezes mais chance de apresentarem soropositividade ao antígeno PGL-1 quando comparados aos contatos de pele branca (OR: 4,77; IC95%: 1,04-21,9; $p=0,04$). As demais variáveis não tiveram associação significativa com a soropositividade anti-PGL-1.

TABELA 1 - Análise da associação dos determinantes sociais com a soropositividade anti-PGL-1 nos contatos de casos de hanseníase.

Variáveis	Sorologia anti-PGL-1		OR ^a (IC95%)	p-valor
	n (%)			
	Positivo	Negativo		
Sexo				
Feminino	20 (60,6)	92 (54,4)	1,24 (0,58-2,66)	0,57

Masculino	13 (39,4)	77 (45,6)	1	
Idade categorizada				
<15	10 (30,3)	41 (24,3)	1,75 (0,49-6,28)	0,39
15-29	9 (27,3)	39 (23,1)	1,65 (0,45-6,03)	0,45
30-59	10 (30,3)	62 (36,7)	1,19 (0,34-4,16)	0,79
≥ 60	4 (12,1)	27 (16,0)	1	-
Cor da pele				
Branca	2 (6,5)	39 (23,8)	1	-
Parda/Negra	29 (93,5)	125 (76,2)	4,77 (1,04-21,9)	0,04
Escolaridade				
Analfabeto	7 (21,2)	31 (18,3)	1,24 (0,38-4,07)	0,72
1-8 anos de estudo	20 (60,6)	102 (60,4)	1,12 (0,42-3,00)	0,81
> 8 anos	6 (18,2)	36 (21,3)	1	-
Densidade domiciliar (moradores/cômodo)				
≤ 0,6	10 (31,2)	65 (39,2)	1	-
> 0,6	22 (68,8)	101 (60,8)	1,41 (0,61-3,28)	0,42
Densidade de moradores por dormitório				
≤ 2	26 (78,8)	126 (75,0)	1	-
>2	7 (21,9)	42 (25,0)	0,79 (0,30-2,04)	0,62

Legenda: ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

A fim de analisar a associação da suscetibilidade genética com a infecção pelo *M. leprae* em contatos, primeiramente foi avaliada a concordância da frequência genotípica com o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE). Todos os polimorfismos estudados estavam de acordo com o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* ($p > 0,05$), conforme é mostrado na Tabela 2.

TABELA 2 - Frequência genotípica e Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* na amostra de contatos sadios e infectados.

Gene_SNP ID	N	%	X ² (p-valor)
<i>TLRI_SNP rs4833095</i>			
<i>CC</i>	52	26,1	
<i>CT</i>	101	50,8	0,08 (0,96)
<i>TT</i>	46	23,1	

<i>TLR1_SNP rs5743618</i>			
<i>TT</i>	52	37,7	
<i>TG</i>	67	48,6	0,13 (0,94)
<i>GG</i>	19	13,8	
<i>NOD2_SNP rs8057341</i>			
<i>GG</i>	95	48,2	
<i>GA</i>	84	42,6	0,02 (0,99)
<i>AA</i>	18	9,1	
<i>NOD2_SNP rs2066843</i>			
<i>CC</i>	87	62,1	
<i>CT</i>	49	35,0	0,87 (0,65)
<i>TT</i>	4	2,9	
<i>NOD2_SNP rs751271</i>			
<i>GG</i>	50	36,5	
<i>GT</i>	63	46,0	0,34 (0,84)
<i>TT</i>	24	17,5	
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>			
<i>GG</i>	120	85,7	
<i>GA</i>	19	13,6	0,00 (1,0)
<i>AA</i>	1	0,7	
<i>LTA4H_SNP rs17525495</i>			
<i>AA</i>	33	24,1	
<i>AG</i>	69	50,4	0,00 (1,0)
<i>GG</i>	35	25,5	
<i>IFNG_SNP rs2430561</i>			
<i>AA</i>	51	37,2	
<i>AT</i>	62	45,3	0,51 (0,78)
<i>TT</i>	24	17,5	
<i>IL-10_SNP rs1800871</i>			
<i>GG</i>	50	36,0	
<i>GA</i>	71	51,1	0,88 (0,64)
<i>AA</i>	18	12,9	

Legenda: X^2 – qui-quadrado.

A suscetibilidade genética à infecção pelo *M. leprae* foi investigada a partir da consanguinidade com o caso índice e da presença de polimorfismos nos genes *TLR1*, *NOD2*, *LTA4H*, *IFNG* e *IL-10* (Tabela3). Observou-se que contatos parentes consanguíneos tiveram maior frequência de soropositividade anti-PGL-1 (72,7%). Entretanto, não houve diferenças significativas para esta variável entre os grupos. A análise descritiva dos genes mostrou que, dentre os genes de reconhecimento de padrão, o SNP *rs4833095* no *TLR1* teve maior frequência do alelo polimórfico *T* (48,5%) na amostra de contatos assim como o alelo polimórfico *T* do polimorfismo *rs751271* no gene *NOD2* (40,5%). Nesses polimorfismos, a proporção de heterozigotos foi maior, mas genótipos contendo o alelo polimórfico (*CT/TT* e *GT/TT*, respectivamente) foram mais frequentes entre contatos com sorologia anti-PGL-1 positiva.

Entre os dois SNP estudados no gene da quimiocina *LTA4H*, o polimorfismo *rs1978331* foi pouco representado na amostra (7,2%). Para este SNP, a proporção dos genótipos com alelo polimórfico *GA/AA* foi maior entre contatos soropositivos (18,2%) e resultado semelhante foi observado também no SNP *rs17525495*, que teve maior frequência dos genótipos *AG/GG* entre infectados (81,8%). Na amostra de contatos, o alelo polimórfico *T* do SNP *rs2430561* no gene *IFNG* foi menos representado (40,1%) que o alelo selvagem (59,9%), mas genótipos contendo o alelo polimórfico foram mais frequentes entre contatos soronegativos (65,2%). Quanto ao SNP *rs1800871* no gene *IL10*, alelo polimórfico foi mais representado na amostra em geral que o alelo selvagem (61,5%), proporções semelhantes de homozigotos e heterozigotos foram observadas entre os grupos. A análise univariada da associação da consanguinidade e dos polimorfismos genéticos com a infecção pelo *M. leprae* em contatos não revelou diferenças com significância estatística entre os grupos.

A análise ajustada para sexo, idade e cor da pele mostrou que contatos apresentando o genótipo heterozigoto *GA*, contendo o alelo polimórfico do SNP *rs8057341* no gene *NOD2*, tiveram duas vezes mais chance de serem soropositivos para o antígeno do *M. leprae* quando comparados aos contatos homozigotos para o alelo selvagem *G* (OR: 2,78; IC95%: 1,16-6,66; $p=0,02$). Contatos que apresentaram genótipos contendo o alelo polimórfico, homozigoto ou heterozigoto, também tiveram maior chance de soropositividade quando comparados aos contatos homozigotos para o alelo selvagem (OR: 2,48; IC95%: 1,07-5,75; $p=0,03$).

TABELA 3 - Análise da associação da suscetibilidade genética com a soropositividade anti-PGL-1 nos contatos de casos de hanseníase.

Variáveis	Sorologia anti-PGL-1	OR ^a	p-	OR ^{ab} (IC95%)	p-
-----------	----------------------	-----------------	----	--------------------------	----

	n (%)		(IC95%)	valor	valor	
	Positivo	Negativo				
Consanguinidade						
Não	9 (27,3)	57 (33,7)	1	-	NA	-
Sim	24 (72,7)	112 (66,3)	1,38 (0,60-3,17)	0,45		
TLRI_SNP rs4833095						
Genótipo CC	8 (24,2)	44 (26,5)	1	-	1	-
CT/TT	25 (75,8)	122 (73,5)	1,03 (0,44-2,42)	0,95	1,30 (0,52-3,26)	0,58
CC	8 (24,2)	44 (26,5)	1	-	1	-
CT	15 (45,5)	86 (51,8)	0,89 (0,35-2,25)	0,81	1,18 (0,44-3,16)	0,74
TT	10 (30,3)	36 (21,7)	1,42 (0,51-3,95)	0,50	1,60 (0,53-4,81)	0,40
TLRI_SNP rs5743618						
Genótipo TT	8 (36,4)	44 (37,9)	1	-	1	-
TG/GG	14 (63,6)	72 (62,1)	0,98 (0,39-2,50)	0,97	1,19 (0,45-3,15)	0,73
TT	8 (36,4)	44 (37,9)	1	-	1	-
TG	9 (40,9)	58 (50,0)	0,75 (0,27-2,08)	0,59	0,94 (0,33-2,69)	0,91
GG	5 (22,7)	14 (12,1)	1,86 (0,53-6,53)	0,33	2,28 (0,61-8,55)	0,22
NOD2_SNP rs8057341						
Genótipo GG	11 (33,3)	84 (51,2)	1	-	1	-
GA/AA	22 (66,7)	80 (48,8)	2,04 (0,93-4,47)	0,08	2,48 (1,07-5,75)	0,03
GG	11 (33,3)	84 (51,2)	1	-	1	-
GA	19 (57,6)	65 (39,6)	2,17 (0,96-4,87)	0,06	2,78 (1,16-6,66)	0,02
AA	3 (9,1)	15 (9,1)	1,42 (0,35-5,83)	0,62	1,54 (0,37-6,45)	0,55
NOD2_SNP rs2066843						
Genótipo CC	16 (72,7)	71 (60,2)	1	-	1	-
CT/TT	6 (27,3)	47 (39,8)	0,59 (0,22-1,61)	0,31	0,58 (0,21-1,60)	0,29
CC	16 (72,7)	71 (60,2)	1	-	1	-
CT	5 (22,7)	44 (37,3)	0,53 (0,18-1,53)	0,24	0,52 (0,18-1,51)	0,23
TT	1 (4,5)	3 (2,5)	1,53 (0,15-15,5)	0,72	1,58 (0,13-18,9)	0,72
NOD2_SNP rs751271						
Genótipo GG	6 (27,3)	44 (38,3)	1	-	1	-
GT/TT	16 (72,7)	71 (61,7)	1,75 (0,64-4,85)	0,28	1,84 (0,65-5,20)	0,25
GG	6 (27,3)	44 (38,3)	1	-	1	-

<i>GT</i>	12 (54,5)	51 (44,3)	1,83 (0,63-5,29)	0,26	1,81 (0,61-5,32)	0,28
<i>TT</i>	4 (18,2)	20 (17,4)	1,55 (0,39-6,12)	0,53	1,96 (0,46-8,36)	0,36
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>						
Genótipo <i>GG</i>	18 (81,8)	102 (86,4)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	4 (18,2)	16 (13,6)	1,33 (0,39-4,49)	0,65	1,46 (0,42-5,07)	0,55
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>						
<i>GG</i>	18 (81,8)	102 (86,4)	1	-	1	-
<i>GA</i>	3 (13,6)	16 (13,6)	0,99 (0,25-3,82)	0,98	1,10 (0,28-4,36)	0,89
<i>AA</i>	1 (4,5)	0 (0)	NA	-	NA	-
<i>LTA4H_SNP rs17525495</i>						
Genótipo <i>AA</i>	4 (18,2)	29 (25,2)	1	-	1	-
<i>AG/GG</i>	18 (81,8)	86 (74,8)	1,48 (0,47-4,67)	0,50	1,46 (0,46-4,63)	0,52
<i>AA</i>	4 (18,2)	29 (25,2)	1	-	1	-
<i>AG</i>	12 (54,5)	57 (49,6)	1,52 (0,46-5,02)	0,49	1,49 (0,45-4,96)	0,52
<i>GG</i>	6 (27,3)	29 (25,2)	1,41 (0,36-5,47)	0,62	1,40 (0,35-5,51)	0,63
<i>IFNG_SNP rs2430561</i>						
Genótipo <i>AA</i>	11 (50)	40 (34,8)	1	-	1	-
<i>AT/TT</i>	11 (50)	75 (65,2)	0,56 (0,22-1,40)	0,21	0,57 (0,22-1,46)	0,240
<i>AA</i>	11 (50)	40 (34,8)	1	-	1	-
<i>AT</i>	7 (31,8)	55 (47,8)	0,48 (0,17-1,35)	0,17	0,52 (0,18-1,48)	0,22
<i>TT</i>	4 (18,2)	20 (17,4)	0,71 (0,20-2,54)	0,60	0,66 (0,18-2,44)	0,53
<i>IL-10_SNP rs1800871</i>						
Genótipo <i>GG</i>	8 (36,4)	42 (35,9)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	14 (63,6)	75 (64,1)	0,97 (0,38-2,48)	0,96	0,94 (0,36-2,44)	0,90
<i>GG</i>	8 (36,4)	42 (35,9)	1	-	1	-
<i>GA</i>	12 (54,5)	59 (50,4)	1,05 (0,40-2,76)	0,93	1,05 (0,39-2,81)	0,93
<i>AA</i>	2 (9,1)	16 (13,7)	0,69 (0,14-3,54)	0,66	0,58 (0,11-3,05)	0,52

Legenda: NA – não analisado por missing; ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; ^b Análise ajustada para sexo, idade e cor da pele; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

As características de exposição ao *M. leprae* incluíram as variáveis relacionadas aos aspectos da convivência com o caso e aspectos imunológicos relacionados à vacinação com BCG. Os contatos com sorologia anti-PGL-1 tiveram semelhanças com os contatos soronegativos na continuidade da convivência com o caso em ambiente intradomiciliar, caso

índice com baciloscopia negativa e cicatriz vacinal de BCG (Tabela 4). Os indivíduos soropositivos estiveram mais frequentemente em contato com mais de um caso de hanseníase, apresentando formas multibacilares da doença e incapacidades físicas.

As características de exposição associadas à soropositividade anti-PGL-1 em contatos foram a classificação operacional da hanseníase e a presença de incapacidades físicas no diagnóstico do caso índice. Contatos domiciliares e peridomiciliares de casos multibacilares de hanseníase tiveram cinco vezes mais chance de se infectarem com o *M. leprae* quando comparados aos contatos de casos paucibacilares (OR: 5,48; IC95%: 2,04-14,7; $p < 0,01$). A convivência com casos de hanseníase apresentando incapacidades físicas grau I no diagnóstico aumentou em quase três vezes a chance de infecção pelo *M. leprae* nos contatos domiciliares e peridomiciliares (OR: 2,93; IC95%: 1,21-7,10; $p = 0,02$). A chance de apresentar soropositividade anti-PGL-1 foi nove vezes maior nos contatos de casos que apresentavam incapacidades físicas graves (grau II) no momento do diagnóstico (OR: 8,99; IC95%: 2,58-31,3; $p < 0,01$). Na análise multivariada por meio do método de estimação GEE, permaneceram significativas as variáveis classificação operacional do caso índice e grau de incapacidade física do caso no diagnóstico.

TABELA 4 - Análise da associação das características de exposição ao *M. leprae* com a soropositividade anti-PGL-1 nos contatos de casos de hanseníase.

Variáveis	Sorologia anti-PGL-1		OR (IC95%)	p-valor
	n (%)			
	Positivo	Negativo		
Continuidade do convívio				
Intradomiciliar	30 (90,9)	157 (92,9)	1	-
Peridomiciliar/ extradomiciliar	3 (9,1)	12 (7,1)	1,32 (0,34-5,11)	0,68
Nº de casos em domicílio/peridomicílio				
1 caso	25 (75,8)	138 (81,7)	1	-
> 1 caso	8 (24,2)	31 (18,3)	1,45 (0,58-3,63)	0,43
Tempo de convívio com o caso (em anos)				
≤5	8 (24,2)	27 (16)	1	-
>5	25 (75,8)	142 (84)	0,60 (0,24-1,50)	0,28
Classificação operacional do caso				
Paucibacilar	5 (15,2)	83 (49,4)	1	-

Multibacilar	28 (84,8)	85 (50,6)	5,48 (2,04-14,7)	<0,01
Baciloscopia				
Negativa	16 (59,3)	75 (65,2)	1	-
Positiva	11 (40,7)	40 (34,8)	1,30 (0,53-3,17)	0,56
Incapacidade física no diagnóstico				
Ausente	8 (26,7)	93 (56,7)	1	-
Grau I	16 (53,3)	63 (38,4)	2,93 (1,21-7,10)	0,02
Grau II	6 (20,0)	8 (4,9)	8,99 (2,58-31,3)	<0,01
Cicatriz vacinal de BCG				
Ausente	6 (18,2)	33 (19,6)	1	-
1 cicatriz	14 (42,4)	83 (49,4)	0,96 (0,34-2,73)	0,93
2 cicatrizes	13 (39,4)	52 (31,0)	1,47 (0,50-4,27)	0,48

Legenda: ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

O modelo final incluiu as variáveis significativas na análise multivariada de cada uma das três dimensões de fatores de risco para a infecção pelo *M. leprae* (Tabela 5). Estiveram associados à infecção pelo *M. leprae* em contatos a cor de pele negra e parda, a presença do genótipo heterozigoto para o polimorfismo genético *rs805734* no gene *NOD2* e a convivência com caso de hanseníase apresentando incapacidades físicas no diagnóstico.

TABELA 5 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo *M. leprae*.

Variável	OR ^a	IC95%	p-valor
Cor de pele			
Branca	1	-	-
Negra/Parda	5,15	1,13-23,5	0,03
<i>NOD2_rs805734</i>^b			
GG	1	-	-
GA	3,41	1,31-8,85	0,01
AA	0,91	0,15-5,58	0,92
Classificação operacional do caso			
Paucibacilar	1		
Multibacilar	2,71	0,93-7,87	0,07
Incapacidade física no diagnóstico			

Ausente	1	-	-
Grau I	3,29	1,31-8,28	0,01
Grau II	11,5	2,58-50,8	<0,01

Legenda: ^a *odds ratio* estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; ^b Análise ajustada para sexo, idade e cor da pele; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

5.2.2 Determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos

A análise dos determinantes do adoecimento por hanseníase incluiu 583 contatos domiciliares e peridomiciliares. Houve predominância de indivíduos do sexo feminino (54,2%), de cor de pele negra e parda (79,6%), na faixa etária adulta (Mediana: 40 anos; Mínimo: 2; Máximo: 99) e com até oito anos de estudo (58,7%). Os municípios mais representados foram Almenara (44,4%), Santa Maria do Salto (12,4%) e Rubim (11,6%). Predominaram contatos residentes em zona urbana (92,8%), em residências com mediana de quatro moradores (Mínimo: 1; Máximo: 10) e seis cômodos (Mínimo: 2; Máximo: 17). O número de dormitórios variou entre zero e seis, sendo que 75% dos contatos residiam em domicílios com até três dormitórios.

Os contatos eram, em sua maioria, parentes consanguíneos do caso índice de hanseníase (73,1%) e tinham uma mediana de tempo de convívio de dez anos (Mínimo: <1; Máximo: 74). Foi mais frequente o convívio intradomiciliar (73,2%) com apenas um caso de hanseníase (70,4%) diagnosticado com formas clínicas multibacilares (59,1%) e sem incapacidades físicas (56,6%). Quanto à imunização com BCG, houve uma proporção de 70,8% de contatos que apresentavam pelo menos uma cicatriz vacinal.

Dentre os contatos incluídos, 56 (9,6%) desenvolveram hanseníase no período de seguimento. A análise dos determinantes sociais apresentada na Tabela 6 mostrou que houve pouca diferença nas proporções das variáveis sexo, densidade de moradores por cômodo e densidade de moradores por dormitório entre os contatos doentes e sadios. Para a variável idade, no entanto, houve maior frequência de jovens e uma menor frequência de menores de 15 anos e idosos entre os contatos que adoeceram quando comparados aos sadios. Observou-se maior frequência de analfabetos entre contatos sadios e uma maior frequência de mais de oito anos de estudo entre contatos que desenvolveram hanseníase. Apesar de ter se observado uma maior proporção de pardos e negros e menor proporção de brancos entre os contatos que adoeceram, essas diferenças não foram estatisticamente significativas entre os grupos.

Na análise univariada, os determinantes sociais associados ao adoecimento por hanseníase nos contatos foram idade e escolaridade. Contatos na faixa etária de 15 a 29 anos tiveram quase cinco vezes mais chance de desenvolverem hanseníase quando comparados aos contatos idosos (OR: 4,78; IC95%: 1,76-12,98; $p < 0,01$). Contatos analfabetos tiveram uma chance significativamente menor de adoecerem quando comparados aos contatos com mais de oito anos de estudo (OR: 0,19; IC95%: 0,41-1,60; $p = 0,01$). Na análise multivariada da associação dos determinantes sociais com o adoecimento de contatos, utilizando o método de estimação GEE, permaneceu significativa a variável escolaridade.

TABELA 6 - Análise da associação dos determinantes sociais com o adoecimento por hanseníase em contatos de casos de hanseníase.

Variáveis	Desfecho		OR ^a (IC95%)	p-valor
	n (%)			
	Doente	Sadio		
Sexo				
Feminino	29 (51,8)	287 (54,5)	0,89 (0,51-1,54)	0,67
Masculino	27 (48,2)	240(45,5)	1	-
Idade categorizada				
<15	5 (8,9)	92 (17,5)	1,26 (0,36-4,41)	0,71
15-29	22 (39,3)	103 (19,5)	4,78 (1,76-12,98)	<0,01
30-59	24 (42,9)	219 (41,6)	2,40 (0,90-6,41)	0,08
≥ 60	5 (8,9)	113 (21,4)	1	-
Cor da pele				
Branca	9 (16,4)	104 (20,9)	1	-
Parda/Negra	46 (83,6)	394 (79,1)	1,33 (0,63-2,81)	0,45
Escolaridade				
Analfabeto	3 (6,1)	123 (23,6)	0,19 (0,05-0,66)	0,01
1-8 anos de estudo	33 (67,3)	302 (57,9)	0,81 (0,41-1,60)	0,55
> 8 anos	13 (26,5)	97 (18,6)	1	-
Densidade domiciliar (moradores/cômodo)				
≤ 0,6	24 (42,9)	226 (42,9)	1	-
> 0,6	32 (57,1)	301 (57,1)	1,00 (0,56-1,79)	0,99
Densidade de moradores por dormitório				
≤ 2	45 (80,4)	415 (78,7)	1	-

>2	11 (19,6)	112 (21,3)	0,91 (0,44-1,87)	0,79
----	-----------	------------	------------------	------

Legenda: ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Nessa amostra de contatos doentes e sadios, a análise do Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* mostrou que as frequências genóticas dos polimorfismos estudados se encontravam em equilíbrio ($p > 0,05$), como é mostrado na Tabela 7.

TABELA 7 - Frequência genotípica e Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* na amostra de contatos doentes e sadios.

Gene_SNP ID	N	%	X ² (valor de p)
<i>TLR1_SNP rs4833095</i>			
<i>CC</i>	138	24,2	
<i>CT</i>	282	49,5	0,07 (0,97)
<i>TT</i>	150	26,3	
<i>TLR1_SNP rs5743618</i>			
<i>TT</i>	157	40,8	
<i>TG</i>	172	44,7	0,64 (0,73)
<i>GG</i>	56	14,5	
<i>NOD2_SNP rs8057341</i>			
<i>GG</i>	286	50,0	
<i>GA</i>	225	39,3	2,50 (0,29)
<i>AA</i>	61	10,7	
<i>NOD2_SNP rs2066843</i>			
<i>CC</i>	258	65,8	
<i>CT</i>	124	31,6	1,03 (0,60)
<i>TT</i>	10	2,6	
<i>NOD2_SNP rs751271</i>			
<i>GG</i>	155	39,7	
<i>GT</i>	166	42,6	4,54 (0,10)
<i>TT</i>	69	17,7	
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>			
<i>GG</i>	323	82,2	
<i>GA</i>	66	16,8	0,35 (0,84)

<i>AA</i>	4	1,0	
<i>LTA4H_SNP rs17525495</i>			
<i>AA</i>	108	28,0	
<i>AG</i>	184	47,7	0,84 (0,66)
<i>GG</i>	94	24,4	
<i>IFNG_SNP rs2430561</i>			
<i>AA</i>	143	36,9	
<i>AT</i>	200	51,5	3,81 (0,15)
<i>TT</i>	45	11,6	
<i>IL-10_SNP rs1800871</i>			
<i>GG</i>	148	38,0	
<i>GA</i>	188	48,3	0,32 (0,85)
<i>AA</i>	53	13,6	

Legenda: χ^2 – qui-quadrado.

A análise da suscetibilidade genética à hanseníase mostrou que houve uma proporção maior de parentes consanguíneos do caso índice entre aqueles que adoeceram, conforme mostrado na Tabela 8. Quanto aos genes de reconhecimento de padrão, o SNP *rs4833095* no *TLR1* foi o polimorfismo mais frequente na amostra de contatos (51%), sendo o genótipo heterozigoto *CT* mais representado em ambos os grupos. Dentre os demais SNP estudados nos genes *TLR1* e *NOD2*, a frequência do alelo polimórfico entre os grupos variou de 18,4% a 39%, sendo que indivíduos sadios tiveram menor frequência de genótipos heterozigotos e maior frequência de genótipos homozigotos para os alelos polimórficos.

Dos SNP do gene da quimiocina *LTA4H*, o SNP *rs1978331* foi o menos frequente entre os contatos (9,8%) enquanto a presença do SNP *rs17525495* no mesmo gene foi frequente em 48% dos contatos. Neste SNP, tanto o alelo polimórfico *G* quanto os genótipos *AG/GG* foram mais frequentes em contatos que desenvolveram a hanseníase. A presença do alelo polimórfico *T* do SNP *rs2430561* no gene *IFNG* foi frequente em 37,4% dos contatos. Entre os grupos, os genótipos contendo o alelo polimórfico *AT/TT* foram mais frequentemente observados nos contatos sadios (64,7%). O alelo polimórfico *A* do SNP *rs1800871* no gene *IL10* foi observado em 37,5% dos contatos, e as proporções dos genótipos homozigotos e heterozigoto foram semelhantes entre os grupos. Não houve diferenças estatisticamente significativas na distribuição das frequências dos genótipos entre os contatos doentes e sadios para nenhum dos polimorfismos estudados.

Na análise univariada das características de suscetibilidade genética, a consanguinidade com o caso de hanseníase não foi fator de risco para o adoecimento de contatos; entretanto, essa variável foi incluída na análise multivariada por apresentar um valor de p limítrofe. Os polimorfismos genéticos estudados não tiveram associação com o adoecimento por hanseníase nos contatos nas análises univariadas e mesmo nas análises ajustadas para sexo, idade e cor da pele. Na análise multivariada, a variável consanguinidade com o caso índice se tornou significativa e a variante *rs2066843* no gene *NOD2*, ajustada para sexo, idade e cor da pele, teve significância limítrofe ($p=0,05$) e, portanto, foi igualmente inserida no modelo final.

TABELA 8 - Análise da associação da suscetibilidade genética com o adoecimento por hanseníase em contatos de casos de hanseníase.

Variáveis	Desfecho		OR ^a (IC95%)	p- valor	OR ^{ab} (IC95%)	p- valor
	n (%)					
	Doente	Sadio				
Consanguinidade						
Não	8 (14,8)	148 (28,1)	1	-	NA	-
Sim	46 (85,2)	379 (71,9)	2,14 (1,00-4,58)	0,05		
<i>TLR1_SNP rs4833095</i>						
Genótipo <i>CC</i>	14 (26,9)	124 (23,9)	1	-	1	-
<i>CT/TT</i>	38 (73,1)	394 (76,1)	0,87 (0,46-1,66)	0,67	0,92 (0,47-1,79)	0,81
<i>CC</i>	14 (26,9)	124 (23,9)	1	-	1	-
<i>CT</i>	27 (51,9)	255 (49,2)	0,97 (0,49-1,90)	0,92	1,03 (0,51-2,07)	0,94
<i>TT</i>	11 (21,2)	139 (26,8)	0,69 (0,30-1,59)	0,39	0,73 (0,32-1,71)	0,47
<i>TLR1_SNP rs5743618</i>						
Genótipo <i>TT</i>	17(41,5)	140 (40,7)	1	-	1	-
<i>TG/GG</i>	24 (58,5)	204 (59,3)	1,0 (0,52-1,90)	0,99	0,97 (0,50-1,85)	0,92
<i>TT</i>	17 (41,5)	140 (40,7)	1	-	1	-
<i>TG</i>	20 (48,8)	152 (44,2)	1,11 (0,57-2,17)	0,77	1,09 (0,55-2,16)	0,79
<i>GG</i>	4 (9,8)	52 (15,1)	0,66 (0,22-2,00)	0,46	0,60 (0,19-1,84)	0,37
<i>NOD2_SNP rs8057341</i>						
Genótipo <i>GG</i>	27 (49,1)	259 (50,1)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	28 (50,9)	258 (49,9)	1,02 (0,59-1,78)	0,94	1,01 (0,58-1,78)	0,96
<i>GG</i>	27 (49,1)	259 (50,1)	1	-	1	-

<i>GA</i>	24 (43,6)	201 (38,9)	1,12 (0,63-2,00)	0,69	1,10 (0,61-1,99)	0,74
<i>AA</i>	4 (7,3)	57 (11)	0,65 (0,22-1,94)	0,44	0,68 (0,23-2,03)	0,49
<i>NOD2_SNP rs2066843</i>						
Genótipo <i>CC</i>	22 (52,4)	236 (67,4)	1	-	1	-
<i>CT/TT</i>	20 (47,6)	114 (32,6)	1,83 (0,97-3,47)	0,06	1,75 (0,91-3,37)	0,09
<i>CC</i>	22 (52,4)	236 (67,4)	1	-	1	-
<i>CT</i>	19 (45,2)	105 (30)	1,90 (0,99-3,63)	0,05	1,86 (0,96-3,61)	0,07
<i>TT</i>	1 (2,4)	9 (2,6)	1,09 (0,13-9,46)	0,94	0,85 (0,10-7,27)	0,89
<i>NOD2_SNP rs751271</i>						
Genótipo <i>GG</i>	17 (40,5)	138 (39,7)	1	-	1	-
<i>GT/TT</i>	25 (59,5)	210 (60,3)	0,96 (0,50-1,81)	0,89	1,01 (0,53-1,94)	0,97
<i>GG</i>	17 (40,5)	138 (39,7)	1	-	1	-
<i>GT</i>	22 (52,4)	144 (41,4)	1,23 (0,63-2,39)	0,54	1,34 (0,68-2,65)	0,40
<i>TT</i>	3 (7,1)	66 (19)	0,37 (0,11-1,27)	0,11	0,37 (0,11-1,28)	0,12
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>						
Genótipo <i>GG</i>	34 (81)	289 (82,3)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	8 (19)	62 (17,7)	1,10 (0,49-2,49)	0,82	1,08 (0,47-2,47)	0,86
<i>GG</i>	34 (81)	289 (82,3)	1	-	1	-
<i>GA</i>	7 (16,7)	59 (16,8)	1,01 (0,43-2,38)	0,98	1,00 (0,42-2,37)	0,99
<i>AA</i>	1 (2,4)	3 (0,9)	2,99 (0,32-28,0)	0,34	2,59 (0,27-24,6)	0,41
<i>LTA4H_SNP rs17525495</i>						
Genótipo <i>AA</i>	10 (24,4)	98 (28,4)	1	-	1	-
<i>AG/GG</i>	31 (75,6)	247 (71,6)	1,19 (0,57-2,49)	0,64	1,09 (0,52-2,29)	0,83
<i>AA</i>	10 (24,4)	98 (28,4)	1	-	1	-
<i>AG</i>	18 (43,9)	166 (48,1)	1,04 (0,47-2,31)	0,93	0,97 (0,43-2,16)	0,93
<i>GG</i>	13 (31,7)	81 (23,5)	1,53 (0,65-3,65)	0,33	1,33 (0,55-3,21)	0,52
<i>IFNG_SNP rs2430561</i>						
Genótipo <i>AA</i>	21 (50)	122 (35,3)	1	-	1	-
<i>AT/TT</i>	21 (50)	224 (64,7)	0,55 (0,29-1,04)	0,07	0,57 (0,30-1,10)	0,09
<i>AA</i>	21 (50)	122 (35,3)	1	-	1	-
<i>AT</i>	17 (40,5)	183 (52,9)	0,53 (0,27-1,05)	0,07	0,56 (0,28-1,11)	0,10
<i>TT</i>	4 (9,5)	41 (11,8)	0,61 (0,21-1,80)	0,37	0,63 (0,21-1,89)	0,41
<i>IL-10_SNP rs1800871</i>						

Genótipo <i>GG</i>	13 (31,7)	135 (38,8)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	28 (68,3)	213 (61,2)	1,32 (0,67-2,61)	0,42	1,27 (0,64-2,52)	0,50
<i>GG</i>	13 (31,7)	135 (38,8)	1	-	1	-
<i>GA</i>	23 (56,1)	165 (47,4)	1,40 (0,69-2,82)	0,35	1,34 (0,66-2,73)	0,41
<i>AA</i>	5 (12,2)	48 (13,8)	1,06 (0,36-3,08)	0,92	0,99 (0,34-2,92)	0,99

Legenda: ^a*odds ratio* estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; ^bAnálise ajustada para sexo, idade e cor da pele; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Quanto às características de exposição ao *M. leprae*, observou-se uma maior proporção de contatos que desenvolveram hanseníase entre aqueles que continuaram a conviver em ambiente peridomiciliar após o diagnóstico do caso índice (Tabela 9). Comparativamente, houve maior proporção de contatos sadios entre aqueles que deixaram o convívio em ambiente intradomiciliar ou peridomiciliar. Dos contatos que desenvolveram hanseníase, 98% conviveram com mais de um caso da doença em ambiente domiciliar ou peridomiciliar; essa frequência foi de 22,7% entre os contatos sadios.

Houve maior frequência de adoecimento entre contatos que conviveram com o caso por período maior que cinco anos (75%). A proporção de contatos de casos multibacilares foi maior que a de contatos de casos paucibacilares tanto no grupo doente quanto no grupo sadio (66,7% e 58,3%, respectivamente). Contatos de casos com baciloscopia negativa foram mais frequentes em ambos os grupos, entretanto, 21,8% dos casos não realizaram a baciloscopia ou tiveram essa informação ignorada no banco de dados do Sinan. Mais de 50% dos contatos que adoeceram conviveram com casos apresentando incapacidade física no diagnóstico. Em ambos os grupos, a frequência de indivíduos vacinados com BCG foi maior que 65%; contudo, houve maior proporção de não vacinados entre aqueles que desenvolveram hanseníase (33,9%). Apesar das diferenças nas proporções observadas para as variáveis tempo de convívio com o caso índice, classificação operacional do caso, baciloscopia, grau de incapacidade física no diagnóstico e cicatriz vacinal de BCG, estas não foram estatisticamente significativas.

As características de exposição ao *M. leprae* associadas ao adoecimento por hanseníase em contatos foram a continuidade do convívio e o número de casos em domicílio/peridomicílio. Contatos que conviveram em ambiente peridomiciliar tiveram três vezes mais chance de desenvolver hanseníase em comparação aos contatos que conviveram em intradomicílio (OR: 3,35; IC95%: 1,42-7,92; $p < 0,01$). Comparativamente, contatos que deixaram o convívio intradomiciliar ou peridomiciliar após o diagnóstico do caso tiveram menor chance de adoecerem comparados aos que continuaram a conviver em intradomicílio

(OR: 0,28; IC95%: 0,10-0,83; p=0,02). Quando comparados àqueles que conviviam em ambiente extradomiciliar/social, tanto os contatos domiciliares quanto peridomiciliares tiveram maior risco de adoecimento (OR: 3,54; IC95%: 1,20-10,4; p=0,02 e OR: 11,9; IC95%: 3,20-44,1; p<0,01, respectivamente).

O convívio com mais de um caso de hanseníase aumentou em 176 vezes a chance de adoecimento dos contatos intradomiciliares e peridomiciliares (OR: 175,9; IC95%: 24,6-1260,3; p<0,01). Entretanto, observou-se pouca variabilidade da variável número de casos em domicílio/peridomicílio no grupo de contatos que adoeceram. Sendo assim, essa variável não foi incluída na análise multivariada. Na análise multivariada das características de exposição ao bacilo associadas ao adoecimento, permaneceu significativa a variável continuidade do convívio.

TABELA 9 - Análise da associação das características de exposição ao *M. leprae* com o adoecimento de contatos de casos de hanseníase.

Variáveis	Desfecho		OR (IC95%)	p-valor
	n (%)			
	Doente	Sadio		
Continuidade do convívio				
Intradomiciliar	44 (78,6)	383 (72,7)	1	-
Peridomiciliar	8 (14,3)	22 (4,2)	3,35 (1,42-7,92)	0,01
Extradomiciliar/ social	4 (7,1)	122 (23,1)	0,28 (0,10-0,83)	0,02
Nº de casos em domicílio/peridomicílio				
1 caso	1 (1,9)	406 (77,3)	1	-
> 1 caso	52 (98,1)	119 (22,7)	175,9 (24,6-1260,3)	<0,01
Tempo de convívio com o caso				
≤5	1 (25)	200 (38)	1	-
>5	3 (75)	327 (62)	1,90 (0,20-18,3)	0,58
Classificação operacional do caso				
Paucibacilar	17 (33,3)	212 (41,7)	1	-
Multibacilar	34 (66,7)	297 (58,3)	1,44 (0,76-2,72)	0,26
Baciloscopia				
Negativa	25 (73,5)	301 (72,9)	1	-
Positiva	9 (26,5)	112 (27,1)	1,03 (0,45-2,38)	0,94

Incapacidade física no diagnóstico				
Ausente	24 (47,1)	281 (57,6)	1	-
Grau I	23 (45,1)	185 (37,9)	1,51 (0,80-2,84)	0,20
Grau II	4 (7,8)	22 (4,5)	2,10 (0,64-6,82)	0,22
Cicatriz vacinal de BCG				
Ausente	19 (33,9)	151 (28,7)	1	-
1	24 (42,9)	264 (50,2)	0,74 (0,39-1,40)	0,36
2	13 (23,2)	111 (21,1)	0,96 (0,46-2,04)	0,92

Legenda: ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

O modelo final incluiu as variáveis significativas na análise multivariada de cada uma das três dimensões de determinantes do adoecimento (Tabela 10). Foram associados à hanseníase em contatos a consanguinidade com o caso de hanseníase e a continuidade do convívio em ambiente peridomiciliar. O convívio com caso de hanseníase em ambiente extradomiciliar ou social foi fator de proteção ao adoecimento.

TABELA 10 - Análise multivariada dos fatores de risco associados ao adoecimento por hanseníase em contatos.

Variável	OR ^a	IC95%	p-valor
<i>Consanguinidade</i>			
Não	1	-	-
Sim	2,61	1,20-5,67	0,02
<i>Continuidade do convívio</i>			
Intradomiciliar	1	-	-
Peridomiciliar	3,25	1,35-7,81	0,01
Extradomiciliar/Social	0,24	0,08-0,72	0,01

Legenda: ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Como houve suspeita de interação entre as variáveis consanguinidade e continuidade do convívio, foi realizado o teste de homogeneidade dos *odds ratios* pela técnica de *Mantel-Haenszel*. Os valores mostraram que os resultados são heterogêneos (Teste de homogeneidade dos OR - $X^2:12,42$; $p: 0,0004$). Dessa forma, optou-se por realizar análises estratificadas por consanguinidade, como mostra a Tabela 11.

Nos contatos sem parentesco consanguíneo com o caso de hanseníase, houve maior chance de adoecimento entre os que deixaram a convivência intradomiciliar após o diagnóstico do caso índice. Após recategorização da variável, observou-se que tiveram maior chance de adoecimento contatos que continuaram a conviver em ambiente peridomiciliar e extradomiciliar/social (OR: 6,45; IC95%: 1,41-29,6; p=0,02). Para os contatos com parentesco consanguíneo, houve maior chance de adoecimento entre os que continuaram o convívio peridomiciliar com o caso de hanseníase. Deixar o convívio no mesmo domicílio ou terreno foi fator protetor para o adoecimento de contatos consanguíneos.

TABELA 11 - Associação do convívio e o adoecimento de contatos, estratificada pelo parentesco consanguíneo com o caso de hanseníase.

Variáveis		Desfecho		OR ^a	IC95%	p-valor	
		n (%)					
		Doente	Sadio				
Convívio							
Consanguíneo	Não	Intradomiciliar	5 (62,5)	135 (91,2)	1	-	-
		Peridomiciliar	0 (0)	7 (4,7)	*	*	*
		Extradomiciliar/Social	3 (37,5)	6 (4,1)	15,0	2,91-76,8	<0,01
	Sim	Intradomiciliar	37 (80,4)	248 (65,4)	1	-	-
		Peridomiciliar	8 (17,4)	15 (4,0)	3,99	1,60-9,99	<0,01
		Extradomiciliar/Social	1 (2,2)	116 (30,6)	0,48	0,005-0,50	0,01

Legenda: ^a odds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; * impossibilidade de análise.

5.2.3 Determinantes da suscetibilidade ou da resistência à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos

Nesta etapa, foram incluídos 629 contatos domiciliares e peridomiciliares de casos de hanseníase. Os contatos eram, em sua maioria, do sexo feminino (54,2%), adultos (40,5%) e de pele parda (72,5%). A mediana de idade foi de 37 anos. Foram mais frequentes indivíduos com 1-8 anos de estudo (58,8%) e residentes na zona urbana (92,7%). Os domicílios tinham uma mediana de quatro residentes (Mínimo: 1; Máximo:10), seis cômodos (Mínimo: 2; Máximo: 17) e três dormitórios (Mínimo: 0; Máximo: 6). Contatos consanguíneos com o caso índice e que continuaram o convívio em ambiente domiciliar foram mais frequentes (73% e 74,1%, respectivamente).

A mediana de tempo de convívio foi de onze anos (Mínimo: <1; Máximo: 74), sendo que 25% dos contatos conviviam com o caso por período menor que um ano. Houve maior proporção de indivíduos que conviveram com apenas um caso (71,2%), diagnosticado com formas clínicas multibacilares (60,7%) e sem incapacidades físicas (54,7%). O contato com casos apresentando baciloscopia negativa foi mais frequente (71%). Entretanto, em 28,6% da amostra essa informação não estava disponível, seja pela não realização da baciloscopia ou por ausência do dado nos bancos do Sinan. Cerca de 70% dos contatos apresentavam cicatriz vacinal de BCG, sendo mais frequente a presença de uma cicatriz.

Dos 629 contatos, 527 (83,8%) não se infectaram, ou seja, apresentaram sorologia negativa para os antígenos do *M. leprae*, nem desenvolveram hanseníase no período do seguimento. Dos contatos restantes, 46 (7,3%) apresentaram soropositividade a antígenos do *M. leprae* e 56 (8,9%) desenvolveram hanseníase no período do seguimento.

A proporção de mulheres foi maior em ambos os grupos de contatos, sem diferenças significativas (Tabela 12). Já a proporção de infectados pelo *M. leprae* e de contatos que desenvolveram hanseníase foi maior na faixa etária de 15 a 29 anos. Houve maior frequência de contatos brancos entre os sadios (20,9%) e de pardos e negros entre os infectados e doentes (87,4%). Quanto aos anos de estudo, maior proporção de analfabetos foi observada entre os contatos sadios (23,6%), diferentemente dos contatos infectados e doentes que apresentaram maior frequência de escolaridade superior a oito anos de estudo (23,4%). Independentemente do desfecho, os contatos, em sua maioria, residiam em domicílio com maior densidade de moradores por cômodo (56,6%) e densidade de dois ou menos moradores por dormitório menor (79,3%). As diferenças nas variáveis cor da pele, escolaridade, densidade de moradores por cômodo e por dormitório não foram significativas.

Os determinantes sociais associados à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase entre os contatos de casos de hanseníase foram a idade e a escolaridade. Contatos na faixa etária de 15 a 29 anos tiveram três vezes mais chance de estarem infectados ou doentes em comparação aos indivíduos idosos (OR: 3,31; IC95%: 1,64-6,68; $p < 0,01$). Contatos que se infectaram ou desenvolveram a hanseníase tiveram uma frequência significativamente menor de analfabetismo quando comparados aos contatos com mais de oito anos de estudo (OR: 0,43; IC95%: 0,20-0,91; $p = 0,03$). Na análise multivariada, utilizando o método de estimação GEE, apenas a variável idade permaneceu significativamente associada à infecção e ao adoecimento de contatos de casos de hanseníase.

TABELA 12 - Determinantes sociais associados à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos de região endêmica.

Variáveis	Desfecho		OR ^a (IC95%)	p-valor
	n (%)			
	Doente/ Infectado	Sadio		
Sexo				
Feminino	54 (52,9)	287 (54,5)	0,92 (0,60-1,40)	0,68
Masculino	48 (47,1)	240 (45,5)	1	-
Idade categorizada				
<15	18 (17,6)	92 (17,5)	1,84 (0,85-4,00)	0,12
15-29	36 (35,3)	103 (19,5)	3,31 (1,64-6,68)	<0,01
30-59	36 (35,3)	219 (41,6)	1,54 (0,78-3,05)	0,22
≥ 60	12 (11,8)	113 (21,4)	1	-
Cor da pele				
Branca	11 (12,6)	104 (20,9)	1	-
Parda/Negra	76 (87,4)	394 (79,1)	1,83 (0,94-3,57)	0,08
Escolaridade				
Analfabeto	12 (12,8)	123 (23,6)	0,43 (0,20-0,91)	0,03
1-8 anos de estudo	60 (63,8)	302 (57,9)	0,86 (0,51-1,48)	0,59
> 8 anos	22 (23,4)	97 (18,6)	1	-
Densidade domiciliar (moradores/cômodo)				
≤ 0,6	47 (46,1)	226 (42,9)	1	-
> 0,6	55 (53,9)	301 (57,1)	0,87 (0,56-1,36)	0,54
Densidade de moradores por dormitório				
≤ 2	84 (82,4)	415 (78,7)	1	-
>2	18 (17,6)	112 (21,3)	0,79 (0,44-1,41)	0,43

Legenda: ^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Antes da análise de associação da suscetibilidade genética com infecção e adoecimento de contatos, foi avaliada a concordância das frequências genóticas com o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, que mostrou que os polimorfismos estudados estavam em equilíbrio ($p > 0,05$), conforme mostrado na Tabela 13.

TABELA 13 - Frequência genotípica e Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* na amostra de contatos sadios, infectados e doentes.

Gene_SNP ID	N	%	X ² (valor de p)
<i>TLR1_SNP rs4833095</i>			
<i>CC</i>	149	24,2	
<i>CT</i>	302	49,0	0,23 (0,89)
<i>TT</i>	165	26,8	
<i>TLR1_SNP rs5743618</i>			
<i>TT</i>	165	40,4	
<i>TG</i>	182	44,6	0,86 (0,65)
<i>GG</i>	61	15,0	
<i>NOD2_SNP rs8057341</i>			
<i>GG</i>	303	49,1	
<i>GA</i>	248	40,2	1,90 (0,39)
<i>AA</i>	66	10,7	
<i>NOD2_SNP rs2066843</i>			
<i>CC</i>	275	66,3	
<i>CT</i>	129	31,1	0,54 (0,76)
<i>TT</i>	11	2,7	
<i>NOD2_SNP rs751271</i>			
<i>GG</i>	161	39,0	
<i>GT</i>	178	43,1	4,25 (0,12)
<i>TT</i>	74	17,9	
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>			
<i>GG</i>	342	82,2	
<i>GA</i>	69	16,6	0,31 (0,86)
<i>AA</i>	5	1,2	
<i>LTA4H_SNP rs17525495</i>			
<i>AA</i>	112	27,4	
<i>AG</i>	196	47,9	0,63 (0,73)
<i>GG</i>	101	24,7	
<i>IFNG_SNP rs2430561</i>			
<i>AA</i>	154	37,5	2,85 (0,24)

<i>AT</i>	208	50,6	
<i>TT</i>	49	11,9	
<i>IL-10_SNP rs1800871</i>			
<i>GG</i>	156	37,9	
<i>GA</i>	200	48,5	0,40 (0,82)
<i>AA</i>	56	13,6	

Legenda: χ^2 – qui-quadrado.

Entre os contatos sadios, infectados e doentes houve uma maioria de parentes consanguíneos do caso índice de hanseníase (90,1%), sem diferenças significativas entre os grupos (Tabela 14). A análise das variantes genéticas mostrou que os SNP *rs4833095* no gene *TLR1* e *rs17525495* no gene *LTA4H* foram os mais frequentes na amostra de contatos com frequências de 51,3% e 48,7%, respectivamente. O SNP menos frequente foi o *rs1978331* do gene *LTA4H* (9,5%). Para o SNP *rs2430561* no gene *IFNG*, houve uma frequência significativamente maior dos genótipos *AT/TT* nos contatos sadios (64,7%), ambos apresentando o alelo polimórfico ($p=0,03$).

Contatos infectados ou doentes tiveram uma frequência significativamente menor do alelo polimórfico (*AT/TT*) no SNP *rs2430561* no gene *IFNG* (OR: 0,57; IC95%: 0,33-0,97; $p=0,04$), sendo essa proteção associada, principalmente, ao genótipo heterozigoto *AT* (OR: 0,53; IC95%: 0,30-0,93; $p=0,03$) que foi significativo mesmo nas análises ajustadas ($p=0,04$). Na análise multivariada das variáveis genéticas, realizada por meio do método de estimação GEE, a presença do genótipo heterozigoto no gene *IFNG* permaneceu significativamente associada à proteção à infecção e ao adoecimento.

TABELA 14 - Aspectos da suscetibilidade genética associados à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos de região endêmica.

Variáveis	Desfecho		OR ^a (IC95%)	p- valor	OR ^{ab} (IC95%)	p- valor
	Infectado/ Doente	Sadio				
Consanguinidade						
Não	21 (21)	148 (28,1)	1	-	NA	-
Sim	79 (79)	379 (71,9)	1,45 (0,87-2,41)	0,16		
<i>TLR1_SNP rs4833095</i>						
Genótipo <i>CC</i>	25 (25,5)	124 (23,9)	1	-	1	-

<i>CT/TT</i>	73 (74,5)	394 (76,1)	0,90 (0,55-1,47)	0,67	0,95 (0,55-1,63)	0,84
<i>CC</i>	25 (25,5)	124 (23,9)	1	-	1	-
<i>CT</i>	47 (48)	255 (49,2)	0,90 (0,53-1,52)	0,69	1,0 (0,56-1,79)	0,99
<i>TT</i>	26 (26,5)	139 (26,8)	0,90 (0,49-1,63)	0,72	0,84 (0,43-1,65)	0,62
<i>TLR1_SNP rs5743618</i>						
Genótipo <i>TT</i>	25 (39,1)	140 (40,7)	1	-	1	-
<i>TG/GG</i>	39 (60,9)	204 (59,3)	1,05 (0,61-1,80)	0,86	1,03 (0,60-1,79)	0,90
<i>TT</i>	25 (39,1)	140 (40,7)	1	-	1	-
<i>TG</i>	30 (46,9)	152 (44,2)	1,08 (0,61-1,91)	0,80	1,07 (0,60-1,92)	0,81
<i>GG</i>	9 (14,1)	52 (15,1)	0,97 (0,43-2,19)	0,94	0,92 (0,40-2,13)	0,85
<i>NOD2_SNP rs8057341</i>						
Genótipo <i>GG</i>	44 (44)	259 (50,1)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	56 (56)	258 (49,9)	1,23 (0,80-1,88)	0,35	1,27 (0,79-2,02)	0,32
<i>GG</i>	44 (47)	259 (50,1)	1	-	1	-
<i>GA</i>	47 (44)	201 (38,9)	1,33 (0,85-2,07)	0,22	1,39 (0,85-2,26)	0,19
<i>AA</i>	9 (9)	57 (11)	0,88 (0,41-1,90)	0,74	0,85 (0,36-2,01)	0,70
<i>NOD2_SNP rs2066843</i>						
Genótipo <i>CC</i>	39 (60)	236 (67,4)	1	-	1	-
<i>CT/TT</i>	26 (40)	114 (32,6)	1,38 (0,81-2,37)	0,24	1,34 (0,77-2,33)	0,30
<i>CC</i>	39 (60)	236 (67,4)	1	-	1	-
<i>CT</i>	24 (36,9)	105 (30)	1,39 (0,80-2,41)	0,25	1,38 (0,78-2,43)	0,27
<i>TT</i>	2 (3,1)	9 (2,6)	1,31 (0,27-6,34)	0,73	1,02 (0,21-4,96)	0,98
<i>NOD2_SNP rs751271</i>						
Genótipo <i>GG</i>	23 (35,4)	138 (39,7)	1	-	1	-
<i>GT/TT</i>	42 (64,6)	210 (60,3)	1,20 (0,69-2,06)	0,52	1,26 (0,72-2,21)	0,41
<i>GG</i>	23 (35,4)	138 (39,7)	1	-	1	-
<i>GT</i>	34 (52,3)	144 (41,4)	1,41 (0,80-2,51)	0,24	1,53 (0,85-2,76)	0,16
<i>TT</i>	8 (12,3)	66 (19)	0,72 (0,31-1,69)	0,45	0,73 (0,31-1,73)	0,48
<i>LTA4H_SNP rs1978331</i>						
Genótipo <i>GG</i>	53 (81,5)	289 (82,3)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	12 (18,5)	62 (17,7)	1,05 (0,53-2,08)	0,89	1,06 (0,53-2,12)	0,88
<i>GG</i>	53 (81,5)	289 (82,3)	1	-	1	-

<i>GA</i>	10 (15,4)	59 (16,8)	0,92 (0,44-1,91)	0,82	0,93 (0,44-1,96)	0,85
<i>AA</i>	2 (3,1)	3 (0,9)	3,79 (0,63-22,9)	0,15	3,24 (0,52-20)	0,21
<i>LTA4H_SNP rs17525495</i>						
Genótipo <i>AA</i>	14 (21,9)	98 (28,4)	1	-	1	-
<i>AG/GG</i>	50 (78,1)	247 (71,6)	1,39 (0,74-2,61)	0,31	1,31 (0,69-2,48)	0,42
<i>AA</i>	14 (21,9)	98 (28,4)	1	-	1	-
<i>AG</i>	30 (46,9)	166 (48,1)	1,25 (0,64-2,45)	0,52	1,21 (0,61-2,40)	0,59
<i>GG</i>	20 (31,2)	81 (23,5)	1,69 (0,81-3,54)	0,17	1,50 (0,70-3,18)	0,30
<i>IFNG_SNP rs2430561</i>						
Genótipo <i>AA</i>	32 (49,2)	122 (35,3)	1	-	1	-
<i>AT/TT</i>	33 (50,8)	224 (64,7)	0,57 (0,33-0,97)	0,04	0,59 (0,35-1,02)	0,06
<i>AA</i>	32 (49,2)	122 (35,3)	1	-	1	-
<i>AT</i>	25 (38,5)	183 (52,9)	0,53 (0,30-0,93)	0,03	0,55 (0,31-0,99)	0,04
<i>TT</i>	8 (12,3)	41 (11,8)	0,74 (0,32-1,72)	0,48	0,78 (0,33-1,85)	0,57
<i>IL-10_SNP rs1800871</i>						
Genótipo <i>GG</i>	21 (32,8)	135 (38,8)	1	-	1	-
<i>GA/AA</i>	43 (67,2)	213 (61,2)	1,26 (0,72-2,21)	0,41	1,19 (0,67-2,10)	0,55
<i>GG</i>	21 (32,8)	135 (38,8)	1	-	1	-
<i>GA</i>	35 (54,7)	165 (47,4)	1,32 (0,74-2,35)	0,35	1,25 (0,69-2,26)	0,46
<i>AA</i>	8 (12,5)	48 (13,8)	1,06 (0,44-2,53)	0,90	0,98 (0,40-2,37)	0,96

Legenda:^aodds ratio estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; ^bAnálise ajustada para sexo, idade e cor da pele; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Quanto às características de exposição ao bacilo, observou-se maior frequência de contatos infectados ou doentes entre aqueles que continuaram a conviver com o caso em ambiente intradomiciliar ou peridomiciliar (95,1%). Entre os contatos saudáveis, houve maior frequência de contatos que deixaram o convívio intradomiciliar ou peridomiciliar com o caso (23,1%) (Tabela 15). O número de casos no ambiente domiciliar ou peridomiciliar também apresentou diferenças entre os grupos, onde contatos saudáveis, em sua maioria, conviveram com apenas um caso de hanseníase (77,3%) e os contatos infectados ou doentes conviveram mais frequentemente com mais de um caso de hanseníase (61,6%).

Houve uma frequência maior de contatos infectados ou doentes entre aqueles que conviveram com o caso da doença por um período maior que cinco anos. Neste grupo também foi maior o número de contatos infectados e doentes que conviveram com casos

multibacilares (73,2%), baciloscopia positiva (40%) e apresentando algum grau de incapacidade física no diagnóstico (60,2%). As frequências da presença e o número de cicatrizes vacinais de BCG foram semelhantes entre os grupos.

Os determinantes relacionados à exposição ao *M. leprae* e associados à infecção e ao adoecimento por hanseníase em contatos foram: continuidade do convívio, número de casos no ambiente domiciliar e peridomiciliar, tempo de convívio, classificação operacional do caso, baciloscopia positiva e grau de incapacidade física no diagnóstico. Contatos que continuaram a conviver com o caso em ambiente peridomiciliar tiveram três vezes mais chance de infectarem-se ou adoecerem quando comparados aos contatos intradomiciliares (OR: 3,07; IC95%: 1,50-6,25; $p < 0,01$). Diferentemente, uma redução estatisticamente significativa na frequência de contatos infectados e doentes foi observada entre aqueles que deixaram o convívio intradomiciliar ou peridomiciliar (OR: 0,19; IC95%: 0,07-0,49; $p < 0,01$). Quando comparados aos que conviviam em ambiente extradomiciliar/social, contatos intradomiciliares e peridomiciliares tiveram maior risco de infecção e adoecimento (OR: 5,23; IC95%: 2,03-13,5; $p < 0,01$ e OR:16,0; IC95%: 5,13-50,1; $p < 0,01$, respectivamente).

A convivência com mais de um caso de hanseníase em ambiente domiciliar ou peridomiciliar aumentou em quase seis vezes a chance de infecção e adoecimento entre os contatos (OR: 5,65; IC95%: 3,51-9,11; $p < 0,01$). Conviver com caso multibacilar, com baciloscopia positiva e por período superior a cinco anos aumentou em cerca de duas vezes a chance de infecção e adoecimento entre os contatos. A presença de incapacidade física grau I no diagnóstico do caso índice aumentou em duas vezes a chance de infecção e adoecimento de contatos (OR: 1,89; IC95%: 1,16-3,09; $p = 0,01$). Esse risco foi de duas a oito vezes maior para contatos que conviveram com casos diagnosticados com incapacidade grau II (OR: 1,59; OR95%: 1,59-8,34; $p < 0,01$).

Na análise multivariada das variáveis relacionadas às características de exposição ao bacilo, foram significativamente associados à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento em contatos a continuidade do convívio peridomiciliar, bem como o convívio com mais de um caso de hanseníase no domicílio e peridomicílio e com casos apresentando incapacidade física no diagnóstico.

TABELA 15 - Características de exposição ao *M. leprae* associadas à infecção e adoecimento por hanseníase em contatos de regiões endêmicas.

Variáveis	Desfecho	OR ^a (IC95%)	p-valor
	n (%)		

	Doente/ Infectado	Sadio		
Continuidade do convívio				
Intradomiciliar	83 (81,4)	383 (72,7)	1	-
Peridomiciliar	14 (13,7)	22 (4,2)	3,07 (1,50-6,25)	<0,01
Extradomiciliar ou Social	5 (4,9)	122 (23,1)	0,19 (0,07-0,49)	<0,01
Nº de casos em domicílio/peridomicílio				
1 caso	38 (38,4)	406 (77,3)	1	-
> 1 caso	61 (61,6)	119 (22,7)	5,65 (3,51-9,11)	<0,01
Tempo de convívio com o caso (em anos)				
<5	9 (18)	200 (38)	1	-
>5	41 (82)	327 (62)	2,68 (1,27-5,66)	0,01
Classificação operacional do caso				
Paucibacilar	26 (26,8)	212 (41,7)	1	-
Multibacilar	71 (73,2)	297 (58,3)	1,94 (1,18-3,18)	<0,01
Baciloscopia				
Negativa	42 (60)	301 (72,9)	1	-
Positiva	28 (40)	112 (27,1)	1,84 (1,07-3,17)	0,03
Incapacidade física no diagnóstico				
Ausente	37 (39,8)	281 (57,6)	1	-
Grau I	45 (48,4)	185 (37,9)	1,89 (1,16-3,09)	0,01
Grau II	11 (11,8)	22 (4,5)	3,64 (1,59-8,34)	<0,01
Cicatriz vacinal de BCG				
Ausente	27 (26,5)	151 (28,7)	1	-
1	44 (43,1)	264 (50,2)	0,94 (0,56-1,58)	0,83
2	31 (30,4)	111 (21,1)	1,61 (0,91-2,85)	0,10

Legenda: *odds ratio* estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Para análise conjunta da associação dos determinantes sociais, suscetibilidade genética e características de exposição, foram realizados dois modelos de regressão logística pelo método de estimação GEE. O primeiro modelo incluiu todas as variáveis cujo p-valor na análise univariada foi menor que 0,2. A Tabela 16 apresenta os resultados deste modelo. Foi associada a uma maior chance de infecção e adoecimento em contatos, a convivência com

mais de um caso de hanseníase em domicílio ou peridomicílio e com casos da doença apresentando incapacidades físicas no diagnóstico. A continuidade da convivência em ambiente extradomiciliar foi associada à proteção para infecção e adoecimento de contatos.

TABELA 16 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento de contatos – Modelo com todas as variáveis.

Variável	OR ^a	IC95%	p-valor
Continuidade do convívio			
Intradomiciliar	1	-	-
Peridomiciliar	1,98	0,86-4,54	0,11
Extradomiciliar/social	0,03	0,004-0,23	<0,01
Nº de casos em domicílio/peridomicílio			
1 caso	1	-	-
> 1 caso	6,56	3,93-10,9	<0,01
Incapacidade física no diagnóstico			
Ausente	1	-	-
Grau I	1,79	1,05-3,06	0,03
Grau II	4,30	1,70-10,8	<0,01

Legenda: ^a *odds ratio* estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Um segundo modelo de regressão logística foi realizado, excluindo-se as variáveis número de casos em domicílio/peridomicílio e grau de incapacidade física do caso no diagnóstico. Foi observado que essas variáveis foram altamente relacionadas à infecção e ao adoecimento de contatos, atuando como fortes marcadores dos desfechos e impossibilitando que outros fatores fossem significativos. Os resultados deste segundo modelo estão apresentados na Tabela 17.

No modelo final desta nova análise, passaram a ser significativos: a idade, como determinante social; o polimorfismo rs2430561 no gene *IFNG* e a continuidade do convívio com o caso como uma das características de exposição ao bacilo. Foram associados à proteção à infecção e ao adoecimento a faixa etária adulta/idoso, apresentar o genótipo heterozigoto do polimorfismo rs2430561 no gene *IFNG* e o convívio com o caso em ambiente extradomiciliar ou social. A convivência peridomiciliar permaneceu como fator de risco para infecção e adoecimento.

TABELA 17 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à infecção pelo *M. leprae* e adoecimento de contatos.

Variável	OR ^a	IC95%	p-valor
Idade	0,98	0,97-0,99	0,04
<i>IFNG_rs2430561^b</i>			
GG	1	-	-
GA	0,52	0,29-0,96	0,04
AA	0,67	0,28-1,65	0,39
Continuidade do convívio			
Intradomiciliar	1	-	-
Peridomiciliar	6,36	2,21-18,3	<0,01
Extradomiciliar/social	0,22	0,06-0,75	0,02

Legenda: ^a *odds ratio* estimado pelo modelo logístico binário utilizando o método de estimação *generalized estimating equations*; ^b Análise ajustada para sexo, idade e cor da pele; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

5.3 Modelo de predição da hanseníase em contatos

5.3.1 Análise exploratória dos dados

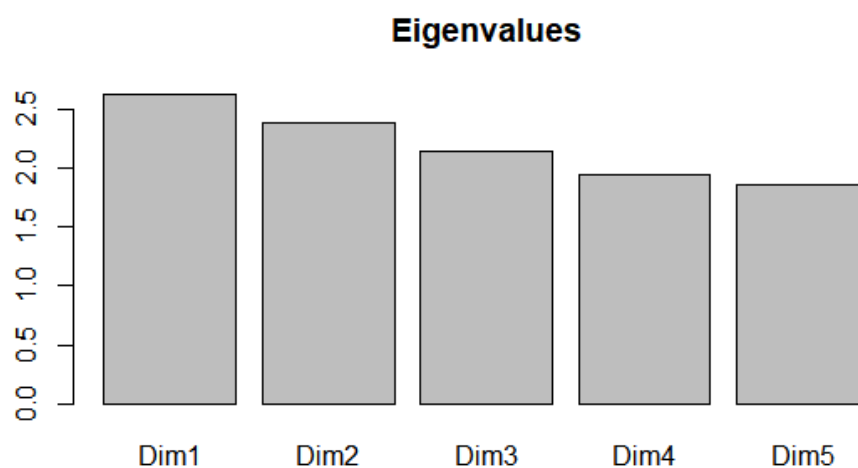
Primeiramente, foi realizada uma análise exploratória do banco de dados por meio do método FAMD e baseando-se nas informações de 629 contatos domiciliares e peridomiciliares. Um modelo inicial foi realizado baseado em todas as variáveis explicativas originais e nos desfechos infecção e adoecimento. A FAMD definiu componentes ou eixos que foram ordenados a partir de seu percentual de contribuição capaz de explicar a variância dos dados.

A Tabela 18 mostra cinco componentes ou eixos principais que são combinações lineares das variáveis originais que explicam o maior percentual de variabilidade do conjunto de dados e contribuem para identificar as variáveis mais importantes. O *eigenvalue* em conjunto com a porcentagem de variância explicada por cada eixo pode indicar grupos com características similares nas variáveis originais. Conforme indicado, os cinco componentes tiveram um *eigenvalue* superior ao valor 1, o que indica que explicam maior variância do que as variáveis originais e permite determinar quais eixos melhor explicam a variabilidade dos dados e podem ser retidos em análises posteriores.

TABELA 18 - Variabilidade nos dados explicada pela FAMD.

Componente/Eixo	<i>Eigenvalue</i>	Porcentagem da variância	Porcentagem cumulativa da variância
Comp. 1	2.62	6.10	6.1
Comp. 2	2.39	5.56	11.7
Comp. 3	2.15	4.98	16.6
Comp. 4	1.94	4.50	21.1
Comp. 5	1.86	4.32	25.5

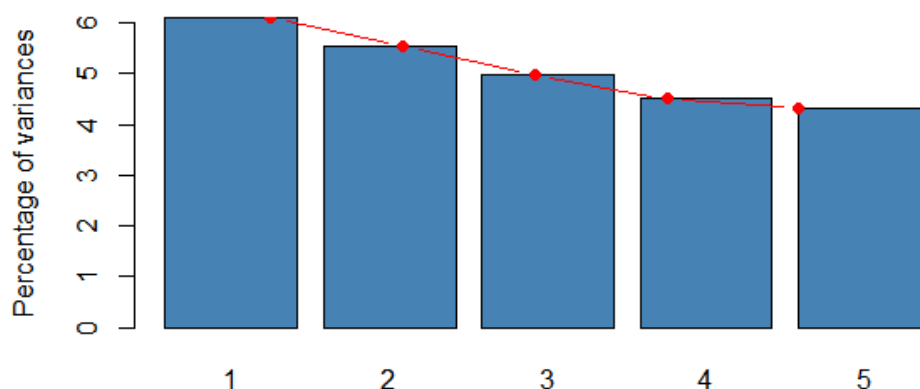
Também é possível observar no Gráfico 1 que os cinco componentes explicaram um percentual baixo da variância que, cumulativamente, representou 25,4% da variabilidade do conjunto de dados original, sendo o eixo 1 aquele que melhor explicou a variância dos dados.

GRÁFICO 1 - *Eigenvalues* por eixo.

Legenda: Dim – eixo principal.

O Gráfico 2 mostra que todos os eixos tiveram um baixo percentual de variância que pôde ser explicado pelo conjunto de dados. Este resultado pode sugerir a presença de relações não lineares entre as variáveis e ainda a ausência de outras variáveis que, se incluídas, poderiam contribuir para a explicação da variabilidade.

GRÁFICO 2 – Porcentagem da variância cumulativa explicada pelos eixos principais.



A Tabela 19 mostra quais variáveis contribuíram em cada eixo. As coordenadas apresentadas referem-se ao mapeamento de cada variável a partir de sua interação com as coordenadas de cada eixo. Essas coordenadas podem ser alocadas num intervalo de valores que vai de 0 a 1, sendo que variáveis com valores próximos a 0 têm baixo poder discriminatório, ou seja, não são capazes de dividir as observações em grupos distintos. Já valores próximos a -1 ou 1 são considerados de maior valor discriminatório. No modelo mostrado na Tabela 19, as variáveis que tiveram valor discriminatório, ou seja, dividiram as observações em grupos distintos em um ou mais eixos apresentados, foram consideradas variáveis ativas, e as variáveis que não tiveram poder discriminatório foram consideradas variáveis suplementares.

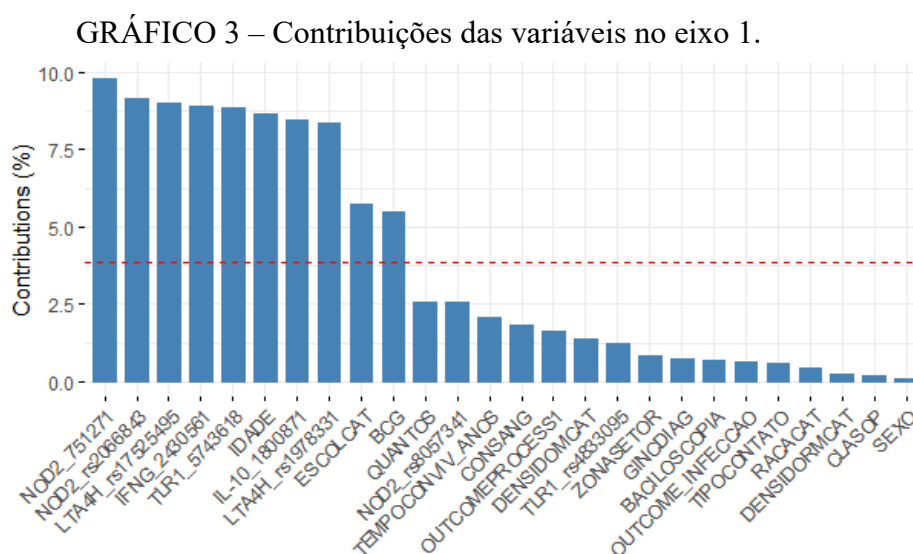
TABELA 19 - Coordenadas e contribuições das variáveis em cada eixo.

Variáveis explicativas	Eixo 1		Eixo 2		Eixo 3		Eixo 4		Eixo 5	
Variáveis categóricas ativas	Coord.	Cont.	Coord.	Cont.	Coord.	Cont.	Coord.	Cont.	Coord.	Cont.
TLR1_rs4833095	0,032	1,232	0,002	0,104	0,232	10,834	0,020	1,029	0,037	2,004
TLR1_rs5743618	0,232	8,849	0,072	3,023	0,312	14,543	0,041	2,121	0,051	2,762
NOD2_rs8057341	0,067	2,560	0,004	0,188	0,280	13,061	0,045	2,318	0,339	18,252
NOD2_rs2066843	0,240	9,162	0,088	3,675	0,307	14,293	0,031	1,604	0,075	4,040
NOD2_rs751271	0,257	9,796	0,088	3,702	0,438	20,393	0,061	3,144	0,367	19,767
LTA4H_rs1978331	0,219	8,347	0,087	3,650	0,045	2,086	0,027	1,391	0,035	1,891
LTA4H_rs17525495	0,236	8,979	0,094	3,930	0,018	0,820	0,036	1,872	0,011	0,614
IFNG_rs2430561	0,222	8,885	0,089	4,109	0,105	1,198	0,031	3,777	0,048	0,607
IL-10_rs1800871	0,217	8,467	0,120	3,729	0,091	4,876	0,027	1,618	0,037	2,572
Consanguinidade	0,048	1,833	0,026	1,099	0,001	0,036	0,082	4,228	0,153	8,226
Escolaridade	0,150	5,736	0,273	11,414	0,038	1,774	0,029	1,487	0,009	0,500
Densidade domiciliar	0,036	1,381	0,129	5,376	0,008	0,390	0,011	0,565	0,005	0,268
Continuidade do convívio	0,016	0,605	0,248	10,379	0,086	4,015	0,161	8,305	0,173	9,331
Classificação operacional do caso	0,005	0,189	0,036	1,501	0,019	0,891	0,370	19,098	0,001	0,071
Baciloscopia	0,017	0,663	0,033	1,375	0,035	1,623	0,250	12,909	0,006	0,311
Incapacidade física no diagnóstico	0,019	0,708	0,038	1,574	0,012	0,555	0,295	15,212	0,025	1,344
Cicatriz vacinal de BCG	0,144	5,474	0,296	12,395	0,050	2,312	0,003	0,164	0,012	0,630
Variáveis numéricas ativas										
Idade	0,227	8,657	0,441	18,447	0,036	1,685	0,028	1,456	0,003	0,182
Nº de casos em domicílio/peridomicílio	0,068	2,579	0,016	0,660	0,040	1,847	0,011	0,596	0,132	7,085
Tempo de convívio com o caso	0,054	2,053	0,000	0,020	0,007	0,339	0,156	8,027	0,245	13,199
Variáveis suplementares										
Zona de residência	0,021	0,812	0,000	0,018	0,005	0,235	0,027	1,403	0,015	0,807
Sexo	0,002	0,078	0,014	0,595	0,002	0,103	0,004	0,214	0,004	0,215
Cor da pele	0,011	0,426	0,034	1,410	0,009	0,431	0,001	0,043	0,018	0,986
Residentes por dormitório	0,006	0,233	0,052	2,191	0,001	0,054	0,014	0,709	0,004	0,222

Legenda: Coord. – coordenada; Cont. – contribuição.

Nota: todas as variáveis com contribuição acima da média em cada eixo estão em negrito.

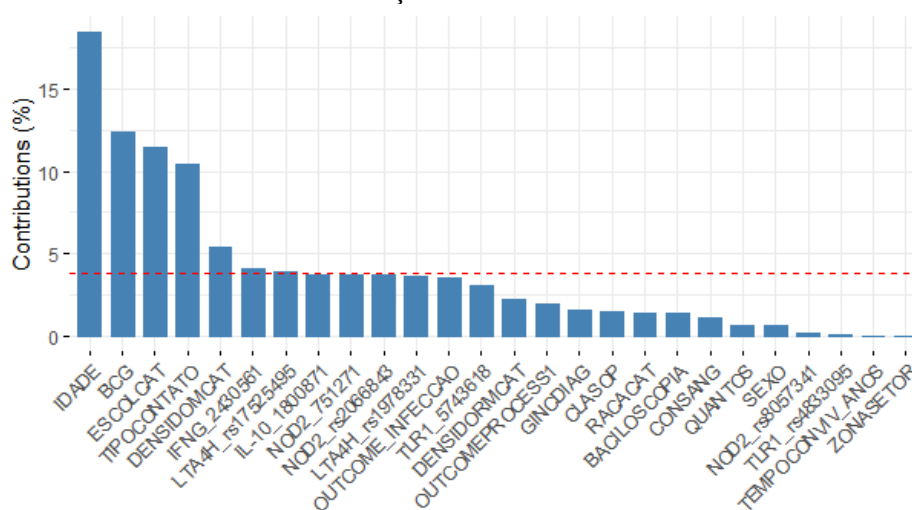
Os gráficos abaixo mostram as variáveis que tiveram maior poder discriminatório nos eixos principais. A linha vermelha mostrada no Gráfico 3 representa a contribuição média esperada se todas as variáveis tivessem o mesmo percentual de contribuição (100% da contribuição dividido pelo número total de variáveis). Como mostrado no gráfico acima, as variáveis qualitativas que melhor descreveram o eixo 1 foram: as variantes genéticas nos genes *TLR1*, *NOD2*, *LTA4H*, *IFNG* e *IL-10*, com exceção dos polimorfismos *NOD2_rs8057341* e *TLR1_rs4833095*, a escolaridade e a cicatriz vacinal de BCG. A idade foi a variável numérica com contribuição acima da média.



Legenda: ESCOLCAT – escolaridade; QUANTOS – nº de casos no domicílio/peridomicílio; TEMPOCONVIV_ANOS – tempo de convívio com o caso; CONSANG – consanguinidade com o caso índice; OUTCOMEPROCESS1 – desfecho (sadio/doente); DENSIDOMCAT – densidade domiciliar; ZONASETOR – zona de residência; GINCDIAG – Incapacidade física no diagnóstico; OUTCOME_INFECCAO – desfecho (sadio/infectado); TIPOCONTATO – continuidade do convívio; RACACAT – cor da pele; DENSIDORMCAT – residentes por dormitório; CLASOP – classificação operacional do caso.

O Gráfico 4 mostra as variáveis qualitativas que melhor descreveram o eixo 2: cicatriz vacinal de BCG, a escolaridade, a continuidade do convívio com o caso índice e a densidade domiciliar. A idade foi a única variável quantitativa que teve contribuição acima da média neste eixo. A contribuição representa o quanto uma determinada variável é capaz de explicar a variabilidade de um eixo principal. Sendo assim, as variáveis mais relevantes no conjunto de dados são as variáveis ativas, ou seja, aquelas que contribuem para explicar a variabilidade dos dados em um ou mais eixos.

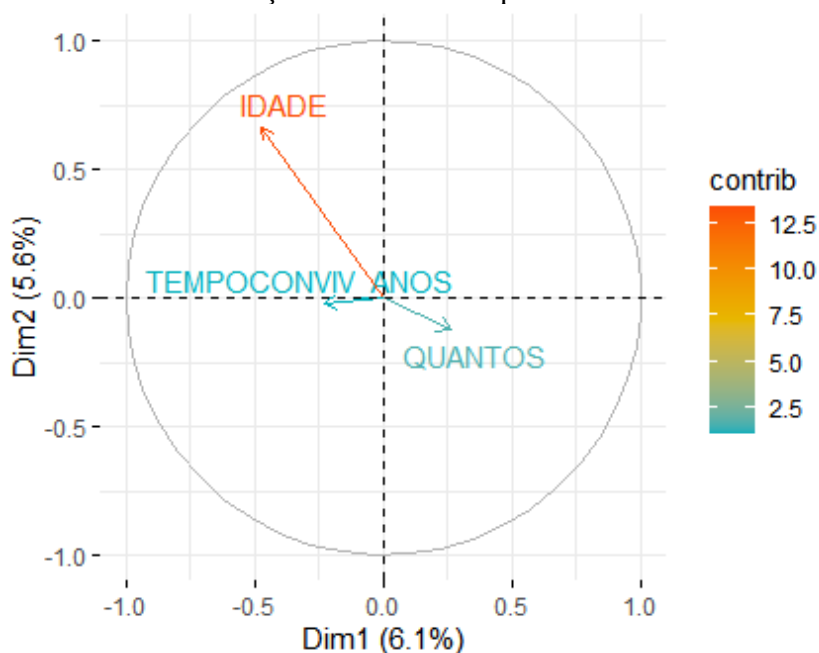
GRÁFICO 4 - Contribuições das variáveis no eixo 2.



Legenda: ESCOLCAT – escolaridade; TIPOCONTATO – continuidade do convívio; DENSIDOMCAT – densidade domiciliar; OUTCOME_INFECCAO – desfecho (sadio/infectado); DENSIDORMCAT – residentes por dormitório; OUTCOMEPROCESS1 – desfecho (sadio/doente); GINCDIAG – Incapacidade física no diagnóstico; CLASOP – classificação operacional do caso; RACACAT – cor da pele; CONSANG – consanguinidade com o caso índice; QUANTOS – nº de casos no domicílio/peridomicílio; TEMPOCONVIV_ANOS – tempo de convívio com o caso; ZONASETOR – zona de residência.

Ao aplicar o método FAMD em um modelo sem as variáveis suplementares, observa-se no Gráfico 5 abaixo a contribuição das variáveis numéricas ativas. O Gráfico 5 descreve a correlação entre as variáveis quantitativas e os eixos das dimensões 1 e 2, formando um círculo de correlação. Como mostrado, a variável idade está negativamente correlacionada com a dimensão 1 e positivamente correlacionada com a dimensão 2. A variável tempo de convívio em anos ficou próxima da origem, indicando que outras dimensões são necessárias para fornecerem maiores informações sobre esta variável.

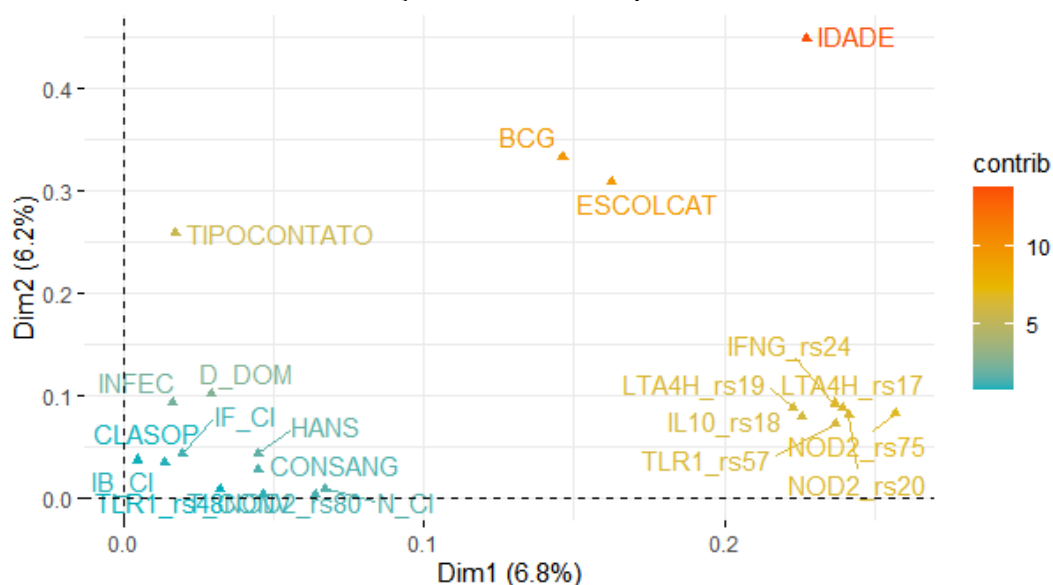
GRÁFICO 5 – Correlação das variáveis quantitativas nos eixos 1 e 2.



Legenda: contrib – contribuição; Dim – eixo principal; QUANTOS – nº de casos no domicílio/peridomicílio; TEMPOCONVIV_ANOS – tempo de convívio com o caso.

O Gráfico 6 apresenta a distribuição das variáveis qualitativas ativas nos dois primeiros eixos. Foram removidas as variáveis suplementares: zona de residência, sexo, cor da pele e densidade de moradores por dormitório, e incluída como variável suplementar os desfechos infecção e adoecimento. Conforme mostrado, as variantes genéticas estiveram mais aglomeradas no eixo 1 enquanto a variável continuidade do convívio esteve mais relacionada ao eixo 2. As variáveis cicatriz vacinal de BCG, escolaridade e idade tiveram maior importância na explicação da variância capturada pelos eixos 1 e 2 que as variáveis próximas da origem, tais como classificação operacional do caso, grau de incapacidade física no diagnóstico do caso, baciloscopia, número de casos no ambiente de convívio e as variantes genéticas *NOD2_rs8057341* e *TLR1_rs4833095*. A variável relacionada ao desfecho infecção mostrou que o eixo 2 captura maior variação contida nesta variável.

GRÁFICO 6 - Distribuição das variáveis qualitativas nos eixos 1 e 2.

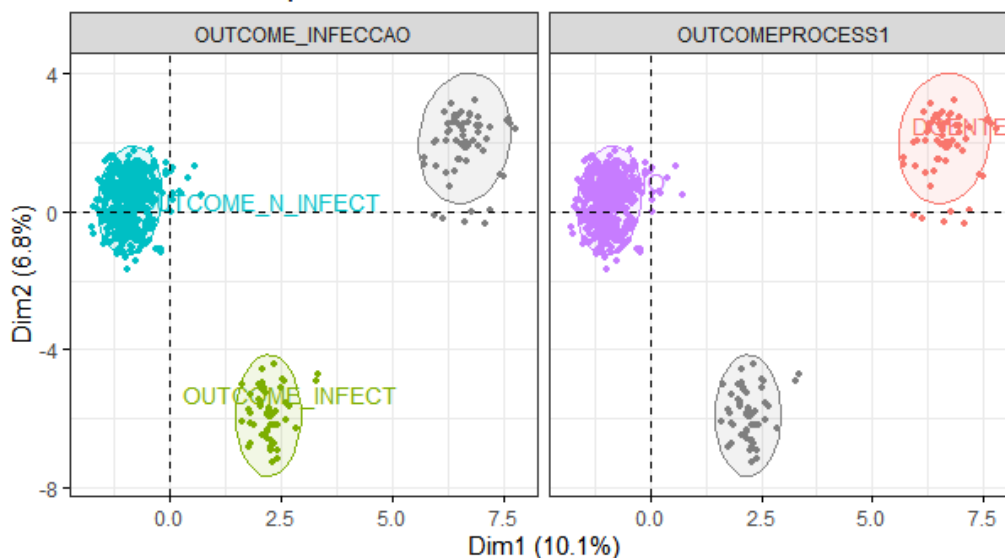


Legenda: contrib – contribuição; Dim – eixo principal; ESCOLCAT – escolaridade; TIPOCONTATO – continuidade do convívio; D_DOM – densidade domiciliar; INFEC – desfecho (sadio/infectado); CLASOP – classificação operacional do caso; IF_CI – incapacidade física no diagnóstico; IB_CI – baciloscopia; HANS – desfecho (sadio/doente); CONSANG – consanguinidade com o caso índice; N_CI – nº de casos no domicílio/peridomicílio.

Com o objetivo de determinar os eixos mais relevantes para distinguir grupos de contatos a partir dos desfechos estudados, foi realizada uma análise FAMD com todas as variáveis, incluindo: soropositividade a antígenos do *M. leprae* e os desfechos infecção, adoecimento, infecção e adoecimento e classificação operacional dos contatos que adoeceram. Abaixo, o Gráfico 7 mostra a distribuição dos contatos sadios, infectados e doentes nos eixos principais.

O Gráfico 7 mostra que os dois primeiros eixos foram capazes de discriminar grupos de contatos sadios e infectados e grupos de contatos sadios e doentes. Observa-se que o grupo sadio se relacionou mais positivamente ao eixo 2 e negativamente ao eixo 1. Em contrapartida, o grupo de infectados teve relação positiva com o eixo 1 e negativa com o eixo 2. Já o grupo doente se relacionou positivamente aos dois eixos principais. A avaliação dos eixos 3 a 5 segue apresentada em material suplementar (Apêndice H).

GRÁFICO 7 - Distribuição de grupos de contatos nos eixos 1 e 2 a partir dos desfechos infecção e adoecimento.



Legenda: Dim – eixo principal; OUTCOME_INFECCAO – desfecho (sadio/infectado); OUTCOMEPROCESS1 – desfecho (sadio/doente).

Nota: as cores azul e roxo representam contatos sadios (sorologia negativa a antígenos do *M. leprae*), a cor verde representa contatos infectados e a cor vermelha contatos que adoeceram.

5.3.2 Aplicação de algoritmos de aprendizagem não supervisionada

Os algoritmos de aprendizagem não supervisionada aplicados ao conjunto de dados contendo informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos avaliaram um total de 392 instâncias ou entradas de dados. Destas, 356 eram classificadas como não doentes e 36 como doentes, ou seja, contatos afetados pela hanseníase.

O algoritmo *K-means* avaliou dois *clusters* no conjunto de dados, classificando 46% das instâncias como não doentes e 54% como doentes, perfazendo uma frequência de 49,2% de instâncias classificadas incorretamente. Dentre os indivíduos sabidamente sadios, o algoritmo alocou 52,5% como falsos positivos. Entre doentes, a frequência de falsos negativos foi de 33,3%. A matriz de confusão do algoritmo e seus parâmetros de avaliação seguem apresentados na Tabela 20. A avaliação do algoritmo mostrou que, de modo geral, não houve bom desempenho na separação do conjunto de dados em *clusters*. Os parâmetros evidenciaram baixa acurácia, precisão, sensibilidade e especificidade.

O algoritmo *Expectation Maximization* (EM) foi aplicado de duas formas, não especificando o número de *clusters* e realizando o teste com dois *clusters*. Ao não especificar a quantidade de *clusters*, o algoritmo agrupou o conjunto de dados em três classes principais: doente, não doente e sem classificação. Houve uma frequência de 33,2% das instâncias incorretamente alocadas. Ao realizar nova análise, especificando a separação do conjunto em

dois *clusters*, o desempenho do algoritmo em relação à análise anterior continuou ruim. O EM designou 30% das instâncias como não doentes e 70% como doentes com 20,4% das instâncias alocadas incorretamente. Entre os verdadeiramente doentes, 100% foram classificados como falsos negativos enquanto entre os sadios, 77,5% foram classificados como falsos positivos. Comparado ao algoritmo *K-means*, o EM teve um desempenho ainda pior, sendo inadequado na alocação correta tanto de sadios como de doentes.

O algoritmo *Hierarchical clustering* (HC) foi avaliado utilizando a distância euclidiana. O HC designou dois *clusters* com 9,4% das instâncias alocadas incorretamente. Entretanto, entre as instâncias incorretamente classificadas estavam todos os indivíduos doentes. Com uma frequência de 100% de falsos negativos, não houve qualquer precisão ou sensibilidade no algoritmo, apesar do modelo apresentar alta acurácia e especificidade. Na avaliação visual do dendograma, observou-se que houve um *continuum* nos resultados, ou seja, a distância necessária para separar os grupos doente e sadio não foi suficiente, ressaltando a inadequação do algoritmo.

TABELA 20 - Algoritmos de aprendizagem não supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.

Algoritmo	Conhecido	Matriz de confusão		Parâmetros				
		Predito		Acur.	Prec.	Sens.	Esp.	F1
		Doente	Não doente					
<i>K-means</i>	Doente	24	12	0,492	0,114	0,667	0,475	0,194
	Não doente	187	169					
EM	Doente	0	36	0,204	0	0	0,225	0
	Não doente	276	80					
HC	Doente	0	36	0,906	0	0	0,997	0
	Não doente	1	355					

Legenda: EM – *Expectation Maximization*; HC – *Hierarchical Clustering*; Acur. – Acurácia; Prec. – Precisão; Sens. – Sensibilidade; Esp. – Especificidade; F1 – Score F1.

O segundo conjunto de dados avaliado continha informações sobre consanguinidade, excluindo-se a análise de polimorfismos genéticos e resultou num total de 601 instâncias, sendo 552 classificadas como não doentes e 49 como doentes. O algoritmo *K-means* com designação de dois *clusters* classificou 65% das instâncias como não doentes e 35% como

doentes. Dessas instâncias, 36,9% foram classificadas incorretamente com uma frequência de 35% de falsos positivos e 59,2% de falsos negativos. Assim como no primeiro modelo avaliado pelo *K-means*, os parâmetros não tiveram um bom desempenho. A matriz de confusão e os parâmetros de avaliação seguem apresentados na Tabela 21.

A aplicação do EM sem especificar a quantidade de *clusters* resultou no agrupamento do conjunto de dados em três classes principais, sendo uma delas sem classificação, assim como no modelo avaliado anteriormente. A frequência de instâncias alocadas incorretamente foi de 48,2%. A análise do EM com designação de dois *clusters* alocou 44% das instâncias como não doentes e 56% como doentes. A frequência de classificações incorretas foi de 36,4%. O algoritmo foi especialmente ruim na classificação correta de indivíduos doentes, apresentando uma frequência de falsos negativos de 98%. Dessa forma, a aplicação do algoritmo EM neste segundo modelo teve desempenho ainda pior na alocação correta das instâncias quando comparado ao modelo anterior, como pode ser observado nos parâmetros de precisão, sensibilidade e o escore F1 apresentados na Tabela 21.

O algoritmo HC, utilizando distância euclidiana, designou dois *clusters*. Assim como no anterior, este modelo apresentou alta acurácia e especificidade por alocar corretamente 99,8% dos indivíduos não doentes. Contudo, novamente o modelo não teve precisão ou sensibilidade com 100% de falsos negativos. A avaliação visual do dendograma foi semelhante ao modelo anterior. Sendo assim, o algoritmo HC foi aquele com pior desempenho dentre as técnicas de aprendizagem não supervisionada avaliadas para ambos os modelos com e sem polimorfismos.

TABELA 21 - Algoritmos de aprendizagem não supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.

Matriz de confusão				Parâmetros				
Algoritmo	Conhecido	Predito		Acur.	Prec.	Sens.	Esp.	F1
		Doente	Não doente					
<i>K-means</i>	Doente	20	29	0,631	0,094	0,408	0,650	0,153
	Não doente	193	359					
EM	Doente	1	48	0,364	0,003	0,021	0,395	0,005
	Não doente	334	218					

HC	Doente	0	49	0,917	0	0	0,998	0
	Não doente	1	551					

Legenda: EM – *Expectation Maximization*; HC – *Hierarchical Clustering*; Acur. – Acurácia; Prec. – Precisão; Sens. – Sensibilidade; Esp. – Especificidade; F1 – Escore F1.

5.3.3 Aplicação de algoritmos de aprendizagem supervisionada

Os modelos de aprendizagem supervisionada avaliaram 392 instâncias do conjunto de dados contendo informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos, sendo 36 delas classificadas como doentes, ou seja, contatos afetados pela hanseníase. Primeiramente, foi aplicado o algoritmo *K-Nearest Neighbours* (K-NN), utilizando distância euclidiana e $K=2$. O percentual de instâncias classificadas corretamente pela técnica foi de 83,9%; contudo, houve baixa sensibilidade no teste com 80,6% dos contatos doentes classificados incorretamente como sadios (Tabela 22). A avaliação do algoritmo neste conjunto de dados utilizando a distância de *Manhattan* resultou em 84,4% de classificações corretas e alguma melhora no parâmetro de especificidade. Entretanto, o desempenho do K-NN permaneceu ruim quando considerada a baixa precisão e sensibilidade do teste em prever corretamente os doentes.

O algoritmo *Naive Bayes* (NB) utilizando *Kernel estimators* foi capaz de prever corretamente 96,4% das instâncias no conjunto de dados. Além disso, o desempenho na predição dos contatos que adoeceram foi superior ao K-NN, com uma frequência de predições corretas neste grupo de 86,1%. Todavia, na avaliação global dos parâmetros, observou-se que o desempenho do algoritmo foi razoável ao considerarmos a precisão e escore F1. A aplicação do NB utilizando discretização supervisionada melhorou os parâmetros do modelo em relação ao teste anterior. Tendo em conta as instâncias classificadas incorretamente (falsos positivos e falsos negativos), o escore F1 mostrou que o algoritmo foi capaz de prever corretamente 94,4% das instâncias.

A análise do algoritmo Regressão Logística (RL) mostrou uma acurácia de 90,3% nas predições realizadas. No entanto, o desempenho da técnica não foi satisfatório por prever corretamente apenas 27,8% dos contatos que adoeceram, além de um escore F1 baixo. Dentre todos os algoritmos de aprendizagem supervisionada, o *Support Vector Machines* (SVM) foi o que apresentou a pior performance. Ao considerarmos as instâncias incorretamente classificadas, o teste foi capaz de prever corretamente apenas 4,9% das instâncias com uma sensibilidade menor que 3%.

O algoritmo J48 teve uma acurácia de 99% e, ao considerarmos FP e FN, o teste permaneceu com bom desempenho, predizendo corretamente 94,6% das instâncias. Dentre os contatos que adoeceram, o J48 foi capaz de predizer corretamente 97,2% dos casos. Dentre os testes de aprendizagem supervisionada avaliados, o J48 foi o algoritmo com melhor desempenho em predizer corretamente a hanseníase em contatos no conjunto de dados com consanguinidade e polimorfismos genéticos, mostrando a melhor performance em todos os parâmetros avaliados.

TABELA 22 - Algoritmos de aprendizagem supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.

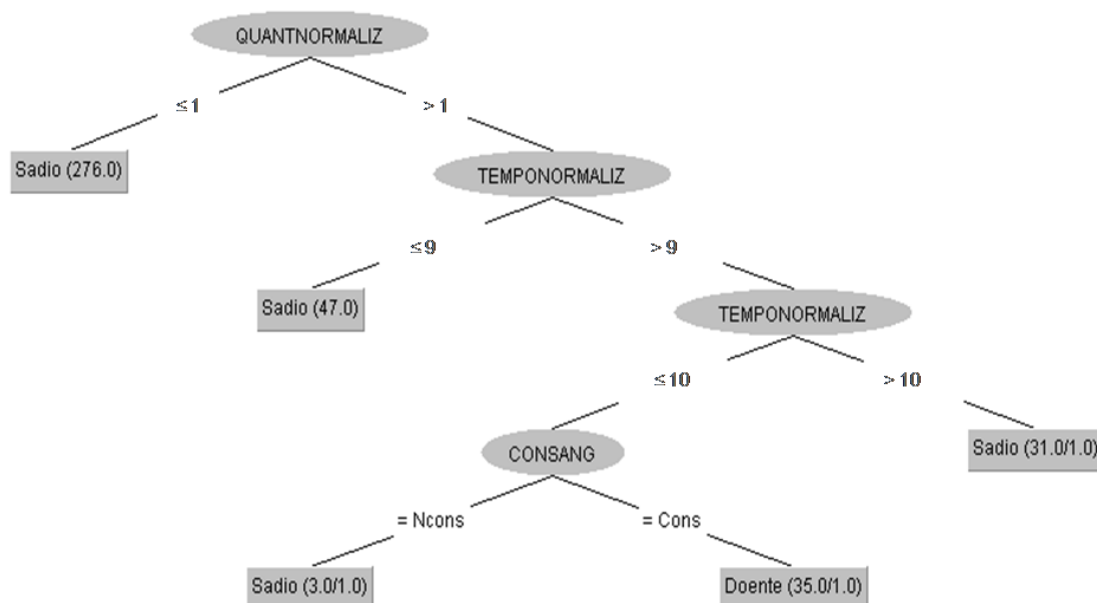
Algoritmo	Conhecido	Matriz de confusão		Parâmetros				
		Predito		Acur.	Prec.	Sens.	Esp.	F1
		Doente	Não doente					
K-NN ^a	Doente	7	29	0,839	0,171	0,194	0,904	0,182
	Não doente	34	322					
K-NN ^b	Doente	7	29	0,844	0,179	0,194	0,910	0,187
	Não doente	32	324					
<i>Naive Bayes</i> ^c	Doente	31	5	0,964	0,775	0,861	0,975	0,816
	Não doente	9	347					
<i>Naive Bayes</i> ^d	Doente	34	2	0,990	0,944	0,944	0,994	0,944
	Não doente	2	354					
Regressão Logística	Doente	10	26	0,903	0,454	0,278	0,966	0,345
	Não doente	12	344					
SVM	Doente	1	35	0,900	0,200	0,028	0,989	0,049
	Não doente	4	352					
J48	Doente	35	1	0,990	0,921	0,972	0,992	0,946
	Não doente	3	353					

<i>Random Forest</i>	Doente	34	2	0,990	0,944	0,944	0,994	0,944
	Não doente	2	354					

Legenda: K-NN – *K-Nearest Neighbours*; SVM – *Support Vector Machines*; Acur. – Acurácia; Prec. – Precisão; Sens. – Sensibilidade; Esp. – Especificidade; F1 – Escore F1; ^a distância euclidiana; ^b distância de *Manhattan*; ^c *Kernel estimator*; ^d Distribuição normal com discretização das variáveis.

A árvore de decisão gerada pelo algoritmo J48 é mostrada na Figura 6. A árvore de decisão mostrou que as variáveis com maior efeito na predição do adoecimento de contatos foram: nº de casos de hanseníase no domicílio/peridomicílio, tempo de convívio com o caso e consanguinidade com o caso índice. O contato com apenas um caso da doença foi a variável com maior potencial de predição correta de contatos saudáveis, capaz de classificar corretamente 77,5% daqueles que não adoeceram (n=276). O contato com mais de um caso de hanseníase, o convívio por um período igual ou inferior a dez anos e a consanguinidade com o caso índice foram capazes de predizer 97,2% dos contatos que adoeceram (n=35).

FIGURA 6 - Árvore de decisão gerada pelo algoritmo J48 aplicado ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.



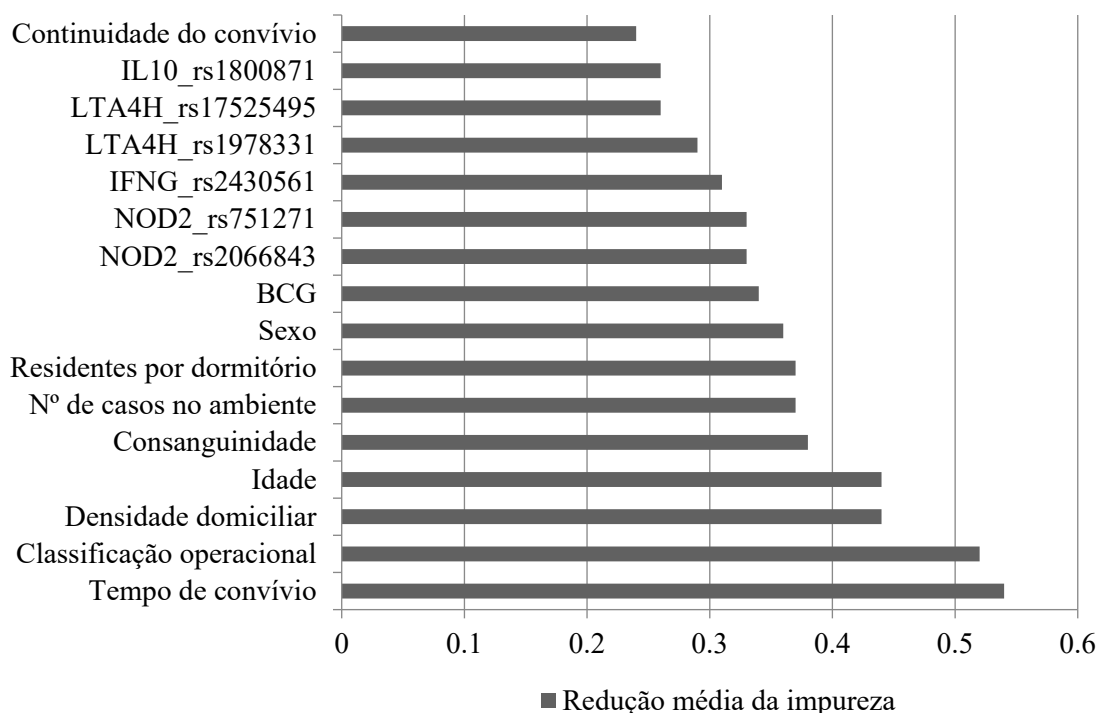
Legenda: QUANTNORMALIZ – Nº de casos no domicílio/peridomicílio; TEMPONORMALIZ – Tempo de convívio com o caso; CONSANG – Consanguinidade com o caso índice.

O algoritmo *Random Forest* (RF) teve uma excelente precisão e especificidade, sendo capaz de prever corretamente os indivíduos que não adoeceram em 99,4% das instâncias no conjunto de dados. Os parâmetros de sensibilidade e escore F1 também tiveram excelente

desempenho, assemelhando-se aos resultados do NB com discretização das variáveis. As variáveis com maior importância na predição da hanseníase nesse conjunto de dados a partir da avaliação da redução média da impureza seguem descritas no Gráfico 8.

Conforme a avaliação do algoritmo RF mostrada no Gráfico 8, as cinco variáveis que tiveram maior redução média da impureza e, portanto, são melhores preditores da hanseníase em contatos neste conjunto de dados são: tempo de convívio, classificação operacional, densidade domiciliar, idade e consanguinidade. Os polimorfismos genéticos e a continuidade do convívio tiveram as menores reduções médias da impureza e foram preditores de menor importância.

GRÁFICO 8 - Redução média da impureza das variáveis do conjunto de dados com informações sobre consanguinidade e polimorfismos genéticos.



Os algoritmos de aprendizagem supervisionada aplicados ao conjunto de dados contendo informações sobre consanguinidade, excluindo os polimorfismos genéticos, avaliaram 601 instâncias, 49 delas classificadas como contatos afetados pela hanseníase. O primeiro algoritmo avaliado foi o K-NN que utilizou K=2 e distância euclidiana. O percentual de instâncias classificadas corretamente pela técnica foi de 88,7%; entretanto, os parâmetros de precisão, sensibilidade e escore F1 não tiveram bom desempenho (Tabela 23). A técnica utilizando a distância de *Manhattan* resultou em 89,3% de instâncias corretamente classificadas e ligeira melhora dos parâmetros. Observou-se que o desempenho do K-NN foi

melhor na avaliação desse modelo em comparação ao modelo contendo informações sobre polimorfismos. No entanto, quando consideramos a precisão e sensibilidade do teste, a capacidade de predição correta do adoecimento entre contatos permaneceu baixa.

A aplicação do algoritmo NB, utilizando *Kernel estimators*, resultou em uma acurácia de 95,3% e precisão e sensibilidade de 71,4%. Com a utilização da discretização supervisionada, houve melhora nos parâmetros do NB em relação ao teste com *Kernel estimators*. A acurácia foi de 98,7% e, considerando falsos negativos e falsos positivos, a capacidade de predição correta das instâncias foi de 91,8%. O algoritmo RL teve acurácia de 91,7%; no entanto, a capacidade de predição correta dos contatos doentes foi menor que 50%. Assim como na avaliação do modelo anterior que continha informações sobre polimorfismos genéticos, o algoritmo SVM teve a pior performance dentre todos os algoritmos avaliados. O SVM não foi capaz de prever corretamente nenhum dos contatos que adoeceram, tendo como resultado uma precisão, sensibilidade e escore F1 de zero.

O algoritmo J48 teve um bom desempenho com uma acurácia de 98,7% e um escore F1 que evidenciou capacidade de predição correta de 91,8% das instâncias, considerando falsos positivos e falsos negativos. Além disso, o J48 foi capaz de prever corretamente o adoecimento de 91,8% dos contatos afetados pela hanseníase.

TABELA 23 - Algoritmos de aprendizagem supervisionada aplicados ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.

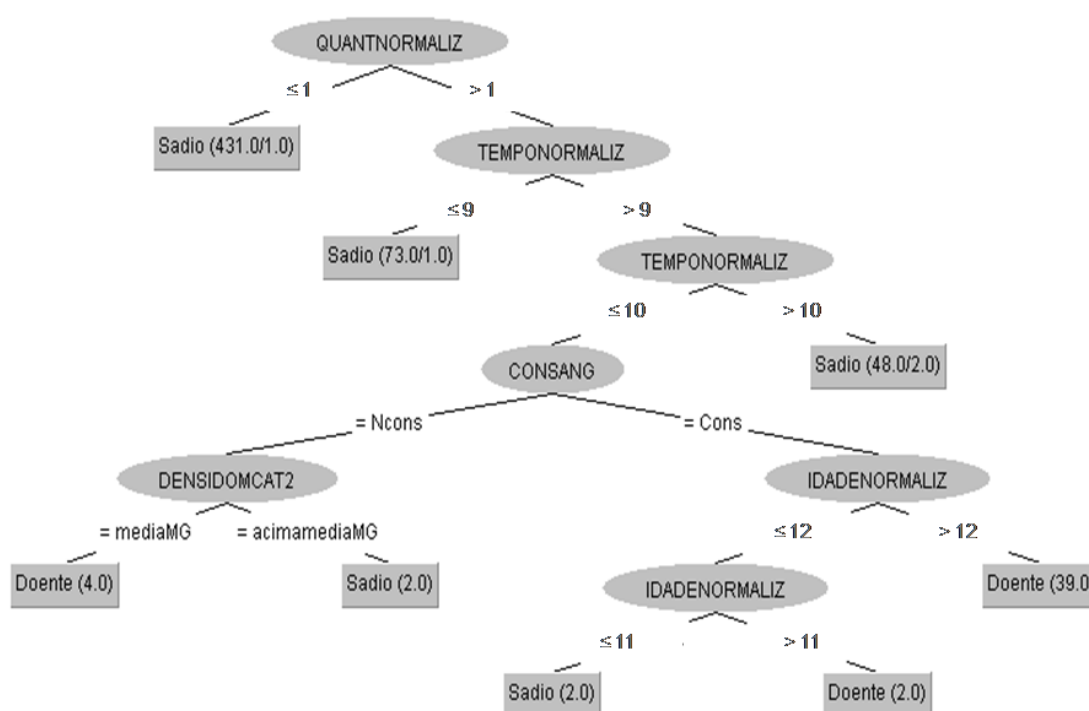
Matriz de confusão				Parâmetros				
Algoritmo	Conhecido	Predito		Acur.	Prec.	Sens.	Esp.	F1
		Doente	Não doente					
<i>k-NN^a</i>	Doente	14	35	0,887	0,298	0,286	0,940	0,292
	Não doente	33	519					
<i>k-NN^b</i>	Doente	17	32	0,893	0,347	0,347	0,942	0,347
	Não doente	32	520					
<i>Naive Bayes^c</i>	Doente	35	14	0,953	0,714	0,714	0,975	0,714
	Não doente	14	538					
<i>Naive</i>	Doente	45	4	0,987	0,918	0,918	0,993	0,918

<i>Bayes^d</i>	Não doente	4	548					
Regressão Logística	Doente	11	38	0,917	0,478	0,224	0,978	0,305
	Não doente	12	540					
SVM	Doente	0	49	0,918	0	0	1,0	0
	Não doente	0	552					
J48	Doente	45	4	0,987	0,918	0,918	0,993	0,918
	Não doente	4	548					
<i>Random Forest</i>	Doente	45	4	0,988	0,938	0,918	0,995	0,928
	Não doente	3	549					

Legenda: k-NN – *k-Nearest Neighbours*; SVM – *Support Vector Machines*; Acur. – Acurácia; Prec. – Precisão; Sens. – Sensibilidade; Esp. – Especificidade; F1 – Escore F1; ^a distância euclidiana; ^b distância de *Manhattan*; ^c *Kernel estimator*; ^d Distribuição normal com discretização das variáveis.

A árvore de decisão gerada pelo J48 é mostrada na Figura 7. Conforme a árvore de decisão, as variáveis com maior efeito na predição do adoecimento de contatos foram: número de casos de hanseníase no domicílio/peridomicílio, tempo de convívio com o caso, consanguinidade com o caso índice, densidade domiciliar e idade do contato. A variável com maior potencial de predição de contatos sadios permaneceu sendo o contato com apenas um caso da doença que foi capaz de classificar corretamente 78,1% daqueles que não adoeceram (n=431). O contato com mais de um caso de hanseníase, convivendo por um período igual ou inferior a dez anos, o parentesco consanguíneo com o caso e a idade superior a 11 anos foram capazes de predizer 83,7% dos contatos que adoeceram (n=39). Entre os contatos não consanguíneos, foram variáveis preditoras do adoecimento o contato com mais de um caso de hanseníase, o convívio por um período igual ou inferior a dez anos e residir em domicílios com densidade domiciliar na média do estado de Minas Gerais.

FIGURA 7 - Árvore de decisão gerada pelo algoritmo J48 aplicado ao conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.

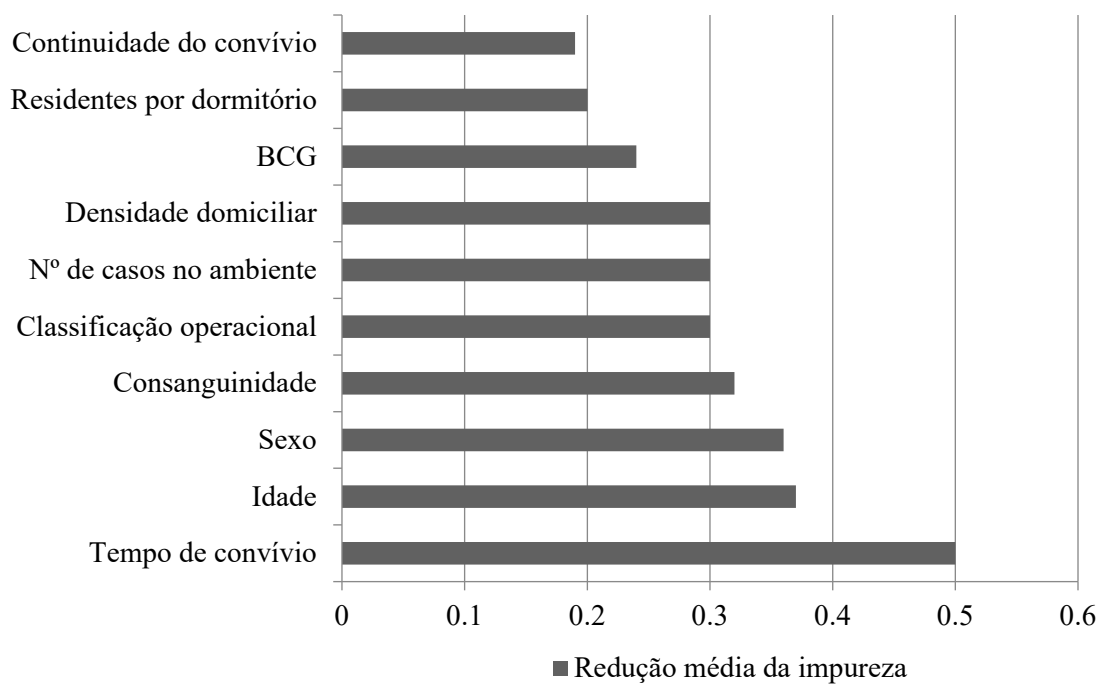


Legenda: QUANTNORMALIZ – Nº de casos no domicílio/peridomicílio; TEMPONORMALIZ – Tempo de convívio com o caso; CONSANG – Consanguinidade com o caso índice; DENSIDOMCAT2 – Densidade domiciliar; IDADENORMALIZ – Idade.

Por fim, o último algoritmo avaliado foi o RF, com acurácia de 98,8% e capacidade de prever corretamente 92,8% dos contatos que adoeceram. Em comparação aos demais algoritmos aplicados ao conjunto de dados que excluiu SNP, o RF teve a melhor precisão, ou seja, foi o teste que teve maior capacidade de realizar previsões positivas corretamente. O escore F1 também teve um melhor desempenho quando comparado aos outros algoritmos. Nesse modelo, a importância das variáveis na predição da hanseníase avaliada a partir da redução média da impureza segue descrita no Gráfico 9.

No conjunto de dados que exclui informações sobre polimorfismos genéticos, as variáveis com maior potencial de predição da hanseníase em contatos foram: tempo de convívio com o caso, idade e sexo do contato e consanguinidade com o caso índice. As variáveis classificação operacional, número de casos no ambiente de convívio e densidade domiciliar tiveram igual importância na predição do adoecimento.

GRÁFICO 9 - Redução média da impureza das variáveis do conjunto de dados com informações sobre consanguinidade, excluindo polimorfismos genéticos.



*“Deus quer, o homem sonha, a obra nasce.
Deus quis que a terra fosse toda uma,
Que o mar unisse, já não separasse.
Sagrou-te, e foste desvendando a espuma,
E a orla branca foi de ilha em continente,
Clareou, correndo, até ao fim do mundo,
E viu-se a terra inteira, de repente,
Surgir, redonda, do azul profundo.”*

(Trecho do poema I. O infante)

Fernando Pessoa

Discussão

6. DISCUSSÃO

6.1 Determinantes da infecção pelo *M. leprae* em contatos

No presente estudo, os determinantes da infecção pelo *M. leprae* em contatos da Microrregião de Almenara foram: a cor de pele negra e parda, a presença de genótipos contendo o polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2* e o convívio com caso apresentando incapacidades físicas no diagnóstico.

A variável cor da pele foi o único determinante social que apresentou associação significativa com a soropositividade anti-PGL-1 tanto na análise univariada quanto no modelo de regressão logística. Apesar de serem escassos estudos que avaliam a variável cor da pele em conjunto com a infecção pelo *M. leprae*, alguns trabalhos já reportaram correlação positiva entre o percentual de indivíduos não brancos e a ocorrência de hanseníase nos estados brasileiros (CASTRO *et al.*, 2016) e maior incidência e coprevalência da doença em contatos negros e pardos (SANTOS *et al.*, 2013). Ao analisar as características sociais da amostra de contatos, observou-se que a densidade domiciliar diferiu significativamente entre grupos de contatos brancos e contatos não brancos, revelando que contatos negros e pardos residiam em domicílios com maior agregação de pessoas e densidade domiciliar superior à média do estado de Minas Gerais (X^2 : 4,84; p: 0,028).

Piores condições de moradia e maior densidade de moradores no domicílio facilitam a transmissão do bacilo ao favorecerem o contato mais próximo, contribuindo para a infecção e adoecimento dos indivíduos suscetíveis (BAKKER *et al.*, 2006). A cor de pele é um determinante que aponta para a presença de desigualdades sociais e condições associadas à pobreza. Sendo assim, piores condições de moradia e iniquidades sociais associadas à raça podem explicar maior chance de infecção pelo *M. leprae* entre os contatos negros e pardos.

Dentre as características de suscetibilidade genética avaliadas, o genótipo heterozigoto *GA* referente ao polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2* foi associado a uma maior chance de soropositividade anti-PGL-1 entre contatos, mas não foi associado ao adoecimento. Pesquisas realizadas em populações de diferentes estados brasileiros reportaram que indivíduos apresentando o genótipo homozigoto *AA* para o alelo polimórfico do *SNP rs8057341* foram resistentes ao adoecimento por hanseníase (SALES-MARQUES *et al.*, 2014; LETURIONDO *et al.*, 2020). Apesar do alelo polimórfico *A* ter sido associado à proteção à doença, um estudo de associação genômica ampla realizado na China reportou que variantes em genes da via de

sinalização mediada pelo *NOD2*, incluindo o *SNP rs8057341*, foram associadas à suscetibilidade ao adoecimento por hanseníase (ZHANG *et al.*, 2009).

Até o momento, não foram publicados estudos que abordassem o papel funcional dos polimorfismos do gene *NOD2* nas respostas imunes do hospedeiro frente ao *M. leprae*. Sabe-se que o *NOD2* é um receptor de reconhecimento de padrão expresso por células hematopoiéticas que, de modo geral, permanece inativo e autoinibido nessas células (BOYLE; PARKHOUSE; MONIE, 2014; CARUSO *et al.*, 2014). O receptor atua como uma segunda linha de vigilância à invasão de patógenos intracelulares ao identificar produtos da parede celular de bactérias presentes no citosol da célula e influenciar a expressão de genes-alvo pela ativação de quinases e do fator de transcrição nuclear kappa-b (CARUSO *et al.*, 2014). As vias de sinalização intracelular resultam na expressão de moléculas pró-inflamatórias que desencadeiam tanto resposta imune inata quanto adaptativa na linha de defesa contra as micobactérias (KANG; CHAE, 2011).

Camundongos deficientes no receptor *NOD2*, ao serem estimulados com antígenos de micobactérias, respondem com menor produção de TNF- α e de IL-12 pelos macrófagos e recrutamento reduzido de células T. Naqueles já infectados, a deficiência de *NOD2* resultou numa menor resposta de citocinas do padrão Th1, TNF- α e IFN- γ , e uma menor contagem de células T CD4⁺ e CD8⁺ nas análises histopatológicas (DIVANGAHI *et al.*, 2008). Além da falta de evidências sobre o papel funcional do gene *NOD2*, a falta de consistência nos resultados dos estudos de associação genética dos polimorfismos neste gene e a hanseníase em diferentes regiões do mundo podem decorrer dos padrões complexos de herança poligênica que caracterizam a doença e requerem mais estudos que explorem essa temática (MISCH *et al.*, 2010).

Baseado no modelo de dois estágios de suscetibilidade à hanseníase, proposto por Alter e colaboradores (2011), é possível que a presença do polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2* confira suscetibilidade à infecção. Contudo, a presença de variantes protetoras em genes ligados à resposta imune e a presença de fatores contextuais favoráveis podem garantir a proteção dos contatos infectados, mantendo-os assintomáticos e prevenindo a evolução para manifestações clínicas da doença.

Os determinantes relacionados à exposição ao *M. leprae* incluíram as características do contato e características clínicas do caso índice de hanseníase. Com relação ao desfecho infecção, não houve associação das características de contato avaliadas e a soropositividade anti-PGL-1. As características clínicas do caso índice associadas à infecção em contatos foram o diagnóstico de formas multibacilares da hanseníase e a presença de incapacidades

físicas no diagnóstico. Estudos realizados nos estados brasileiros de Minas Gerais (ANDRADE, 2012; CARVALHO, 2012) e Rio de Janeiro (DÜPPRE *et al.*, 2012) e um estudo realizado na Venezuela (ULRICH *et al.*, 1991) verificaram resultados semelhantes aos do presente estudo, com maior risco de soropositividade anti-PGL-1 em contatos de casos multibacilares. A associação do convívio com casos apresentando incapacidades físicas e a presença de soropositividade anti-PGL-1 também foi previamente reportada em outros trabalhos (GROSSI *et al.*, 2008; CARVALHO, 2012).

Neste estudo, a variável classificação operacional deixou de ser significativa na análise multivariada. Acredita-se que isso possa ter ocorrido por sua colinearidade com a variável presença de incapacidades físicas no diagnóstico, uma vez que ambas estão relacionadas ao atraso no diagnóstico (MUTHUVEL *et al.*, 2017; SRINIVAS *et al.*, 2019). O risco associado ao convívio com casos incapacitados indica que a infecção é mais frequente entre contatos que foram expostos a uma alta carga bacilar durante um período prolongado, o que reforça a necessidade de diagnóstico precoce para a interrupção da cadeia de transmissão.

É necessário destacar que a análise dos determinantes da infecção pelo *M. leprae* apresenta limitações. A sensibilidade da sorologia anti-PGL-1 como preditor da hanseníase é baixa, sendo capaz de detectar 50% ou menos dos indivíduos que desenvolverão a doença (ARAÚJO *et al.*, 2016; RICHARDUS *et al.*, 2017; NAGAO-DIAS *et al.*, 2019). Estudos reportam que a presença de anticorpos contra o antígeno PGL-1 pode ser utilizada como um indicativo do risco para o desenvolvimento das formas multibacilares da hanseníase (ULRICH *et al.*, 1991; CHANTEAU *et al.*, 1993). Contudo, para formas paucibacilares da hanseníase, a sensibilidade do teste é frágil: apenas 35% (CHANTEAU *et al.*, 1993). Sendo assim, o uso exclusivo de testes que avaliam a sorologia anti-PGL-1 no rastreamento de contatos em risco permanece limitado (ULRICH *et al.*, 1991) e não possui eficácia na detecção da infecção naqueles que ainda não desenvolveram níveis significativos de anticorpo (PATHAK *et al.*, 2019). Logo, os resultados da análise da infecção devem ser interpretados com cautela já que a ausência de reatividade de anticorpo ao antígeno PGL-1 não exclui a presença de infecção nos contatos.

6.2 Determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos

Os determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos foram investigados a partir do modelo teórico, resultante da revisão sistemática, e do estudo de associação realizado na Microrregião de Almenara. O modelo teórico mostrou que os determinantes sociais

comumente incluídos nos estudos de associação foram: sexo, idade, renda, escolaridade e condições de moradia. Os determinantes sociais que se associaram ao adoecimento por hanseníase nesses estudos foram: ser jovem ou adulto, conviver com casos da doença em ambientes com maior aglomeração de pessoas, possuir menor renda e ter baixa escolaridade. A análise de associação dos determinantes sociais com o adoecimento de contatos na Microrregião de Almenara mostrou resultados significativos para as variáveis idade e escolaridade na análise bivariada.

Estudos de revisão sistemática e meta-análise reportam que a baixa escolaridade está associada ao adoecimento por hanseníase. A baixa escolaridade em conjunto com outras condições associadas à pobreza também se relaciona à ocorrência de desfechos desfavoráveis, como a evolução para incapacidades físicas graves, prejuízo na participação social e piora na qualidade de vida (PESCARINI *et al.*, 2018; LEANO *et al.*, 2019). Os resultados deste estudo mostraram que contatos com oito ou mais anos de estudo tiveram maior chance de adoecerem em comparação aos analfabetos, divergindo de achados reportados em estudos anteriores. Uma possível explicação para este resultado é a distribuição homogênea de baixa escolaridade observada na amostra, na qual 78% dos contatos eram analfabetos ou tinham menos de oito anos de estudo, 9,8% haviam completado o nível médio e apenas 1,3% tinham formação de nível superior.

Outra possível explicação para este resultado pode estar no fato de que indivíduos com algum nível de escolaridade e residindo em áreas endêmicas estão frequentemente mais expostos ao bacilo nos espaços sociais e, portanto, mais predispostos à infecção e ao adoecimento. Estudos envolvendo ações de vigilância da hanseníase em escolas mostraram que, em municípios com baixa endemicidade da doença, a frequência de crianças e adolescentes com sorologia anti-PGL-1 positiva foi de 10% (RIBEIRO, 2019). Em municípios com alta endemicidade, essa frequência variou de 48,8% a 77,6%, sendo que entre 4% e 8,2% dos escolares também apresentavam manifestações clínicas de hanseníase (BARRETO *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2015).

Estudo realizado em Minas Gerais verificou que houve maior proporção de soropositividade para os antígenos *NDO-LID* e *NDO-HSA* na população geral de uma região endêmica de hanseníase em comparação aos resultados observados em contatos domiciliares (FABRI *et al.*, 2015). Tal resultado pode sugerir que o tempo de exposição domiciliar ou peridomiciliar em conjunto com a transmissão do bacilo nos espaços sociais podem contribuir conjuntamente para a carga de exposição dos indivíduos em regiões endêmicas. A alta frequência de infecção subclínica e a presença de casos de hanseníase não diagnosticados

apontam para a transmissão do bacilo nos espaços sociais e necessidade de maior abrangência das ações de vigilância (BARRETO *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2015; FABRI *et al.*, 2015).

Na análise dos determinantes do adoecimento por hanseníase em contatos da Microrregião de Almenara, a variável sexo não teve significância estatística. Da mesma forma, os resultados dos estudos incluídos no modelo teórico foram conflitantes. O risco de adoecimento em contatos de acordo com o sexo pode ser explicado por múltiplos fatores, incluindo a influência do gênero no acesso à atenção à saúde, fatores culturais, restrições no contato e participação social das mulheres e diferenças fisiológicas associadas ao risco ou proteção à hanseníase (FINE *et al.*, 1997; FEENSTRA *et al.*, 2012; OMS, 2016).

Dentre as variáveis de suscetibilidade genética avaliadas, houve significância estatística na associação da consanguinidade com o caso índice e o adoecimento por hanseníase em contatos na análise multivariada. Corroborando com os resultados encontrados na Microrregião de Almenara, os estudos incluídos no modelo teórico do adoecimento mostraram que contatos que eram parentes consanguíneos do caso tiveram maior chance de desenvolverem a doença clínica. Além da proximidade física pela convivência no mesmo domicílio ou peridomicílio, os contatos frequentemente compartilham uma arquitetura genética comum com os casos da doença, apresentando diferenças no risco de adoecimento quando comparados à população geral (MOET *et al.*, 2006). É raro que a exposição a micobactérias evolua para a infecção e doença clínica. A progressão da exposição para infecção e adoecimento depende da imunidade inata em conjunto com a imunidade adaptativa, com forte contribuição da genética do hospedeiro neste processo (CASANOVA; ABEL, 2002; ALCAÏS *et al.*, 2005).

A consanguinidade já foi reportada como determinante genético em vários estudos prévios que verificaram chances de adoecimento duas a três vezes maiores nos contatos consanguíneos (MOET *et al.*, 2006; DURÃES *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2011). Evidências do componente genético da hanseníase já foram demonstradas desde a década de 1970 por meio de estudos que avaliaram a concordância da doença entre gêmeos (CHAKRAVARTI; VOGEL, 1973), estudos de ligação baseados em famílias (SHIELDS; RUSSELL; PERICAK-VANCE, 1987), análises de segregação (ABEL; DEMENAI, 1988), estudos de associação e mais recentemente os estudos de associação genômica ampla (MISCH *et al.*, 2010).

É relevante citar que o efeito de variantes genéticas sobre a suscetibilidade individual é condicionado igualmente à exposição a ambientes deletérios. O processo de exposição, infecção e adoecimento tem seu componente genético. Entretanto, a hipótese de um modelo

exclusivista biológico por si só não explica a complexidade do fenótipo hanseníase. Por isso, acredita-se que a suscetibilidade genética em conjunto com determinantes socioeconômicos, demográficos e ambientais devem estar presentes para produzir a doença (MANOLIO; BAILEY-WILSON; COLLINS, 2006).

Os fatores de risco relativos às características do contato cuja associação com o adoecimento foi reportada nos estudos observacionais incluídos no modelo teórico incluíram: tipo de contato, distância física do caso, período de convivência e número de casos. Tiveram maior risco de desenvolver a hanseníase: contatos intradomiciliares, a distância física do caso de até 25 metros, residir com indivíduo doente por no mínimo cinco anos e o convívio com mais de um caso no mesmo domicílio. Quanto aos determinantes da hanseníase em contatos da Microrregião de Almenara, apenas a variável continuidade do convívio com o caso após o diagnóstico teve significância estatística nas análises univariada e multivariada.

Continuar convivendo com o caso índice no mesmo domicílio ou peridomicílio após o diagnóstico foi associado a uma maior chance de adoecimento em contatos da Microrregião de Almenara. Ser contato de caso de hanseníase é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento da doença. O modelo teórico da hanseníase trouxe estudos de diferentes países que mostraram que compartilhar o ambiente intradomiciliar com doentes aumentou em três vezes a chance de adoecimento em relação à população geral e àqueles sem contato ou mesmo quando comparados aos contatos sociais (BRASIL *et al.*, 2003; BAKKER *et al.*, 2006; MOET *et al.*, 2006). Não só o convívio intradomiciliar, mas residir em locais com uma distância física de até 25 metros do caso de hanseníase também foi reportada como fator de risco (MOET *et al.*, 2006; ORTUNO-GUTIERREZ *et al.*, 2019).

Neste estudo, a consanguinidade com o caso modificou o efeito da associação da continuidade do convívio com o adoecimento. Observou-se que entre contatos sem parentesco consanguíneo, uma maior chance de adoecimento não foi associada à convivência intradomiciliar, mas se associou à convivência em peridomicílio e também à convivência social. Por outro lado, contatos consanguíneos que permaneceram convivendo no mesmo terreno tiveram maior chance de adoecerem quando comparados aos que conviviam em intradomicílio. Nesses contatos, a continuidade da convivência em ambiente extradomiciliar/social foi associada à proteção ao adoecimento.

Um estudo realizado na Indonésia reportou menor risco de adoecimento entre contatos vizinhos quando comparados aos contatos intradomiciliares (VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999). Mas, quando comparado à convivência social, o contato na vizinhança conferiu chance quase duas vezes maior de adoecimento (MOET *et al.*, 2006). Os resultados

encontrados neste estudo possivelmente demonstram que parentes consanguíneos são especialmente vulneráveis às condições sociais do núcleo de convívio, mesmo após a interrupção da transmissão do bacilo com o início do tratamento do caso índice. Em regiões endêmicas, o contato próximo e prolongado, característico do convívio intradomiciliar e peridomiciliar, parece constituir-se fonte principal de exposição ao bacilo e aquela com maior efeito deletério, principalmente nos contatos consanguíneos.

As características clínicas do caso índice que se associaram ao adoecimento de contatos no modelo teórico foram a classificação operacional, o IB e a presença de incapacidades físicas. Foram fator de risco para o adoecimento ser contato de caso multibacilar, com baciloscopia positiva e que apresentava incapacidades físicas no diagnóstico. O estudo dos contatos da Microrregião de Almenara não evidenciou associação do adoecimento por hanseníase com as características clínicas do caso índice.

Na análise dos determinantes do adoecimento por hanseníase, uma das limitações está no período de acompanhamento da coorte uma vez que os indivíduos sadios ainda podem desenvolver a doença. Além disso, o modelo de regressão do adoecimento por hanseníase em contatos pode sofrer o viés das variáveis que estão associadas à infecção já que exposição, infecção e adoecimento se constituem em um processo. Em virtude de esse modelo não levar em consideração os indivíduos infectados, foi realizado o modelo de regressão logística para os determinantes tanto da infecção pelo *M. leprae* quanto do adoecimento por hanseníase.

6.3 Determinantes da infecção e adoecimento por hanseníase em contatos

A análise conjunta dos desfechos mostrou que os determinantes sociais associados à soropositividade a antígenos do *M. leprae* e ao adoecimento por hanseníase foram a idade e a escolaridade. Contatos na faixa etária de 15 a 29 anos tiveram maior chance de se infectarem ou desenvolverem hanseníase. A associação da faixa etária jovem com a chance aumentada de infecção e adoecimento em contatos pode indicar a juvenilização da doença decorrente da exposição precoce ao *M. leprae*. Na hanseníase, o período de incubação é longo, com duração de cinco a sete anos, sendo comum que as manifestações clínicas da doença incidam no início da vida adulta, entre 20 e 30 anos de idade (WHO, 2010). O adoecimento de adolescentes e jovens indica, portanto, a persistência da transmissão ativa do bacilo, influenciada pela manutenção de casos não diagnosticados na população, que culmina na exposição dos contatos desde a infância (WHO, 2016). As ações de vigilância realizadas pelos serviços de saúde também podem ter contribuído para o rastreamento e diagnóstico precoce destes

contatos jovens. Os resultados observados para a variável escolaridade foram significativos apenas na análise univariada, perdendo a significância estatística no modelo de regressão logística.

Aspectos genéticos também estiveram associados à infecção pelo *M. leprae* e ao adoecimento de contatos. Neste estudo, a análise do processo de infecção e adoecimento mostrou que a presença dos genótipos *AT* e *TT* no *SNP rs2430561* do gene *IFNG*, também conhecido como $+874T>A$, foi associada à proteção contra a infecção e o adoecimento em contatos domiciliares e peridomiciliares de casos de hanseníase. Resultados semelhantes foram encontrados em outros trabalhos brasileiros. Um estudo de caso-controle realizado em Manaus, Amazonas, reportou que indivíduos apresentando o alelo polimórfico $+874T$ tiveram resistência à hanseníase (SILVA *et al.*, 2012). Da mesma forma, estudos de caso-controle independentes, realizados em São Paulo e Rio de Janeiro, verificaram que genótipos *AT* e *TT* no *SNP rs2430561* do gene *IFNG* foram associados à proteção contra a hanseníase (OR: 0,74; p: 0,03) (CARDOSO *et al.*, 2010).

Quanto à proteção a outras doenças micobacterianas, observou-se que o alelo não polimórfico $+874A$ foi relacionado à maior suscetibilidade à tuberculose pulmonar, com maior representação de homocigotos *AA* entre casos de tuberculose em comparação a controles não expostos e em comparação a contatos reativos e não reativos à tuberculina (LÓPEZ-MADERUELO *et al.*, 2003). O alelo $+874T$, sua heterozigosidade e presença no genótipo homocigoto *TT* foram mais encontrados entre controles (SALLAKCI *et al.*, 2007; VALLINOTO *et al.*, 2010).

O $+874T>A$ é um polimorfismo no primeiro intron do gene *IFNG* (OMIM, 2018). A avaliação do efeito dessa variante genética mostrou que, em indivíduos afetados pela tuberculose e seus contatos, a produção da citocina IFN- γ foi significativamente menor entre os que não apresentavam o polimorfismo (p: 0,01) (LÓPEZ-MADERUELO *et al.*, 2003; SALLAKCI *et al.*, 2007; VALLINOTO *et al.*, 2010). Análises funcionais demonstraram que a produção insuficiente de IFN- γ resulta em falha na ativação de macrófagos e prejuízo na produção de TNF, o que facilita a replicação do bacilo (VALLINOTO *et al.*, 2010).

Sabe-se que, na patogênese da hanseníase, o IFN- γ exerce importante papel na resposta a patógenos intracelulares por aumentar a expressão de MHC de classe I na superfície da célula, potencializando o reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos T CD8+ e promovendo a indução da imunidade mediada por células. Também regula a via do MHC de classe II, promovendo a ativação dos linfócitos T CD4+. A ação do IFN- γ na promoção da imunidade citotóxica, diferenciação de células CD4+ naïve para um fenótipo Th1, indução da

produção de IL-12 pelos fagócitos e inibição da produção de IL-4 com consequente inibição da resposta imune mediada por anticorpo (padrão Th2) resulta em um loop de *feedback* positivo para amplificação da resposta Th1 (SCHRODER *et al.*, 2004). O IFN- γ também aumenta a produção de reativos intermediários do oxigênio e nitrogênio por macrófagos, promovendo a eliminação do *M. leprae* (MODLIN, 1994; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002).

Na hanseníase, as análises funcionais do efeito desta variante nos níveis da citocina ainda são inconclusivas. Um estudo brasileiro demonstrou que níveis de IFN- γ entre casos de hanseníase que não apresentavam o alelo polimórfico eram acima de 10 pg/ml (picograma por mililitro), enquanto nos casos que apresentavam o alelo polimórfico +874T o nível médio da citocina era de 4 pg/ml (SILVA *et al.*, 2012). No entanto, em regiões com endemicidade histórica, como a Microrregião de Almenara, a presença de contatos carregando genótipos com o alelo polimórfico +874T pode ajudar a compreender porque, mesmo diante da exposição prolongada ao bacilo e a condições de vida precárias, alguns grupos permanecem resistentes à infecção e ao adoecimento.

Quanto às características de exposição ao *M. leprae* que se associaram à infecção e ao adoecimento por hanseníase, houve maior risco para contatos peridomiciliares, convivendo por mais de cinco anos com caso multibacilar que, no momento do diagnóstico, apresentava baciloscopia positiva e algum grau de incapacidade física, além do contato com mais de um caso. A definição de contato peridomiciliar adotada neste estudo pode explicar os resultados observados. Contatos peridomiciliares podem ser definidos como indivíduos que residiam em um domicílio no mesmo quintal do indivíduo afetado pela doença, compartilhando o espaço de convivência e também a exposição aos determinantes sociais dos núcleos familiares. É relevante destacar que, do ponto de vista do convívio, esses contatos se assemelham aos contatos intradomiciliares e, do ponto das condições de moradia, podem apresentar vulnerabilidades marcantes associadas às irregularidades e inadequações da habitação.

Além disso, a chance aumentada de infecção e adoecimento por hanseníase em contatos que permaneceram convivendo com o caso após o diagnóstico e início do tratamento remete à hipótese da transmissão a partir de reservatórios de *M. leprae* no ambiente. Um estudo de revisão sistemática trouxe evidências de várias pesquisas que identificaram DNA bacilar em amostras de solo de residências de pessoas afetadas pela hanseníase e água proveniente de regiões endêmicas, indicando um possível papel destas fontes temporárias na transmissão (PLOEMACHER *et al.*, 2020). Entretanto, ainda não está claro como bacilos provenientes de fontes ambientais podem infectar pessoas. Outra hipótese para este resultado

baseia-se na transmissão do bacilo a partir do portador sadio, ou seja, indivíduos assintomáticos que apresentam infecção subclínica com alta carga bacilar e contribuem para a persistência da hanseníase em regiões endêmicas (ARAUJO *et al.*, 2016).

A análise das características do domicílio mostrou que 38,9% dos contatos peridomiciliares residiam em domicílios com mais de dois moradores que compartilhavam o mesmo dormitório. A densidade de moradores por dormitório entre os contatos peridomiciliares foi significativamente maior em comparação aos contatos intradomiciliares ou sociais (χ^2 : 12,51; p : 0,002). Conforme o IBGE (2010), domicílios classificados como adequados atendem à condição de até dois moradores por dormitório. Residências que não atendem a esse critério podem ser consideradas semiadequadas ou inadequadas a depender do acesso ao saneamento básico e serviço de coleta de resíduos.

O risco aumentado de infecção e adoecimento entre os contatos peridomiciliares parece estar relacionado a piores condições de moradia e reforça mais uma vez a influência dos determinantes sociais na suscetibilidade à hanseníase. Um estudo realizado no município de Diamantina, Minas Gerais, mostrou que familiares e vizinhos de escolares soropositivos assim como vizinhos de casos de hanseníase tiveram maior chance de também apresentarem soropositividade anti-PGL-1 quando residiam em domicílios com menor número de cômodos e de dormitórios (RIBEIRO, 2019). Conforme o Relatório do Conselho de Direitos Humanos das Nações Unidas sobre a eliminação da discriminação contra as pessoas afetadas pela hanseníase e seus familiares, a desigualdade social é reportada como o principal obstáculo para o bem-estar dos doentes e constitui-se num entrave para um país livre de hanseníase. A estreita relação da hanseníase com a pobreza também se reflete no atraso do diagnóstico da doença em regiões onde o sistema de saúde pública tem cobertura limitada (CRUZ, 2020).

No presente estudo, conviver com caso índice que apresentava formas clínicas multibacilares e baciloscopia positiva aumentou em quase duas vezes a chance de infecção e adoecimento por hanseníase entre contatos domiciliares e peridomiciliares. A análise do modelo teórico mostrou que, em países endêmicos, o risco de adoecimento é de quatro a dez vezes maior entre contatos de caso MB, comparado aos indivíduos sem contato próximo conhecido ou contatos de casos PB (FINE *et al.*, 1997; BRASIL *et al.*, 2003; BAKKER *et al.*, 2006; GOULART *et al.*, 2008; WHO, 2010). Esse aumento no risco pode ser explicado pela alta carga bacilar de pacientes MB cuja média de bacilos nas vias aéreas é significativamente maior em comparação aos casos PB (ARAUJO *et al.*, 2016).

Um estudo que incluiu casos de hanseníase sem tratamento identificou DNA do *M. leprae* na cavidade nasal de 56% dos casos com hanseníase lepromatosa. Destes, 44%

apresentavam carga bacilar também na cavidade oral (MARTINEZ *et al.*, 2011). Além disso, pesquisas em países com diferentes níveis de endemicidade reportaram que a soropositividade anti-PGL-1 foi um achado frequente entre contatos de casos MB que apresentavam baciloscopia de raspado dérmico positiva (MARTINEZ *et al.*, 2011; ARAUJO *et al.*, 2016; ROMERO-MONTOYA; BELTRAN-ALZATE; CARDONA-CASTRO, 2017). Esses achados reforçam que casos com baciloscopia positiva e formas clínicas multibacilares são uma fonte importante de transmissão da infecção em regiões endêmicas (FINE *et al.*, 1997; BAKKER *et al.*, 2006; GOULART *et al.*, 2008).

O modelo teórico deste estudo mostrou que as dificuldades operacionais dos serviços de saúde, demonstradas pela presença de casos multibacilares não diagnosticados na comunidade, aumento do número de casos num mesmo ambiente de convívio e evolução da doença para incapacidades físicas, tiveram o maior impacto no risco de adoecimento em contatos domiciliares e peridomiciliares (BAKKER *et al.*, 2006), principalmente nos contatos menores de 15 anos (SALES *et al.*, 2011). Os resultados do estudo na Microrregião de Almenara confirmaram a associação desses determinantes no risco à infecção e ao adoecimento dos contatos, principalmente as variáveis número de casos no ambiente de convívio e presença de incapacidade física no diagnóstico que permaneceram significativas na análise multivariada.

A fim de combater a hanseníase e suas complicações, a OMS preconiza a detecção precoce por meio da busca ativa de novos casos nas regiões endêmicas e a vigilância de contatos (OMS, 2016). Entretanto, a busca ativa e a vigilância de contatos ainda não têm tido a prioridade necessária nas ações de controle da hanseníase no Brasil. Entre 2001 e 2017, dos casos diagnosticados com incapacidade física na Microrregião de Almenara, 90% atenderam ao serviço de saúde por demanda espontânea ou foram encaminhados de outros serviços. Comparativamente, apenas 7,8% foram detectados por meio do exame de contato e 1,7% por exame de coletividade (LAGES *et al.*, 2019), demonstrando que a abrangência das ações de vigilância não tem sido capaz de detectar todos os contatos que adoecem.

No Brasil, em 2018, dos 28.660 casos novos diagnosticados, 62,4% eram multibacilares e 8,5% dos casos avaliados apresentavam incapacidade física grau II (BRASIL, 2019). Na Microrregião de Almenara, entre 2001 e 2017, dos 1.058 casos diagnosticados, 50,1% apresentavam algum grau de incapacidade e 9,5% já haviam desenvolvido incapacidade física grau II (LAGES *et al.*, 2019). Um estudo realizado na Índia mostrou que os casos de hanseníase com incapacidade física grau II demoraram em média 23,2 meses para procurarem os serviços de saúde (MUTHUVEL *et al.*, 2017). O tempo decorrido entre o

aparecimento do primeiro sintoma e a definição do diagnóstico de hanseníase pelos serviços variou de seis a 33 meses para casos com algum grau de incapacidade (SRINIVAS *et al.*, 2019). Essa demora reflete tanto o nível de conscientização da comunidade sobre o problema hanseníase como também a capacidade operacional dos serviços de saúde em detectar precocemente os casos novos (MUTHUVEL *et al.*, 2017). O atraso no diagnóstico da hanseníase e consequente evolução para incapacidades físicas contribuem para a continuidade da transmissão do bacilo na coletividade e reforçam a necessidade de intensificação das ações de vigilância nos núcleos de convívio de casos incapacitados.

A análise dos determinantes da infecção e adoecimento por hanseníase em contatos também teve limitações. Uma delas está na possibilidade de inconsistência no banco de dados do Sinan quando se trata das características clínicas do caso índice. Para minimizar este problema, foi realizada a avaliação da consistência das informações e remoção de variáveis colineares e com alta frequência de dados faltantes. Entretanto, a influência de possíveis inconsistências na análise da associação com os desfechos individualmente ou de maneira conjunta não pode ser descartada. Como discutido previamente, a avaliação sorológica que no presente estudo incluiu testes de reatividade de anticorpo aos antígenos PGL-1, LID e NDO-LID possui baixa sensibilidade na detecção de contatos que desenvolverão a hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2016; FRADE *et al.*, 2017; NAGAO-DIAS *et al.*, 2019). Dessa forma, a infecção subclínica não pode ser descartada entre os contatos saudáveis que ainda não possuem níveis significativos de anticorpo. Estudos futuros podem incorporar outros testes que avaliam a infecção subclínica com maior sensibilidade e especificidade, tais como a presença de DNA bacilar em mucosa nasal, raspado intradérmico e sangue. A avaliação do adoecimento por hanseníase também é limitada pela capacidade operacional dos serviços de saúde em detectar todos os contatos que desenvolveram as manifestações clínicas. O desenvolvimento de hanseníase nos contatos saudáveis ocorrido após o período de seguimento também não pode ser descartado.

6.4 Perspectivas sobre a análise dos determinantes associados ao processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos

Quando avaliadas as diferenças nos resultados dos modelos de regressão logística aplicados aos determinantes do processo de infecção e adoecimento por hanseníase, observou-se que os determinantes associados unicamente à infecção pelo *M. leprae* em contatos foram a cor da pele e a presença dos genótipos contendo o polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2*.

O determinante que foi associado exclusivamente ao adoecimento por hanseníase em contatos foi o parentesco consanguíneo com o caso índice. O modelo de regressão logística que avaliou conjuntamente os desfechos mostrou que a idade, o contato domiciliar e peridomiciliar, o convívio com mais de um caso e a presença de incapacidades físicas no diagnóstico do caso índice foram determinantes do risco à infecção e também ao adoecimento. O único fator de proteção para infecção e adoecimento foi a presença do genótipo heterozigoto contendo o polimorfismo *rs2430561* no gene *IFNG*.

Os resultados da análise de associação indicam que para reduzir a carga de hanseníase torna-se necessário proteger os contatos da infecção, uma vez que nesse processo a evolução para manifestações clínicas da hanseníase está associada, principalmente, à suscetibilidade genética individual. A hanseníase é uma doença com baixo potencial de patogenicidade, mas sua infectividade é alta, o que reforça que o controle da infecção é uma ação prioritária em regiões endêmicas.

Em regiões com alta endemicidade, a infecção subclínica é frequente e os contatos infectados têm potencial de participação na manutenção da cadeia de transmissão (ARAÚJO *et al.*, 2015; ARAÚJO *et al.*, 2016). Ou seja, o diagnóstico e tratamento dos sintomáticos não são suficientes para eliminar o problema hanseníase em áreas de relevância epidemiológica. O modelo teórico identificou estudos que reportaram mais alto risco de adoecimento em contatos que apresentavam infecção subclínica a partir da avaliação da soropositividade anti-PGL-1, da ausência de reatividade ao teste Mitsuda e da presença de DNA bacilar em vias aéreas e sangue (ULRICH *et al.*, 1991; MATOS, 2000; BRASIL *et al.*, 2003; DOUGLAS *et al.*, 2004; BAKKER *et al.*, 2006; GOULART *et al.*, 2008; ANDRADE, 2012; DÜPPRE *et al.*, 2012; REIS *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2015; BARRETO *et al.*, 2015; ARAÚJO *et al.*, 2016; NAGAO-DIAS *et al.*, 2019).

Essas tecnologias possuem sensibilidade que varia de 28,6% para o teste Mitsuda, 57,1% para a sorologia anti-PGL-1 e 85,7% para DNA bacilar em amostras de swab nasal (ARAÚJO *et al.*, 2016). Em conjunto com o exame dermatoneurológico e a imunização com BCG, testes para infecção subclínica podem ser incorporados à vigilância de contatos para identificação daqueles com alto risco de adoecimento e que necessitam de quimioprofilaxia preventiva e acompanhamento mais frequente pelos serviços de APS (RICHARDUS *et al.*, 2017). Além da avaliação da infecção subclínica, a incidência de hanseníase em contatos que não apresentam positividade para os testes mencionados aponta para a necessidade de novas tecnologias capazes de aprimorar a determinação do risco de adoecimento nessa população.

A análise do processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos mostrou ainda que o risco aos desfechos está associado também a fatores modificáveis relacionados à determinação social da doença e fragilidades no acesso e capacidade operacional dos serviços de saúde. Piores condições de moradia e o atraso no diagnóstico da hanseníase foram fatores de risco tanto para a infecção quanto para o adoecimento.

Em nosso país, as políticas habitacionais ainda são incipientes, apesar de o direito social à moradia ser garantido pela Constituição Federal de 1988. Muitas famílias em situação de vulnerabilidade vivem em domicílios irregulares, semiadequados ou inadequados (SANTOS; MEDEIROS; LUFT, 2016). Portanto, esse direito social não se restringe à posse de uma moradia, mas também inclui o direito à habitabilidade, ou seja, a disponibilidade de serviços de infraestrutura e equipamentos públicos acessíveis (MARGUTI, 2018). O acesso à moradia e à habitabilidade é um direito fundamental das populações de baixa renda e constitui-se em dever prestacional da União, estado, Distrito Federal e municípios. Os estados e municípios podem garantir o acesso a esse direito a partir da promoção de programas de construção de moradias e melhoria das condições habitacionais e de saneamento básico com a finalidade de combater a pobreza e a marginalização e promover a inclusão social (SANTOS; MEDEIROS; LUFT, 2016).

Para que se alcancem as metas de redução da carga de hanseníase, fazem-se necessários o acesso à cobertura universal de saúde e o fortalecimento das ações de controle da hanseníase. Estudos que avaliaram o impacto da cobertura da Estratégia Saúde da Família (ESF) no controle da hanseníase mostraram que a expansão da cobertura da ESF se correlacionou com maior orientação da Atenção Primária à Saúde (APS) nas ações de controle da hanseníase, além de aproximar a relação entre profissionais e usuários dos serviços de saúde e facilitar a detecção precoce de casos por meio do acesso da demanda espontânea, busca ativa e avaliação para confirmação da suspeição diagnóstica (GOMES *et al.*, 2017; VIEIRA; MARTÍNEZ-RIERA; LANA, 2020).

Um estudo conduzido em Minas Gerais observou que o aumento da cobertura da ESF e do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal contribuiu significativamente na redução do número de casos em menores de 15 anos e de casos diagnosticados com incapacidade física grau II. A descentralização do Programa de Controle de Hanseníase para a APS também teve um impacto positivo sobre os indicadores epidemiológicos da doença (GOMES *et al.*, 2017). No Brasil, o aumento da cobertura da APS resultou no aumento da detecção de novos casos e redução da prevalência oculta. Além disso, o programa social de transferência

condicional de renda, denominado “Programa Bolsa Família”, teve um impacto positivo na redução da taxa de detecção de casos novos de hanseníase, possivelmente um reflexo da melhoria das condições de vida de seus beneficiários (NERY *et al.*, 2014).

Apesar do impacto positivo nos indicadores de monitoramento da hanseníase, o aumento da cobertura de ESF por si só não garante a orientação dos serviços nas ações de controle da hanseníase. Uma análise dos centros de saúde do município de Belo Horizonte mostrou que em distritos sanitários nos quais a cobertura era maior que 90%, os serviços de APS foram capazes de diagnosticar apenas 50% dos casos novos (VIEIRA; MARTÍNEZ-RIERA; LANA, 2020). Pode-se notar que o Brasil dispõe de legislação e instituições qualificadas a proteger os direitos das pessoas afetadas pela hanseníase e seus familiares. No entanto, apesar da igualdade de direitos, a extensão territorial brasileira e as diferenças regionais na administração de recursos e cobertura das políticas públicas agravam as barreiras estruturais, que são poderosos determinantes sociais da incidência da hanseníase (CRUZ, 2020).

6.5 Predição do adoecimento por hanseníase em contatos de regiões endêmicas

Como terceiro objetivo específico do presente estudo, foram construídos modelos de predição do adoecimento por hanseníase em contatos a partir da aplicação de algoritmos de aprendizagem de máquina não supervisionados e supervisionados. Primeiramente, a análise exploratória pelo método FAMD mostrou que as variáveis das dimensões principais 1 e 2 foram aquelas que melhor explicaram a variabilidade do conjunto de dados. A dimensão 4 teve baixa contribuição no grupo de doentes; entretanto, foi observada maior contribuição na distinção do grupo de sadios e infectados. As demais dimensões contribuíram em uma proporção incapaz de definir sua relevância na explicação da variabilidade dos dados.

A aplicação de algoritmos não supervisionados para avaliar a distribuição do conjunto de dados não resultou em bom desempenho para nenhum dos testes realizados. O desempenho dos algoritmos foi caracterizado por uma alta frequência de classificações incorretas, sobretudo dos contatos que adoeceram. Os testes não puderam verificar distância suficiente que discriminasse os dados em *clusters* distintos. Possivelmente, esse resultado pode ser justificado pela relativa homogeneidade das características sociodemográficas e até mesmo genéticas observadas na amostra decorrente da inclusão de contatos de uma mesma família e provenientes de uma região geográfica bastante homogênea no que se refere aos indicadores

sociais e epidemiológicos da hanseníase. E ainda, a presença de contatos infectados no grupo de não doentes pode ter prejudicado a performance dos testes na divisão dos grupos.

A avaliação geral dos algoritmos supervisionados e de sua aplicabilidade mostrou que os algoritmos NB com discretização das variáveis numéricas, J48 e *Random Forest* (RF) tiveram os melhores desempenhos tanto no conjunto de dados contendo informações sobre polimorfismos genéticos quanto no conjunto de dados que excluiu informações sobre SNP. O algoritmo NB assume independência entre os preditores de modo a aperfeiçoar a classificação das instâncias, assumindo que as classes apresentam uma distribuição normal. Apesar de essa suposição ser considerada simplista e não realista na maioria dos casos, este é um algoritmo simples e popular que trabalha bem na presença de dependência entre as variáveis (WATSON, 2001). Inclusive, o NB já foi utilizado em vários estudos de predição de doenças, tanto agudas quanto crônicas, sendo observado bom desempenho em 80% deles com acurácia acima de 75% (LANGARIZADEH; MOGHBELI, 2016). O bom desempenho do NB observado neste estudo pode decorrer da aplicabilidade do algoritmo em situações nas quais existe alto grau de dependência entre as variáveis. A dependência entre variáveis é um achado comum na hanseníase, que é uma doença multifatorial. Estudos reportam vários fatores de risco para hanseníase correlacionados, como pode ser observado na interdependência das características clínicas da doença com determinantes sociais e variáveis de acesso aos serviços de saúde, tais como: renda, condições de moradia, escolaridade, distância do domicílio até o serviço, entre outras (PESCARINI *et al.*, 2018; LEANO *et al.*, 2019). O NB, entretanto, é considerado um algoritmo de aprendizagem com um perfil de alta polarização que gera modelos altamente restritos e são bastante insensíveis às flutuações de dados, de modo que a variância é baixa. Este algoritmo assume que o conjunto de dados pode ser resumido por uma distribuição de probabilidade normal, estabelecendo que o modelo é suficiente para discriminar as classes. Em contrapartida, algoritmos com um perfil de alta variação, como a árvore de decisão, podem gerar modelos mais complexos que se ajustam mais facilmente às variações dos dados (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006).

O J48 é um algoritmo de classificação em árvore que teve ótimo desempenho em ambos os conjuntos de dados avaliados, com acurácia e sensibilidade superiores a 90%. O J48, aplicado ao modelo contendo as variáveis consanguinidade e polimorfismos genéticos, teve os melhores parâmetros dentre todas as avaliações realizadas. Entretanto, a inspeção visual dos nós da árvore de decisão gerada pelo teste mostra que os polimorfismos genéticos não foram decisivos na predição do adoecimento de contatos, mas sim as informações sobre quantidade de casos no ambiente de convívio, tempo de convívio e consanguinidade com o

caso índice de hanseníase. No conjunto de dados que excluiu os polimorfismos genéticos, estas mesmas variáveis foram também decisivas na predição do adoecimento de contatos, assim como as variáveis densidade domiciliar e idade do contato.

Os preditores do adoecimento incluídos na árvore de decisão são apontados como fatores de risco para hanseníase em vários estudos prévios, como mostram os resultados da revisão sistemática realizada como primeiro objetivo específico deste trabalho. O nó raiz da árvore de decisão, ou seja, a variável que mais explicou a variabilidade em ambos os conjuntos de dados, foi o número de casos no ambiente de convívio. A revisão sistemática apontou que diferentes trabalhos reportaram um aumento significativo na chance de adoecer entre aqueles que conviveram com mais de um caso de hanseníase (BAKKER *et al.*, 2006; FEENSTRA *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2015), inclusive nos contatos que receberam quimioprofilaxia com uma dose de rifampicina (FEENSTRA *et al.*, 2012). As demais variáveis trazidas na árvore de decisão também foram reportadas como fatores de risco para o adoecimento de contatos nos estudos incluídos na revisão sistemática, sendo elas: tempo de convívio (SALES *et al.*, 2011; DÜPPRE *et al.*, 2012), consanguinidade com o caso de hanseníase (DURÃES *et al.*, 2005; MOET *et al.*, 2006; DURÃES *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2011), idade (BAKKER *et al.*, 2006; MOET *et al.*, 2006; FEENSTRA *et al.*, 2012) e tamanho da família/densidade domiciliar (BAKKER *et al.*, 2006).

Ainda corroborando com os preditores do adoecimento elencados pelo J48, as análises univariadas e multivariadas realizadas no segundo objetivo deste estudo encontraram associação significativa do número de casos no ambiente de convívio e consanguinidade com o caso com o adoecimento de contatos. A variável idade foi significativa apenas na análise univariada. O tempo de convívio foi fator de risco tanto para infecção quanto adoecimento de contatos. A densidade domiciliar não foi significativa em nenhuma das análises realizadas.

A respeito do algoritmo J48, deve ser pontuado que a representação das categorias da variável número de casos no ambiente de convívio teve distribuição diferente entre os grupos de doentes e não doentes com baixa frequência de contatos de único caso entre aqueles que adoeceram. Quando há muitos exemplos de uma classe e pouco de outras, o modelo tem dificuldades para generalizar e expressar o verdadeiro potencial de predição, sendo indispensável fonte de sobreajuste no conjunto de dados (VIEIRA *et al.*, 2018). Além disso, atuando como algoritmo com um perfil de alta variação, o J48 pode também ser mais propenso a sobreajuste (KOTSIANTIS; ZAHARAKIS; PINTELAS, 2006). De modo a minimizar o problema de sobreajuste, a avaliação do algoritmo J48 foi realizada com validação cruzada de dez dobras.

Algoritmos que geram árvore de decisão têm sido utilizados na área médica e de saúde há mais de 20 anos para o desenvolvimento de diretrizes de cuidado e suporte à decisão na prática clínica. Árvores de decisão são fáceis de serem interpretadas e úteis por sua aplicabilidade na tomada de decisão pelos profissionais de saúde. Entretanto, é importante ressaltar que, em virtude da recorrência da falta de dados na área da saúde, o algoritmo que gera apenas uma árvore de decisão a partir de um conjunto de dados pode se tornar difícil de ser aplicável em situações reais. Nos problemas cotidianos, é mais realista que se tenham disponíveis várias árvores de decisão para possibilitar a escolha daquela mais adequada para determinada situação (PODGORELEC *et al.*, 2002). As diferenças na composição de conjuntos de treinamento, mesmo quando sutis, podem ocasionar variações na precisão da classificação. Tal problema pode ser observado até mesmo na validação cruzada de conjuntos de dados pequenos apresentando alta dimensionalidade. Para reduzir os níveis de variação, podem ser utilizadas as florestas de decisão, compostas por várias árvores de decisão e não apenas uma, em que cada árvore é desenvolvida a partir de um subconjunto diferente do mesmo conjunto de dados (PODGORELEC *et al.*, 2002).

No presente estudo, as florestas de decisão foram geradas pelo algoritmo RF. O RF teve um bom desempenho em ambos os conjuntos de dados avaliados. A sensibilidade do algoritmo em detectar corretamente aqueles que adoeceram foi superior a 90%. Os preditores do adoecimento que tiveram grande importância na predição da hanseníase em ambos os conjuntos de dados foram: tempo de convívio, idade do contato, classificação operacional, consanguinidade com o caso índice, densidade domiciliar e número de casos no ambiente de convívio. Observa-se ainda que as variáveis tempo de convívio, consanguinidade com o caso índice e idade do contato foram consideradas bons preditores da hanseníase em contatos tanto no modelo gerado pelo algoritmo J48 quanto no modelo gerado pelo RF.

Como citado anteriormente, os conjuntos de dados avaliados tiveram uma baixa representação de contatos de caso único entre aqueles que adoeceram, caracterizando um desequilíbrio nos dados. O algoritmo RF é considerado adequado para conjuntos de dados que apresentam desequilíbrio na representação de categorias. Este desequilíbrio ocorre, por exemplo, quando uma categoria de determinada variável contém significativamente mais amostras do que outra. Além disso, o algoritmo também lida bem com uma alta dimensionalidade dos dados (KHALILIA; CHAKRABORTY; POPESCU, 2011). Essas particularidades do algoritmo podem explicar seu bom desempenho e geração de um excelente modelo de predição do adoecimento por hanseníase em contatos.

6.5.1 Aplicabilidade dos modelos de predição do adoecimento por hanseníase em contatos

Os resultados da aplicação dos algoritmos de aprendizagem de máquina realizada no presente estudo demonstraram que o uso de informações sobre determinantes sociais, suscetibilidade genética e características da exposição ao *M. leprae* foram capazes de compor modelos com capacidade de predição do adoecimento por hanseníase em contatos superior a 90%.

A Estratégia Global de Hanseníase 2021-2030 preconiza que a vigilância de contatos inclua: exame de contatos domiciliares, contatos da vizinhança e contatos sociais de pacientes; oferta de dose única de rifampicina como quimioterapia preventiva; exame retrospectivo de contatos por até cinco anos e realização de campanhas de busca ativa de casos novos (OMS, 2021). Com exceção da atual recomendação de profilaxia pós-exposição, as demais estratégias de vigilância de contatos não têm se aprimorado nas últimas décadas. Pelo contrário, as ações de vigilância têm se caracterizado por uma técnica massificada de diagnósticos por demanda espontânea, altamente frequentes em regiões de relevância epidemiológica para a hanseníase, como as regiões Norte e Nordeste do país, bem como pelo declínio no indicador de contatos examinados de casos novos de hanseníase em vários estados brasileiros no período de 2012 a 2018 (BRASIL, 2020). Estudos têm ressaltado fragilidades importantes na vigilância de contatos mesmo em regiões onde a hanseníase é historicamente endêmica, incluindo problemas operacionais como a não realização do exame dermatoneurológico, ausência de informações sobre retorno para novas avaliações e não aplicação de imunização com BCG quando recomendável (LOBATO; NEVES; XAVIER, 2016; ROMANHOLO *et al.*, 2018).

Para interromper a transmissão do *M. leprae* e reduzir os casos autóctones para zero, a OMS recomendou como metas o uso otimizado de ferramentas de vigilância de contatos, a introdução de potenciais novas ferramentas, incluindo teste diagnóstico, regimes preventivos aprimorados e vacinas (OMS, 2021). Os resultados apresentados neste trabalho indicam que a vigilância de contatos pode ser otimizada pela utilização de modelos de predição do risco de adoecimento, principalmente em áreas de alta endemicidade. Ressalta-se que os preditores levantados por este estudo são informações que, em sua maioria, podem ser obtidas a partir dos registros de prontuários que contenham a história clínica e anamnese de pacientes e seus contatos. Inclusive, a ausência de informações sobre polimorfismos de suscetibilidade genética que naturalmente requerem a realização de coletas de sangue e análises em laboratórios especializados não se constituiu em entrave para a composição de modelos com

boa acurácia e sensibilidade. A aplicação da aprendizagem de máquina ao conjunto de dados que excluiu polimorfismos genéticos mostrou performance semelhante àquele consolidado que continha informações sobre SNP.

Além disso, dentre os algoritmos com melhor desempenho, o J48 e o RF mostraram que a variável consanguinidade teve maior importância na predição da hanseníase que qualquer um dos polimorfismos avaliados. Este resultado indica que a variável consanguinidade com o caso índice representa com excelência a suscetibilidade genética à hanseníase e sua utilização contribuiu para a sensibilidade dos modelos. Acredita-se que alguns dos SNP avaliados podem não estar associados ao desfecho adoecimento, mas contribuem para a infecção pelo *M. leprae* ou podem se associar à evolução para uma determinada forma clínica da hanseníase. Neste estudo, por exemplo, o polimorfismo *rs8057341* no gene *NOD2* aumentou a chance de infecção, mas não se associou ao adoecimento nos contatos. Por ser a hanseníase uma doença poligênica, os resultados da análise reforçam a viabilidade do uso da variável consanguinidade como *proxy* da suscetibilidade genética uma vez que nela estão intrínsecas todas as informações de polimorfismos não identificados ou mesmo que não foram incluídos na análise.

Após a exposição ao *M. leprae*, as atuais diretrizes da OMS têm recomendado a administração de quimioprofilaxia com rifampicina em dose única aos contatos domiciliares e sociais de casos de hanseníase. Tal estratégia associada ao exame de contatos já tem sido implementada nos programas de controle da hanseníase do Marrocos, Índia, Nepal e República Unida da Tanzânia, tendo boa aceitação e efeito positivo na diminuição de novos casos da doença. Estudos em diferentes países têm demonstrado que o efeito protetor da rifampicina dose única em contatos varia de 55% a 60%, sendo mais eficaz quando combinada com a imunização com BCG ao nascimento (OMS, 2020). Um estudo realizado em Comores mostrou que entre contatos que receberam dose única de rifampicina a frequência de hanseníase foi de 2,5%. Comparativamente, entre aqueles que não receberam a quimioprofilaxia, a frequência foi de 4,9% (ORTUNO-GUTIERREZ *et al.*, 2019).

Apesar dos resultados positivos associados à profilaxia pós-exposição, observa-se que apenas a medicação não garante proteção ao adoecimento para todos os contatos. O efeito protetor da rifampicina dose única é observado, sobretudo, entre contatos com baixo risco de adoecimento, o que é caracterizado pela ausência de parentesco consanguíneo, exposição a uma baixa carga bacilar e maior distância física do caso (LENZ *et al.*, 2020). Tais limitações reforçam a necessidade do aprimoramento da quimioprofilaxia e introdução de outras medidas

preventivas que contribuam para a identificação e manejo dos indivíduos com maior suscetibilidade ao adoecimento, principalmente aqueles que apresentam infecção subclínica.

A introdução massificada da quimioprofilaxia dose única pode não apresentar o efeito desejado em regiões com endemia histórica de hanseníase. Nessas regiões, indivíduos com infecção subclínica também são capazes de eliminar bacilos viáveis e, assim, contribuir para a cadeia de transmissão (ASTARI *et al.*, 2021). Um estudo experimental que realizou a inoculação do *M. leprae* em patas de camundongos verificou que os protocolos de administração oral de rifampicina em dose única e da administração de rifampicina associada à ofloxacino e minociclina não foram capazes de impedir o crescimento significativo do *M. leprae* no início da infecção. Em contrapartida, o uso do protocolo PEP++ com três doses mensais de rifampicina e moxifloxacino tiveram melhores resultados na redução do crescimento bacteriano e efeito bactericida. Esse achado, em conjunto com as características metabólicas do bacilo e seu longo período de incubação, levanta questionamentos sobre a atual diretriz que indica a administração do quimioprofilático em dose única para todos os contatos e recomenda a introdução de múltiplas doses de rifampicina administradas a indivíduos com alta suscetibilidade como aqueles que apresentam infecção subclínica (LENZ *et al.*, 2020).

Vários estudos têm proposto que a triagem de contatos para infecção subclínica pode se beneficiar da análise de marcadores que incluem a soropositividade de anticorpo ao antígeno PGL-1 do *M. leprae* (ANDRADE, 2012; ARAUJO *et al.*, 2015; BARRETO *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2016; ROMERO-MONTOYA; BELTRAN-ALZATE; CARDONA-CASTRO, 2017), reatividade ao teste Mitsuda (MATOS, 2000; GOULART *et al.*, 2008; REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2015; ARAUJO *et al.*, 2016) e presença de DNA bacilar nas vias aéreas (BAKKER *et al.*, 2006; ARAUJO *et al.*, 2016) e sangue (REIS *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2016). Entretanto, sabe-se que marcadores isolados não podem ser considerados preditores da hanseníase em contatos uma vez que a sensibilidade dos testes ainda é baixa (DÜPPRE *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2015; ASTARI *et al.*, 2021).

Estudos que incluíram coortes de contatos mostraram que a soropositividade anti-PGL-1 e presença de DNA bacilar em tecidos indicam infecção subclínica, mas não significam que os infectados evoluirão para a doença clínica (ALMEIDA *et al.*, 2004; ROMERO-MONTOYA; BELTRAN-ALZATE; CARDONA-CASTRO, 2017). Ademais, devido ao longo período de incubação do bacilo, a hipótese de que a infecção subclínica é um processo lento e progressivo não pode ser descartada (CHANTEAU *et al.*, 1993). A positividade aos marcadores de infecção subclínica aumenta o risco, mas não é suficiente para

determinar todos os indivíduos que adoecerão, e mesmo aqueles que não apresentam achados de infecção subclínica podem desenvolver a hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2016).

Além da história de convívio com indivíduo afetado pela hanseníase e a presença de marcadores de infecção, os determinantes que caracterizam situação de vulnerabilidade social não podem ser ignorados na estratificação do risco de contatos. Um estudo realizado na Índia mostrou que em contatos que receberam a quimioprofilaxia com rifampicina dose única, o convívio com mais de um caso de hanseníase permaneceu como um importante fator de risco para o adoecimento (OR: 2,68; IC95%:1,39-5,16; $p= 0,003$) (FEENSTRA *et al.*, 2012).

A construção de um modelo de predição da hanseníase proposta neste estudo foi capaz de incluir determinantes sociais, características de suscetibilidade e de exposição ao *M. leprae* de modo que a sensibilidade foi expressiva (>90%). A predição do adoecimento é uma área de pesquisa de importância crescente que possibilita o desenvolvimento de metodologias de suporte à decisão clínica que podem ser empregados em registros médicos eletrônicos. Os modelos de predição podem ser gerados a partir de dados comumente obtidos nas consultas de rotina realizadas pelos serviços de saúde (KHALILIA; CHAKRABORTY; POPESCU, 2011) e são capazes de lidar com problemas complexos associados a um número grande de dados. Em se tratando da multidimensionalidade de fatores de risco associados ao adoecimento por hanseníase, a aprendizagem de máquina possui grande potencial de se tornar uma ferramenta útil na assistência às pessoas afetadas pela hanseníase e seus contatos (OBERMEYER; EMANUEL, 2016).

Os modelos de predição podem ser utilizados para aprimorar a vigilância de contatos na APS. A utilização dessa ferramenta na predição do risco de adoecimento em contatos pode ser útil para indicar indivíduos com maior chance de desenvolverem a hanseníase mesmo diante da quimioprofilaxia pós-exposição ou negatividade para marcadores de infecção subclínica. Ferramentas de estratificação do risco têm sido utilizadas para várias situações de saúde, tais como a estratificação do risco gestacional durante as consultas pré-natais (BRASIL, 2017), estratificação de risco cardiovascular (SIMÃO *et al.*, 2013) e estratificação do risco para pessoas com diabetes mellitus (BRASIL, 2013). Para o problema hanseníase, entretanto, a discussão dos fatores de risco tem se restringido às comunicações científicas com pouca aplicabilidade do conhecimento na prática assistencial. As atuais práticas de prevenção ao adoecimento de contatos não abordam o risco e, por consequência, não o recuperam, resultando em limitações nas ações realizadas. A predição do risco pode contribuir para a organização do cuidado aos contatos de casos de hanseníase e para a integralidade do cuidado,

tanto na abordagem da multidimensionalidade associada ao adoecimento quanto no acompanhamento longitudinal realizado pela equipe multiprofissional e intersetorial.

Há que se pontuar que a exclusão das variáveis cor da pele, escolaridade, grau de incapacidade física e soropositividade a antígenos do bacilo foi uma limitação importante para a análise dos determinantes sociais e características da exposição ao *M. leprae*. O alto percentual de dados faltantes impossibilitou que essas variáveis fossem incluídas na análise de aprendizagem de máquina, e a exclusão pode ter impactado negativamente na capacidade de predição dos modelos.

Os modelos de predição também são limitados em sua utilização por não se constituírem em um instrumento de estratificação do risco de adoecimento por hanseníase. Contudo, os fatores de risco para a hanseníase apontados pela revisão sistemática, o estudo dos determinantes de infecção e adoecimento e os modelos de predição do presente estudo fornecem um amplo arcabouço para novos trabalhos que tenham a estratificação do risco como seu objeto de estudo. A utilização dos modelos em algumas populações brasileiras pode não ser aplicável uma vez que o cenário epidemiológico da hanseníase no Brasil é bastante heterogêneo e influenciado pelas fragilidades do serviço de saúde. Contudo, cabe ressaltar que os modelos de predição da hanseníase em contatos propostos neste trabalho possuem validade externa para utilização em regiões endêmicas brasileiras. Para cenários com diferentes níveis de endemicidade são necessários novos estudos que avaliem e aprimorem o desempenho dos modelos. Por fim, há que se pontuar que a difusão do uso da tecnologia necessária para aplicação dos modelos pode ser limitada pela falta de acesso ao *software* e necessidade de treinamento dos profissionais para seu adequado uso.

*“Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.”*

(Trecho do poema X. Mar Português)

Fernando Pessoa

Considerações finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo teórico dos determinantes do adoecimento em contatos proposto pela revisão sistemática foi capaz de identificar estudos que avaliaram diferentes dimensões de variáveis associadas ao risco de hanseníase, dentre elas os determinantes sociais, a suscetibilidade genética individual e as características de exposição ao bacilo. Contudo, na maioria dos trabalhos incluídos, observou-se uma análise fragmentada e pontual de fatores de risco que limitou a interpretação da inter-relação entre eles na impressão da proteção ou suscetibilidade dos contatos. Essa limitação destacou a necessidade de avanços no estudo do adoecimento enquanto um processo que perpassa pela exposição e também infecção, reforçando a importância do estudo da rede causal desse processo que fosse capaz de não só identificar a multidimensionalidade dos determinantes, mas também integrá-los. Essa limitação foi abordada na realização dos modelos de regressão da infecção, adoecimento por hanseníase e análise conjunta dos desfechos infecção e adoecimento de contatos na Microrregião de Almenara.

A análise dos determinantes do processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos baseada nos modelos de regressão mostrou que determinantes sociais, suscetibilidade genética e características da exposição não só contribuem isoladamente para os desfechos, mas atuam sinergicamente na suscetibilidade dos contatos. Os três modelos analisados foram capazes de identificar padrões de determinantes sociais, suscetibilidade genética e características de exposição que conferiram maior risco para infecção e adoecimento. É necessário ressaltar que a vulnerabilidade social antecedeu qualquer desfecho, e os resultados deste estudo, assim como de outros trabalhos, reforçam que a cadeia de infecção se beneficia tanto das condições sociais desfavoráveis quanto da suscetibilidade individual.

A identificação e análise abrangente dos determinantes do processo de infecção pelo *M. leprae* e adoecimento por hanseníase em contatos permitem concluir que: (I) para promover a saúde dos núcleos familiares afetados pela hanseníase, é necessário compreender a saúde como produto da interação da arquitetura genética individual com o ambiente ecológico e as condições socioeconômicas; (II) para enfrentar o desafio de reduzir a carga de hanseníase no país, é preciso garantir a implementação integral e equitativa das políticas sociais e de saúde, sobretudo para as populações vulneráveis e marginalizadas, assegurando, por um lado, o fortalecimento das ações de controle da hanseníase na APS e, por outro lado, o

acesso dos indivíduos afetados pela hanseníase e seus contatos aos serviços ofertados pelo SUS e às políticas sociais voltadas à redução da pobreza e melhoria da qualidade de vida.

A análise dos determinantes da infecção e adoecimento de contatos possibilitou a construção de modelos de predição do adoecimento com excelente desempenho nos parâmetros avaliados. Os modelos apresentados neste trabalho podem ser aprimorados para contatos com diferentes situações de risco e regiões com diferentes endemicidades, sendo especialmente relevantes na vigilância de contatos em regiões com alta endemicidade. É necessário ressaltar que os resultados do presente estudo trazem a possibilidade de o modelo de predição incluir a variável consanguinidade como *proxy* da suscetibilidade genética individual sem prejuízo da acurácia ou sensibilidade.

Entretanto, é preciso salientar que nenhum dos modelos avaliados foi capaz de prever a hanseníase corretamente em 100% dos contatos que adoeceram, apesar de a sensibilidade dos algoritmos ter tido uma boa performance com variação de 91,8% a 97,2%. O percentual de casos não identificados corretamente pode ser explicado por outros polimorfismos genéticos não avaliados ou até mesmo outras variáveis. Estudos futuros que incluam novas variáveis ou mesmo as variáveis que foram excluídas da análise podem contribuir para a melhoria da sensibilidade da predição.

Os algoritmos de predição podem ainda ser aprimorados pela inclusão de marcadores de infecção subclínica e outras variáveis relacionadas à determinação social que incluam, por exemplo: tipo de moradia, acesso a saneamento básico e coleta de resíduos sólidos, indicadores epidemiológicos e variáveis relacionadas ao vínculo e acesso aos serviços de saúde. Por fim, o aprimoramento pode contribuir para melhoria do potencial de predição do adoecimento por hanseníase em contatos de regiões endêmicas e, conseqüentemente, para sua utilização como tecnologia de suporte à vigilância de contatos realizada pelos serviços de APS. Diante das fragilidades dos serviços de saúde em realizar a vigilância de contatos, as árvores de decisão geradas pela aplicação da aprendizagem de máquina podem fornecer suporte ao processo de tomada de decisão dos profissionais ao permitirem a criação de protocolos de quimioprofilaxia preventiva e elaboração de fluxos de acompanhamento de contatos a partir dos diferentes níveis de risco de adoecimento por hanseníase. Por fim, pontua-se que os modelos de predição gerados a partir das informações de contatos de casos de hanseníase em regiões endêmicas não requerem a realização de testes invasivos e, aplicados à prática assistencial, apresentam competência para uso em regiões remotas e de difícil acesso com economia de recursos e minimização de danos.

REFERÊNCIAS

- ABEL, L.; DEMENAI, F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island: Desirade island. **American Journal of Human Genetics**, Cambridge, v. 42, n. 2, p. 256-266, 1988.
- AGGARWAL, S. *et al.* Genetic variations and interactions in anti-inflammatory cytokine pathway genes in the outcome of leprosy: a study conducted on a MassARRAY Platform. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 8, p. 1264-1273, 2011.
- ALBUQUERQUE, C. M. S.; OLIVEIRA, C. P. F. Saúde e doença: significações e perspectivas em mudança. **Millenium**, n. 25, 2002. Disponível em: https://www.ipv.pt/millenium/millenium25/25_27.htm. Acesso em: 26 jan. 2021.
- ALBUQUERQUE, G. S. C.; SILVA, M. J. S. Sobre a saúde, os determinantes da saúde e a determinação social da saúde. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 103, p. 953-965, 2014.
- ALCAÏS, A.; ABEL, L.; CASANOVA, J. L. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 9, p. 2506-2514, 2009.
- ALCAÏS, A. *et al.* Genetic dissection of immunity in leprosy. **Current Opinion in Immunology**, v. 17, n. 1, p. 44-48, 2005.
- ALCAÏS, A. *et al.* Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-a allele as a major risk factor for early-onset leprosy. **Nature Genetics**, v. 39, n. 4, p. 517-522, 2007.
- ALMEIDA, E. C. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by Polymerase Chain Reaction in the Blood and Nasal Secretion of Brazilian Household Contacts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 5, p. 509-5011, 2004.
- ALTER, A. *et al.* Leprosy as a genetic disease. **Mammalian Genome**, v. 22, n. 1-2, p. 19-31, Feb. 2011.
- AMARAL, E. P. **Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase na população da Microrregião de Almenara, Minas Gerais**. 2012. 122 f. Tese (Doutorado em Saúde e Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- AMARAL, E. P.; LANA, F. C. F. Análise espacial da Hanseníase na Microrregião de Almenara, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. esp., p. 701-707, 2008.
- ANDRADE, A. R. C. **Incidência de hanseníase nos contatos submetidos ao teste sorológico ML Flow em municípios de Minas Gerais**. 2012. 124 f. Tese (Doutorado em Ciência da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

ARAÚJO, S. *et al.* Molecular Evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 11, p. 1412-1420, 2016.

ARAÚJO, S. *et al.* Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 48, n. 6, p. 739-745, 2015.

ASTARI, L. *et al.* A 5-year evaluation of chemoprophylactic treatment in elementary school children with subclinical leprosy. **Biomedical Reports**, v. 15, n. 5, p. 88, 2021.

BAKKER, M. I. *et al.* Risk factors for developing leprosy – a population-based cohort study in Indonesia. **Leprosy Review**, v. 77, p. 48-61, 2006.

BANERJEE, S. *et al.* Multiplex PCR technique could be an alternative approach for early detection of leprosy among close contacts--a pilot study from India. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 252, 2010.

BARRETO, J. G. *et al.* High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, 2012.

BARRETO, J. G. *et al.* Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 527, 2015.

BARRETO, M. L. Epidemiologia, sua história e crises: notas para pensar o futuro. In: COSTA, D. C. (org.). **Epidemiologia: teoria e objeto**. São Paulo: HUCITEC, 1990. cap. 1, p. 19-38.

BENNETT, B. H.; PARKER, D. L.; ROBSON, M. Leprosy: Steps Along the Journey of Eradication. **Public Health Reports**, v. 123, n. 2, p. 198-205, Mar.-Apr. 2008.

BHAT, R. M.; PRAKASH, C. Leprosy: an overview of pathophysiology. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2012, p. 1-6, 2012.

BIAU, G. Analysis of a Random Forest Model. **Journal of Machine Learning Research**, v. 13, p. 1063-1095, 2012.

BÍBLIA, A. T. **Levítico**. In: BÍBLIA. Português. Bíblia Sagrada. Tradução Almeida Revista e Corrigida. São Paulo: Imprensa Bíblica Brasileira, 2013. p. 161.

BLOK, D. V.; DE VLAS, S. K.; RICHARDUS, J. H. Global elimination of leprosy by 2020: are we on track. **Parasites & Vectors**, v. 8, n. 548, p. 1-9, 2015.

BONAT, W. H.; DALLAZUANA, H. Estimadores de Kernel. 2007. Disponível em: <http://leg.ufpr.br/lib/exe/fetch.php/projetos:kernel.pdf> Acesso em: 9 set. 2021.

BOYLE, J. P.; PARKHOUSE, R.; MONIE, T. P. Insights into the molecular basis of the NOD2 signalling pathway. **Open Biology**, v. 4, n. 140178, p. 1-12, 2014.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de acolhimento e classificação de risco em obstetrícia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 64p.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 160p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Saúde Brasil 2009: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL, M. T. L. R. F. *et al.* Anti PGL-1 Serology and the Risk of Leprosy in a Highly Endemic Area in the State of São Paulo, Brazil: Four-Year Follow-Up. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 262-271, 2003.

BREILH, J. A epidemiologia na humanização da vida: convergências e desencontros das correntes. In: BARATA, R. B. *et al.* (Orgs.). **Equidade e saúde: contribuições da epidemiologia**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ABRASCO, 1997. p. 23-37.

BREILH, J. La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva). **Revista Facultad Nacional de Salud Pública**, v. 31, supl. 1, p. 13-27, 2013.

BRITTON, W. J. Immunology of leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, p. 508-514, 1993.

BUREAU, J. F. *et al.* The Gene Coding for Interferon- γ Is Linked to the D12S335 and D12S313 Microsatellites and to the MDM2 Gene. **Genomics**, v. 28, n. 1, p. 109-112, 1995.

BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **PHYSIS: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 77-93, 2007.

CARDONA-CASTRO, N. *et al.* *IL-10* gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. **Biomédica**, v. 32, p. 71-76, 2012.

CARDOSO, C. C. *et al.* *IFNG* +874 T>A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians. **Human Genetics**, v. 128, p. 481-490, 2010.

CARUSO, R. C. *et al.* NOD1 and NOD2: Signaling, host defense, and inflammatory disease. **Immunity**, v. 41, n. 6, p. 898-908, 2014.

CARVALHO, A. P. M. *et al.* Specific antigen serologic tests in leprosy: implications for epidemiological surveillance of leprosy cases and household contacts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 112, n. 9, p. 609-611, 2017.

CARVALHO, A. P. M. **Soropositividade anti PGL-I em contatos domiciliares de casos de hanseníase na Microrregião de Almenara, Minas Gerais**. 2012. 99 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

CARVALHO, A. P. M. **Testes sorológicos específicos para *Mycobacterium leprae*: implicações para a vigilância epidemiológica de casos de hanseníase e contatos domiciliares**. 2017. 161 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

CASANOVA, J.; ABEL, B. Genetic dissection of immunity to Mycobacteria: the human model. **Annual Review of Immunology**, v. 20, p. 581-620, 2002.

CASTRO, S. S. *et al.* Leprosy incidence, characterization of cases and correlation with household and cases variables of the Brazilian states in 2010. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 1, p. 28-33, 2016.

CHAE, S.; KWON, S.; LEE, D. Predicting Infectious Disease Using Deep Learning and Big Data. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 8, p. 1596, 2018.

CHAKRAVARTI, M. R.; VOGEL, F. A twin study on leprosy. In: BECKER, P. E. *et al.* (eds.). **Topics in human genetics**. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1973. p. 1-123.

CHANTEAU, S. *et al.* Low predictive value of PGL-I serology for the early diagnosis of leprosy in family contacts: results of a 10-year prospective field study in French Polynesia. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 61, n. 4, p. 533-541, 1993.

CRUZ, A. **Relatório redigido pela Relatora Especial a respeito da eliminação da discriminação contra pessoas atingidas pela Lepra e seus familiares**. Brasília (DF): Defensoria Pública da União, 2020. 18p.

CZERESNIA, D. **Do contágio à transmissão: ciência e cultura na gênese do conhecimento epidemiológico**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997. 123p.

DAYAL, R.; BHARADWAJ, V. P. Prevention and Early Detection of Leprosy in Children. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 41, p. 132-138, 1995.

DIVANGAHI, M. *et al.* NOD2-deficient mice have impaired resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection through defective innate and adaptive immunity. **The Journal of Immunology**, v. 181, p. 7157-7165, 2008.

DO, C. B.; BATZOGLOU, S. What is the expectation maximization algorithm? **Nature Biotechnology**, v. 26, n. 8, p. 897-899, 2008.

DOUGLAS, J. T. *et al.* Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 11, n. 5, p. 897-900, 2004.

DREISEITL, S.; OHNO-MACHADO, L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 35, p. 352-359, 2002.

DÜPPRE, N. C. *et al.* Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 6, n. 6, p. e1711, 2012.

DURÃES, S. M. B. *et al.* Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, supl. 3, p. S295-300, 2005.

DURÃES, S. M. *et al.* Epidemiologic study of 107 cases of families with leprosy in Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 3, p. 339-345, 2010.

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e sociedade**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 76-88, 2004.

EVANS, R. G.; STODDART, G. L. Consuming Research, Producing Policy? **American Journal of Public Health**, v. 93, n. 3, p. 371-379, 2003.

FABRI, A. C. O. C. **Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase**. 2015. 124f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

FABRI, A. C. O. C. *et al.* Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 218, 2015.

FEENSTRA, S. G. *et al.* Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. **Leprosy Review**, v. 83, n. 3, p. 292-304, 2012.

FEENSTRA, S. G. *et al.* Recent food shortage is associated with leprosy disease in Bangladesh: a case-control study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 5, p. e1029, 2011.

FINE, P. E. M. *et al.* Household and Dwelling Contact as Risk Factors for Leprosy in Northern Malawi. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, n. 1, p. 91-102, 1997.

FONSECA, A.B. L. *et al.* The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 6, n. 1, p. 5, 2017.

FONTANA, E. **Introdução aos algoritmos de aprendizagem supervisionada**. Universidade Federal do Paraná: Departamento de Engenharia Química, 2020. Disponível em: https://fontana.paginas.ufsc.br/files/2018/03/apostila_ML_pt2.pdf Acesso em: 11 set. 2021.

FORATTINI, O. P. *et al.* Estudos ecológicos sobre mosquitos *Culicidae* no sistema da Serra do Mar, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 12, p. 476-496, 1978.

FRADE, M. A. C. *et al.* Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in Midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 2, p. 1-12, 2017.

FRANCHESCHI, D. S. A. *et al.* Hanseníase no mundo moderno: o que sabemos sobre influência genética do hospedeiro no seu controle? **Arquivos de Medicina**, v. 24, n. 4, p. 159-165, 2009.

FRANK, E.; HALL, M. A.; WITTEN, I. H. **The WEKA Workbench**. Online Appendix for "Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques", Morgan Kaufmann, Fourth Edition, 2016.

GAMA, R. S. *et al.* High frequency of *M. leprae* DNA detection in asymptomatic household contacts. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 153, 2018.

GARBOIS, J. A.; SODRÉ, F.; DALBELLO-ARAÚJO, M. Da noção de determinação social à de determinantes sociais da saúde. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 112, p. 63-76, 2017.

GOLDSTEIN, B. A.; NAVAR, A. M.; CARTER, R. E. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. **European Heart Journal**, v. 38, p. 1805-1814, 2017.

GOMES, F. B. F. F. *et al.* Indicadores da hanseníase no estado de Minas Gerais e sua relação com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal e a cobertura da Estratégia da Saúde da Família. **Revista Mineira de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 21, p. e-1063, 2017.

GONÇALVES, A. C. *et al.* Leprosy surveillance study in a highly endemic Brazilian area using leprosy specific serologic tests and IFN γ whole blood assay. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 12, p. 2345-2360, 2020.

GOULART, I. M. B. *et al.* Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 1, p. 101-105, 2008.

GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 4, p. 365-375, 2002.

GROSSI, M. A. F. *et al.* Risk factors for ML Flow seropositivity in leprosy patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. 2, p. 39-44, 2008.

- HAEGGSTRÖM, J. Z. Structure, function and regulation of Leukotriene A4 Hydrolase. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 161, p. S25-S31, 2000.
- HAN, X. Y.; SILVA, F. J. On the age of leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 2, p. e2544, 2014.
- HANLEY, J. A. *et al.* Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 4, p. 364-375, 2003.
- HART, B. E.; TAPPING, R. I. Genetic diversity of Toll-like receptors and immunity to *M. leprae* infection. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, p. 1-12, 2012.
- HUSSON, F. *et al.* **Multivariate Exploratory Data Analysis and Data Mining**. CRAN, 2020. Disponível em: <http://factominer.free.fr> Acesso em: 1º mar. 2021.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/> Acesso em: 21 fev. 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. Módulo de informações do domicílio – Notas Técnicas. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/pns/Notas_Tecnicas_PNS_A.pdf Acesso em: 22 out. 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Tabela 4957: Densidade de moradores por cômodo do domicílio, total e coeficiente de variação, por situação do domicílio**. IBGE - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/4957#resultado> Acesso em: 22 out. 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Brasileiro 2010 – Família e domicílios**. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, IBGE, 2010.
- IWASAKI, A.; MEDZHITOV, R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. **Science**, v. 327, p. 291-294, 2010.
- JOHNSON, C. M. *et al.* Cutting Edge: A Common Polymorphism Impairs Cell Surface Trafficking and Functional Responses of TLR1 but Protects against Leprosy. **The Journal of Immunology**, v. 178, p. 7520-7524, 2007.
- KANG, T. J.; CHAE, G. The role of intracellular receptor NODs for cytokine production by macrophages infected with *Mycobacterium leprae*. **Immune Network**, v. 11, n. 6, p. 424-427, 2011.
- KARAMANOU, M. *et al.* From miasmas to germs: a historical approach to theories of infectious disease transmission. **Le Infezioni in Medicina**, n. 1, p. 52-56, 2012.
- KAWASAKI, T.; KAWAI, T. Toll-like receptor signaling pathways. **Frontiers in Immunology**, v. 5, p. 461, 2014.

- KHALILIA, M.; CHAKRABORTY, S.; POPESCU, M. Predicting disease risks from highly imbalanced data using random forest. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 11, n. 51, p. 1-13, 2011.
- KLATSER, P. R. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, n. 11, p. 2947-2951, 1993.
- KERR-PONTES, L. R. S. *et al.* Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 994-1000, 2006.
- KIMES, P. K. *et al.* Statistical Significance for Hierarchical Clustering. **Biometrics**, v. 73, p. 811-821, 2017.
- KOTSIANTIS, S. B.; ZAHARAKIS, I. D.; PINTELAS, P. E. Machine learning: a review of classification and combining techniques. **Artificial Intelligence Review**, v. 26, p.159-190, 2006.
- LAGES, D. S. *et al.* A baixa escolaridade está associada ao aumento de incapacidades físicas no diagnóstico de hanseníase no Vale do Jequitinhonha. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 44, n. 3, p. 303-309, 2019.
- LANGARIZADEH, M.; MOGHBELI, F. Applying Naive Bayesian Networks to Disease Prediction: a Systematic Review. **Acta Informatica Medica**, v. 24, n. 5, p. 364-369, 2016.
- LÊ, S.; JOSSE, J.; HUSSON, F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. **Journal of Statistical Software**, v. 25, n. 1, p. 1-18, 2008.
- LEANO, H. A. M. *et al.* Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 72, n. 5, p. 1405-1415, 2019.
- LENZ, S. M. *et al.* Post-exposure prophylaxis (PEP) efficacy of rifampin, rifapentine, moxifloxacin, minocycline, and clarithromycin in a susceptible-subclinical model of leprosy. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 14, n. 9, p. e0008583, 2020.
- LETURIONDO, A. L. *et al.* Association of *NOD2* and *IFNG* single nucleotide polymorphisms with leprosy in the Amazon ethnic admixed population. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 14, n. 5, p. e0008247, 2020.
- LEVER, J.; KRZYWINSKI, M.; ALTMAN, N. Classification evaluation. **Nature Methods**, v. 13, p. 603-604, 2016.
- LIM, S.; TUCKER, C. S.; KUMARA, S. An unsupervised machine learning model for discovering latent infectious diseases using social media data. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 66, p. 82-94, 2017.
- LOBATO, D. C.; NEVES, D. C. O.; XAVIER, M. B. Avaliação das ações da vigilância de contatos domiciliares de pacientes com hanseníase no município de Igarapé-Açu, Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 7, n. 1, p. 45-53, 2016.

LOBATO, J. *et al.* Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Leprosy Review**, v. 82, p. 389-401, 2011.

LOBATO, J. *et al.* Detection of immunoglobulin G antibodies to *Neospora caninum* in humans: high seropositivity rates in patients who are infected by human immunodeficiency virus or have neurological disorders. **Clinical and vaccine immunology**, v. 13, n. 1, p. 84-89, 2006.

LÓPEZ- MADERUELO, D. *et al.* *Interferon-γ* and *Interleukin-10* Gene Polymorphisms in Pulmonary Tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, p. 970-975, 2003.

LOUPPE, G. *et al.* Understanding variable importances in forests of randomized trees. **Advances in Neural Information Processing Systems**, v. 1, p. 431-439, 2013.

MALHOTRA, D. *et al.* *IL-10* promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. **Human Genetics**, v. 118, n. 2, p. 295-300, 2005.

MANOLIO, T. A.; BAILEY-WILSON, J. E.; COLLINS, F. S. Genes, environment and the value of prospective cohort studies. **Nature**, v. 7, p. 812-820, 2006.

MARGUTI, B. O. Políticas de habitação. In: COSTA, M. A.; MAGALHÃES, M. T. Q.; FAVARÃO, C. B. **A nova agenda urbana e o Brasil: insumos para sua construção e desafios a sua implementação**. Brasília: Ipea, 2018. p. 119-133.

MARQUES, C. S. *et al.* Toll-like receptor 1 (*TLR1*) *N248S* single nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 1, p. 120-129, 2013.

MARTINEZ, T. S. *et al.* Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 11, p. 1653-1658, 2011.

MATOS, H. J. **Modelagem de dados epidemiológicos de contatos de hanseníase em uma coorte acompanhada na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, entre 1987 e 1998**. 2000. 116 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000.

MCNUTT, L. A. *et al.* Estimating the Relative Risk in Cohort Studies and Clinical Trials of Common Outcomes. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 10, p. 940-943, 2003.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. **Plano de Enfrentamento da Hanseníase em Minas Gerais, 2019-2022**. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Coordenadoria Estadual de Controle da Hanseníase 2019. Belo Horizonte: UFMG, 2019.

MIRA, M. T. *et al.* Susceptibility to leprosy is associated with *PARK2* and *PACRG*. **Nature**, v. 427, p. 636-640, 2004.

- MIRA, M. T. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. **Microbes and Infection**, v. 8, p. 1124-1131, 2006.
- MISCH, E. A. *et al.* Leprosy and the human genome. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 4, p. 589-620, 2010.
- MODLIN, R. L. Th1-Th2 Paradigm: insights from Leprosy. **The Society for Investigative Dermatology**, v. 102, n. 6, p. 828-832, 1994.
- MOET, F. J. *et al.* Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 193, n. 3, p. 346-353, 2006.
- MOET, F. J. *et al.* Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. **Leprosy Review**, v. 75, p. 310-326, 2004.
- MURTO, C. *et al.* Migration among individuals with leprosy: a population-based study in Central Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 487-501, 2014.
- MUTHUVEL, T. *et al.* “I Wasted 3 Years, Thinking It’s Not a Problem”: Patient and Health System Delays in Diagnosis of Leprosy in India: A Mixed-Methods Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 1, p. e0005192, 2017.
- NAGAO-DIAS, A. T. *et al.* Serum Anti-PGL-1 IgG, IgM, and IgA in a 3-Year Follow-up Study of 4-15-Year-old Leprosy Contacts. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, v. 38, n. 9, p. e193-e198, 2019.
- NATURE EDUCATION. Hardy-Weinberg equilibrium. [online] 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/scitable/definition/hardy-weinberg-equilibrium-122/> Acesso em: 17 mar. 2020.
- NERY, J. S. *et al.* Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 11, p. e3357, 2014.
- NIITSUMA, E. N. A. *et al.* Fatores associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 24, p. e210039, 2021.
- OBERMEYER, Z.; EMANUEL, E. J. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 13, p. 1216-1219, 2016.
- OKTARIA, S. *et al.* Dietary diversity and poverty as risk factors for leprosy in Indonesia: A case-control study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 3, p. e0006317, 2018.
- OLIVEIRA-LIMA, J. W. *et al.* Alterações do peridomicílio e suas implicações para o controle do *Triatoma brasiliensis*. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, suppl 2, p. 75-81, 2000.

OLSON, C. F. Parallel algorithms for hierarchical clustering. **Parallel Computing**, v. 21, p. 1313-1325, 1995.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). **Catalog of Human Genes and Genetic Disorders**. Johns Hopkins University, 2018. Disponível em: <https://www.omim.org/> Acesso em: 5 jun. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia Global de Hanseníase 2021-2030 “Rumo à zero hanseníase”**. Nova Delhi: Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Hanseníase: Exame de contatos e profilaxia pós-exposição. Guia técnico**. Nova Delhi: Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia mundial de eliminação da lepra 2016-2020: Acelerar a ação para um mundo sem lepra**. Nova Delhi: Organização Mundial da Saúde, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: período do plano: 2011-2015**. Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2010.

ORTUNO-GUTIERREZ, N. *et al.* Clustering of leprosy beyond the household level in a highly endemic setting on the Comoros, an observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 501, 2019.

OUYANG, W. *et al.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. **Annual Review of Immunology**, v. 29, p. 71-109, 2011.

PALACIO-NIÑO, J. O.; BERZAL, F. Evaluation Metrics for Unsupervised Learning Algorithms, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1905.05667v2> Acesso em: 01 fev. 2022.

PATHAK, V. K. *et al.* Utility of multiplex PCR for early diagnosis and household contact surveillance for leprosy. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 95, n. 3, p. 114855, 2019.

PEDREGOSA, F. *et al.* Scikit-learn: Machine Learning in Python. **Journal of Machine Learning Research**, v. 12, n. 85, p. 2825-2830, 2011.

PEREIRA, A. C. *et al.* Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy Susceptibility. **Genes and Immunity**, v. 10, p.174-180, 2009.

PESCARINI, J. M. *et al.* Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 7, p. 1-20, 2018.

- PINTO, P. G. H. R. O estigma do pecado: a lepra durante a Idade Média. **PHYSIS – Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 131-144, 1995.
- PINHEIRO, R. O. *et al.* Innate immune responses in leprosy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 518, 2018.
- PLOEMACHER, T. *et al.* Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 14, n. 4, p.e0008276, 2020.
- PODGORELEC, V. *et al.* Decision trees: an overview and their use in medicine. **Journal of Medical Systems**, v. 26, n. 5, p. 445-463, 2002.
- QUEIROZ, M. S.; PUNTEL, M. A. Um pouco de história da hanseníase. In: QUEIROZ, M. S.; PUNTEL, M. A. **A endemia hanseníase: uma perspectiva multidisciplinar** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. p. 25-37. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/6tfv6/pdf/queiroz-9788575412596-04.pdf> Acesso em: 26 jan. 2021.
- RAVÌ, D. *et al.* Deep Learning for Health Informatics. **IEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 21, n.1, p. 4-21, 2017.
- REIS, E. M. *et al.* *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 5, p. 447-452, 2014.
- RIBEIRO, G. C. **Prevalência e distribuição da infecção pelo *Mycobacterium leprae* por meio de marcadores sorológicos e geoprocessamento em Diamantina, Minas Gerais**. 2019. 151f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.
- RICHARDUS, R. A. *et al.* Longitudinal assessment of anti-PGL-I serology in contacts of leprosy patients in Bangladesh. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 12, p. e0006083, 2017.
- RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to Immunity – a five group system. **International Journal of Leprosy**, v. 34, n. 3, p. 255-273, Jul.-Sep. 1966.
- RILEY, R. W.; BLANTON, R. Advances in Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: definitions, approaches, and scope of the field. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 6, 2018.
- ROCHA, P. R.; DAVI, H. M. S. L. Determinação ou determinantes? Uma discussão com base na Teoria da Produção Social da Saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 1, p. 129-135, 2015.
- ROMANHOLO, H. S. B. *et al.* Vigilância de contatos intradomiciliares de hanseníase: perspectiva do usuário em município hiperendêmico. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 71, n. 1, p. 175-181, 2018.
- ROMERO-MONTOYA, M.; BELTRAN-ALZATE, J. C.; CARDONA-CASTRO, N. Evaluation and Monitoring of *Mycobacterium leprae* Transmission in Household Contacts of

Patients with Hansen's Disease in Colombia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2017.

SALES, A. M. *et al.* Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 3, p. 1-6, 2011.

SALES-MARQUES, C. *et al.* *NOD2* and *CCDC122-LACCI* genes are associated with leprosy susceptibility in Brazilians. **Human Genetics**, v. 133, p. 1525-1532, 2014.

SALLAKCI, N. *et al.* Interferon- γ gene +874T-A polymorphism is associated with tuberculosis and gamma interferon response. **Tuberculosis**, v. 87, p. 225-230, 2007.

SANTOS, A. M. S. P.; MEDEIROS, M. G. P.; LUFT, R. M. Direito à moradia: um direito social em construção no Brasil – a experiência do aluguel social no Rio de Janeiro. **Planejamento e Políticas Públicas**, Rio de Janeiro, n. 46, p. 217-242, jan./jun. 2016.

SANTOS, D. S. *et al.* Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: Cohort at the Souza Araújo Outpatient Clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987-2010. **Journal of Tropical Medicine**, Londres, v. 2013, p. 1-8, 2013.

SCHRODER, K. *et al.* Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 75, p. 163-189, 2004.

SCHURING, R. P. *et al.* Polymorphism *N248S* in the Human Toll-Like Receptor 1 Gene Is Related to Leprosy and Leprosy Reactions. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 199, p. 1816-1819, 2009.

SCHURR, E. *et al.* Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. **Seminars in Immunology**, v. 18, n. 6, p. 404-410, 2006.

SHAHID, R. *et al.* Comparison of distance measures in spatial analytical modeling for health service planning. **BMC Health Services Research**, v. 9, n. 200, p. 1-14, 2009.

SHIELDS, E. D.; RUSSELL, D. A.; PERICAK-VANCE, M. A. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. **Journal of Clinical Investigation**, v. 79, n. 4, p. 1139-1143, 1987.

SIETTOS, C. I.; RUSSO, L. Mathematical modeling of infectious disease dynamics. **Virulence**, v. 4, n. 4, p. 295-306, 2013.

SILVA, G. A. V. *et al.* *IFN- γ* +875 microsatellite polymorphism as a potential protection marker for leprosy patients from Amazonas state, Brazil. **Cytokine**, v. 60, n. 2, p. 493-497, 2012.

SIMÃO, A. F. *et al.* I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 6, supl. 2, 78p., dez. 2013.

SPEICHER, M. R.; ANTONARAKIS, S. E.; MOTULSKY, A. G. **Human Genetics**. 4. ed. Berlin: Springer, 2010. 981p.

- SRINIVAS, G. *et al.* Risk of disability among adult leprosy cases and determinants of delay in diagnosis in five states of India: a case-control study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 13, n. 6, p. e0007495, 2019.
- TARIQUE, M. *et al.* Association of *TNF- α -308(GG)*, *IL-10^{-819(TT)}*, *IL-10^{-1082(GG)}* and *IL-1RI^{+1970(CC)}* genotypes with the susceptibility and progression of leprosy in North Indian population. **Cytokine**, v. 73, n. 15, p. 61-65, 2015.
- TOBIN, D. M. *et al.* The *Ita4h* locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. **Cell**, v. 140, n. 5, p. 717-730, 2010.
- TRAUTMAN, J. R. A brief history of Hansen's disease. **Bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 60, n. 7, p. 689-695, 1984.
- ULRICH, M. *et al.* IgM antibodies to native phenolic glycolipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 59, n. 3, p. 405-415, 1991.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Sobre o Vale do Jequitinhonha. [online]. Polo Jequitinhonha UFMG, 2018. Disponível em: <https://www.ufmg.br/polojequitinhonha/o-vale/sobre-o-vale-do-jequitinhonha/> Acesso em: 19 set. 2021.
- VALLINOTO, A. C. R. *et al.* *IFNG +874T/A* polymorphism and cytokine plasma levels are associated with susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection and clinical manifestation of tuberculosis. **Human Immunology**, v. 71, p. 692-696, 2010.
- VAN BEERS, S. M.; HATTA, M.; KLATSER, P. R. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 67, n. 2, p. 119-128, 1999.
- VIEIRA, E. M. A. *et al.* Avaliação da performance do algoritmo J48 para construção de modelos baseados em árvores de decisão. **Revista Brasileira de Computação Aplicada**, Passo Fundo, v. 10, n. 2, p. 80-90, 2018.
- VIEIRA, N. F.; MARTÍNEZ-RIERA, J. R.; LANA, F. C. F. Qualidade da atenção primária e os efeitos em indicadores de monitoramento da hanseníase. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 73, n. 4, p. e20190038, 2020.
- VIJAYAKUMARAN, P. *et al.* Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 66, n. 2, p. 125-130, 1998.
- VINEIS, P. From John Snow to omics: the long journey of environmental epidemiology. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, p. 355-363, 2018.
- WANG, D. *et al.* Genetic variants of the *MRC1* gene and the *IFNG* gene are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. **Human Genetics**, v. 131, n. 7, p. 1251-1260, 2012.

WATSON, T. J. An empirical study of the naive Bayes classifier. **Computer Science**, p. 41-46, 2001.

WELLS, G.A. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. **Our Research**, Ottawa, 2014. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp Acesso em: 1º out. 2020.

WORLD BANK. Data Bank, World Development Indicators. 2020. Disponível em: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SI.POV.UMIC&country=> Acesso em: 1º out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Draft 1. World Health Organization Action Plan 2014-2021 “**Better Health For Persons With Disabilities**”. 31 de julho de 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Weekly epidemiological record**. World Health Organization Geneva - Annual Subscription, n. 35/36, p. 389-412, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Weekly epidemiological record**. World Health Organization Geneva - Annual Subscription, v. 93, n. 35, p. 445-456, ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Weekly epidemiological record**. World Health Organization Geneva - Annual Subscription, n. 36, p. 461-476, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Weekly epidemiological record**. World Health Organization Geneva - Annual Subscription, n. 36, p. 389-400, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Expert Committee on Leprosy: eighth report**. Geneva: Who Technical Reports Series, n. 968, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Technical Report Series - n. 968**. WHO Expert Committee on leprosy: eighth report. Geneva: World Health Organization, 2010.

ZHANG, F. *et al.* Genomewide Association Study of Leprosy. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 2609-2618, 2009.

ZHANG, L.; GUO, H. Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat *SARS-CoV-2*. **Advances in Biomarker Sciences and Technology**, v. 2, p. 1-23, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido Projetos Onda 1



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (07 a 12 anos)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde em participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, será coletada uma gota de sangue, por meio de punção digital, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença pela previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores especificamente para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao segredo das informações.

A sua participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Seu responsável também assinará este termo, declarando que também entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa e autorizando sua participação.

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da
UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte – MG
CEP: 31270-901
Tel: (31) 3409-4592

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
(13 a 17 anos de idade)**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde em participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, será coletada uma gota de sangue, por meio de punção digital, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença pela previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção às informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para vocês e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da
UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte – MG
CEP: 31270-901
Tel: (31) 3409-4592

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
(13 a 17 anos de idade – Cópia responsável)**

_____ está sendo convidado a participar da pesquisa “Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso ele (a) concorde em participar do estudo e você autorize, será solicitado que responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a ele(a) e à doença.

Em seguida, ele(a) será submetido um exame da pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, será coletada uma gota de sangue, por meio de punção digital, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença pela previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção às informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento vocês poderão desistir de participar e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à relação de vocês com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para vocês e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios da participação na pesquisa e que autoriza, como responsável, a participação de

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da
UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade
Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte - MG - CEP: 31270-901
Tel: (31) 3409-4592

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
(Maiores de 18 anos)**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde em participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença. Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, será coletada uma gota de sangue, por meio de punção digital, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença pela previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas mais graves. Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção às informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para vocês e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da
UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade
Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901
Tel: (31) 3409-4592

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (Crianças de 7 a 12 anos)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da microrregião de Almenara, MG” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde em participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por meio de punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção venosa (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Através dos resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença através da previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas clínicas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores especificamente para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao segredo das informações.

A sua participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

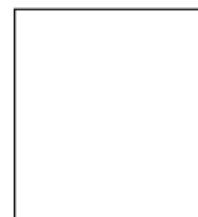
Seu responsável também assinará este termo, declarando que também entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa e autorizando sua participação.

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Evaldo Pinheiro Amaral
Pesquisador Responsável
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
(Crianças de 13 a 17 anos de idade – Cópia da criança)**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da microrregião de Almenara, MG” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde em participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por meio de punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção venosa (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Através dos resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença através da previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas clínicas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores especificamente para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao segredo das informações.

A sua participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do responsável: _____

Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Evaldo Pinheiro Amaral
Pesquisador Responsável
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
(Crianças de 13 a 17 anos de idade – Cópia responsável)**

_____ está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da microrregião de Almenara, MG” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso ele(a) concorde em participar do estudo e você autorize, será solicitado que responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a ele(a) e à doença.

Em seguida, ele(a) será submetido um exame da pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por meio de punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção venosa (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Através dos resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença através da previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas clínicas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores especificamente para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao segredo das informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento vocês poderão desistir de participar e retirar o consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo à relação de vocês com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para vocês e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá remuneração pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios da participação na pesquisa e que autoriza, como responsável, a participação de

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Evaldo Pinheiro Amaral
Pesquisador Responsável
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
 (Adulto)**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da microrregião de Almenara, MG” por morar em um município com casos registrados de hanseníase.

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria. Seus principais sinais e sintomas são lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem evoluir para incapacidades e deformidades físicas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa sadia, por meio das vias aéreas. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio freqüente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde em participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por meio de punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável, que visa evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos deste procedimento são mínimos e podem estar associados à punção venosa (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido).

Através dos resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença através da previsão do risco de adoecer e/ou desenvolver suas formas clínicas mais graves.

Os materiais e dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores especificamente para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao segredo das informações.

A sua participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Evaldo Pinheiro Amaral
 Pesquisador Responsável
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

Projeto Onda 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 ESCOLA DE ENFERMAGEM
 Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(07 a 12 anos)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida pelo contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso aceite participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por punção venosa no braço, uma gota de sangue no local da punção e raspado da pele da orelha por um pequeno corte, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

Os materiais e os dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao sigilo das informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

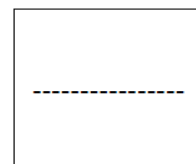
Seu responsável também assinará este termo, declarando que também entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, autorizando sua participação.

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
 (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade
 Administrativa II - Sala 2005 - Belo Horizonte - MG
 CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(13 a 17 anos)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso aceite participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por punção venosa no braço, uma gota de sangue no local da punção e raspado da pele da orelha por um pequeno corte, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

Os materiais e os dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao sigilo das informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

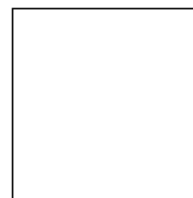
Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
(COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade
Administrativa II - Sala 2005 - Belo Horizonte - MG
CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(13 a 17 anos – cópia responsável)

_____ está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida pelo contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde com a participação do estudo, será aplicado um questionário por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a participante e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por punção venosa no braço, uma gota de sangue no local da punção e raspado da pele da orelha por um pequeno corte, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

Os materiais e os dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao sigilo das informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

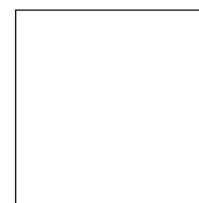
Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios da participação na pesquisa e que autoriza, como responsável, a participação de

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
(COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade
Administrativa II - Sala 2005 - Belo Horizonte - MG
CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida pelo contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso aceite participar do estudo, será solicitado que você responda a um questionário aplicado por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a você e à doença.

Em seguida, será realizado um exame da sua pele e dos nervos para identificar possíveis sinais ou sintomas sugestivos de hanseníase.

Por fim, serão coletados 05 mililitros de sangue, por punção venosa no braço, uma gota de sangue no local da punção e raspado da pele da orelha por um pequeno corte, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

Os materiais e os dados coletados serão de uso exclusivo da equipe de pesquisadores apenas para os objetivos da pesquisa. Uma das preocupações está na garantia de que o nome dos participantes não seja revelado e, para tanto, todo o material coletado será identificado por etiquetas contendo apenas siglas e números, estabelecendo proteção ao sigilo das informações.

A participação é voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar a autorização. A recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Este estudo não trará nenhum custo para você e todos os procedimentos serão realizados gratuitamente. Não haverá pagamento pela participação nesta pesquisa.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética da UFMG, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, concordando em participar.

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador da Pesquisa
Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
CEP: 30130-100 Tel: (31) 3409-9862

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
(COEP/UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - Unidade
Administrativa II - Sala 2005 - Belo Horizonte - MG
CEP: 31270-901 Tel: (31) 3409-4592

APÊNDICE B – Questionário aplicado aos contatos

Colar etiqueta com o número do domicílio do	Colar etiqueta com o número do caso índice	Colar etiqueta com o número do contato
FORMULÁRIO DE CONTATO DOMICILIAR		
IDENTIFICAÇÃO		
Data da entrevista ___/___/___	Entrevistador:	Município:
Unidade de saúde/PSF:		
Nome completo:		Apelido:
Endereço atual (logradouro, número e bairro):		
CEP:	Latitude:	Longitude:
Setor Censitário:	Fone: ()	Celular: ()
E-mail:		
Há quanto tempo reside neste endereço?		
Endereço anterior (rua, número e bairro):		
Município:		Estado:
Quanto tempo morou no endereço anterior?		? Não se aplica
Idade:	Data de nascimento: ___/___/___	Sexo: ? M ? F
Escolaridade:		Estado:
DADOS DO DOMICÍLIO		
Número de pessoas que residem neste endereço:		Número de cômodos do domicílio:
Número de dormitórios:	Número de pessoas que compartilham o dormitório com o caso índice:	
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS		
O (A) Sr.(a) já teve hanseníase? ? Não ? Sim Quando (ano): _____		
O (A) Sr.(a) tem/teve outra(s) doença(s)? ? Não		
? Sim. Especificar:		
? DM. Há quanto tempo? _____		
? HAS. Há quanto tempo? _____		
? Dislipidemia (colesterol e/ou triglicérides alto). Há quanto tempo? _____		
? Doenças reumatóides (artrite, osteoartrite, artrose, gota). Há quanto tempo? _____		
? Lúpus. Há quanto tempo? _____		
? HIV. Há quanto tempo? _____		
? Esquistossomose. Há quanto tempo? _____		
? Leishmaniose visceral. Há quanto tempo? _____		
? Ascariíase. Há quanto tempo? _____		
? Outras helmintoses. Há quanto tempo? _____		
? Outras. Especificar: _____ Há quanto tempo? _____		

A Sra. Está grávida? ? Não ? Sim ? Não se aplica Quanto tempo de gestação: _____ Ou com suspeita de gravidez? ? Não ? Sim		
Faz uso de algum medicamento regularmente? (Perguntar sobre medicamentos listados) ? Não ? Sim. Especificar: 1. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 2. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 3. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 4. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 5. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 6. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 7. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____ 8. _____ . Dose diária: _____ . Tempo de uso: _____		
AVALIAÇÃO DERMATONEUROLÓGICA		
Cicatriz vacinal de BCG: ? 0 ? 1 ? 2		Sinais sugestivos de hanseníase: ? Não ? Sim. Especificar:
Avaliação dermatológica: Manchas ? Não ? Sim Quantas: _____ Manchas com alteração de sensibilidade ? Não ? Sim Quantas: _____ Placas ? Não ? Sim Quantas: _____ Tubérculos ? Não ? Sim Quantos: _____ Nódulos ? Não ? Sim Quantos: _____ Infiltrações ? Não ? Sim Quantos: _____ Outras ? Não ? Sim Quantos: _____ Especificar: _____	Avaliação neurológica: Nervos espessados ? Não ? Sim. Especificar: ? Ulnar ? Radial ? Radial cutâneo ? Fibular ? Tibial posterior Força muscular reduzida ? Não ? Sim. Especificar: ? Pálpebras ? Abductor do quinto dedo ? Abductor do polegar ? Extensor do punho ? Extensor do halux ? Extensor longo dos dedos ? Tibial anterior ? Fibulares	Avaliação de sensibilidade: Sensibilidade alterada? ? Não ? Sim. Especificar: ? Olho esquerdo ? Olho direito ? Mão esquerda ? Mão direita ? Pé esquerdo ? Pé direito
Diagnóstico confirmado: ? Não ? Sim ? Não avaliado ? Não se aplica		
INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO CASO ÍNDICE		
Grau de parentesco: _____		
Situação de contato: ? Residia com o caso índice na data do diagnóstico e reside atualmente ? Residia com o caso índice na data do diagnóstico ? Residia com o caso índice antes da data do diagnóstico – até 5 anos antes		
Há quanto tempo reside com o caso índice? (meses ou anos completos): _____		
Característica de contato: ? Intradomiciliar ? Peridomiciliar		
Convivência: ? Dorme no mesmo terreno ? Dorme no mesmo domicílio ? Dorme no mesmo cômodo		

APÊNDICE C - Protocolo para coleta, transporte e armazenamento de sangue

Os procedimentos a serem executados para a coleta devem acompanhar a seguinte ordem:

1. GARROTEAMENTO: Os membros a serem puncionados deverão ser garroteados em região mais proximal ao corpo em relação ao ponto de punção. O garrote deverá ser retirado assim que a veia for puncionada e o sangue começar a fluir para o interior do tubo.
2. ASSEPSIA: A assepsia do local da punção deve ser feita com algodão embebido em etanol 70%. Devem ser realizadas duas etapas: na primeira, realizam-se três movimentos de limpeza no sentido oposto à inserção da agulha e, na segunda, três movimentos no mesmo sentido da inserção da agulha. A segunda etapa da limpeza não deve ser feita com a mesma região do algodão utilizada na primeira etapa.
3. PUNÇÃO: A punção poderá ser feita com a utilização de sistema de coleta a vácuo ou com seringas de êmbolo. Todo o material deve estar esterilizado. Deverão ser coletados 4ml de sangue em tubo plástico próprio contendo EDTA.
4. IDENTIFICAÇÃO DOS TUBOS: Após a coleta, imediatamente será afixada ao tubo uma etiqueta contendo um código que irá identificar o doador.
5. TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO: Os tubos deverão ser imediatamente armazenados em caixa própria contendo gelo químico para serem transportados e armazenados em *freezer* a temperatura de -20° C.

APÊNDICE D – Protocolo de coleta de sangue para teste ML FLOW

- 1) Higienizar as mãos e colocar o participante assentado confortavelmente;
- 2) Separar os materiais necessários (dispositivo do teste ML Flow, tubo capilar para micro-hematócrito, lanceta ou agulha 13x4,5, papel toalha, algodão seco e outro embebido em álcool 70%, embalagem para descarte de material pérfuro-cortante, saco de lixo branco, luvas descartáveis e fita adesiva);
- 3) Colocar luvas de procedimento e abrir a embalagem do teste;
- 4) Escolher o dedo onde será feita a punção e realizar a antissepsia com algodão embebido em álcool 70%;
- 5) Deixar secar o álcool;
- 6) Realizar punção na extremidade lateral da falange (polpa) com a lanceta ou agulha obtendo uma gota de sangue;
- 7) Coletar a gota de sangue, tocando a ponta do tubo capilar para micro-hematócrito no local da punção;
- 8) Depositar a gota de sangue coletada, tocando a ponta do tubo capilar para micro-hematócrito na janela do dispositivo para teste ML *Flow*;
- 9) Adicionar 5 gotas do líquido de tamponamento na janela do dispositivo para teste ML *Flow*;
- 10) Comprimir o local com algodão seco;
- 11) Após 5 minutos, observar coloração da linha de controle e de resultado do teste ML *Flow*. Abrir o dispositivo, secar a fita de teste com papel toalha e colar no local indicado do formulário com fita adesiva;
- 12) Descartar o restante do material utilizado em saco de lixo branco, identificado como material biológico;
- 13) Auxiliar o paciente a levantar-se, se necessário.

3.1 Precauções

- Usar SEMPRE os equipamentos de proteção individual durante a coleta.
- Checar se os dados impressos na etiqueta de identificação conferem com o participante e com a identificação do questionário.

APÊNDICE E – Protocolo de extração de DNA pelo método “Salting”

Material: sangue total - volume utilizado: 2 mL

1. Distribuir 10 mL de tampão TE em tubos cônicos de 15 mL.
2. Adicionar 2 mL de sangue total a cada tubo.
3. Centrifugar a 2500 rpm por 20 minutos.
4. Verter o sobrenadante.
5. Repetir este processo 2 ou 3 vezes descartando o sobrenadante e completando o volume para 10 mL com tampão TE.
6. Verter o sobrenadante.
7. Adicionar 600 µL de tampão de lise, 80 µL de SDS 10% e 9 µL de proteinase K (solução a 25 mg/mL) e homogeneizar no vórtex.
8. Incubar a 37°C durante a noite.
9. Adicionar 200 µL de solução de acetato de sódio saturada e homogeneizar no vórtex.
10. Centrifugar a 2500 rpm por 20 minutos.
11. Transferir o sobrenadante para outro tubo cônico de 15 mL.
12. Adicionar etanol absoluto (2 vezes o volume obtido) e misturar por inversão até que o DNA precipite.
13. Recolher o DNA precipitado e transferir para um tubo de 500 µL.
14. Adicionar 200 µL de etanol 70 %.
15. Centrifugar a 12000 rpm por 5 minutos.
16. Descartar o sobrenadante.
17. Deixar o tubo invertido por 30 minutos para evaporar o restante do etanol.
18. Ressuspender o DNA em 100 µL de TE (5mM Tris ; 0,1 mM EDTA)
19. Deixar dissolver em banho-maria a 56°C. Estocar a temperatura ambiente.

Tampão TE para lise de hemácias

Concentração desejada	Solução estoque	Volume para 1 L de solução
Tris-HCL 10 Mm	1 M	10 mL
EDTA 1 mM	0,5 M	2 MI
Água Mili-Q	-	q.s.p 1 L

APÊNDICE F – Bases de dados e estratégias de busca.

MEDLINE

(((((("Leprosy"[Mesh]) OR "Mycobacterium leprae"[Mesh])) OR ("Leprosy"[Title/Abstract] OR "Mycobacterium leprae"[Title/Abstract] OR Leprosies[Title/Abstract] OR "Hansen Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Hansen"[Title/Abstract] OR "Hansen's Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Hansen's"[Title/Abstract] OR "Hansens Disease"[Title/Abstract]))) AND (("Disease Transmission, Infectious"[Mesh]) OR ("Disease Transmission, Infectious"[Title/Abstract] OR "Pathogen Transmission"[Title/Abstract] OR "Transmission, Pathogen"[Title/Abstract] OR "Infectious Disease Transmission"[Title/Abstract] OR "Transmission, Infectious Disease"[Title/Abstract] OR "Transmission of Infectious Disease"[Title/Abstract] OR "Infection Transmission"[Title/Abstract] OR "Transmission, Infection"[Title/Abstract] OR "Communicable Disease Transmission"[Title/Abstract] OR "Disease Transmission, Communicable"[Title/Abstract] OR "Transmission, Communicable Disease"[Title/Abstract] OR "Autochthonous Transmission"[Title/Abstract] OR "Autochthonous Transmissions"[Title/Abstract] OR "Transmission, Autochthonous"[Title/Abstract] OR "Transmissions, Autochthonous"[Title/Abstract] OR "Infectious Disease Transmission, Horizontal"[Title/Abstract] OR "Pathogen Transmission, Horizontal"[Title/Abstract] OR "Horizontal Transmission of Infectious Disease"[Title/Abstract] OR "Horizontal Transmission of Infection"[Title/Abstract] OR "Infection Horizontal Transmission"[Title/Abstract] OR "Infection Transmission, Horizontal"[Title/Abstract] OR "Household contact"[Title/Abstract] OR "Patient contact"[Title/Abstract] OR "Household contacts"[Title/Abstract] OR "Patient contacts"[Title/Abstract] OR "Leprosy contact"[Title/Abstract] OR "Leprosy contacts"[Title/Abstract] OR "Household contact"[Title/Abstract] OR "Household contacts"[Title/Abstract] OR "Patient contacts"[Title/Abstract] OR "Close contacts"[Title/Abstract] OR "Social contact"[Title/Abstract] OR "Social contacts"[Title/Abstract] OR "Familial contact"[Title/Abstract] OR "Family contact"[Title/Abstract] OR "Residential contact"[Title/Abstract] OR "Neighbor contact"[Title/Abstract] OR "Intra-domiciliary contacts"[Title/Abstract] OR "Extra-domiciliary contacts"[Title/Abstract] OR "Dwelling contact"[Title/Abstract] OR "Contact subjects"[Title/Abstract] OR "Contact individuals"[Title/Abstract] OR "Neighbourhood contact"[Title/Abstract]))))

LILACS via BVS*

tw:(tw: leprosy OR lepra OR hanseníase OR "Doença de Hansen" OR "Disease, Hansen" OR "Disease, Hansen's" OR "Hansen Disease" OR "Hansen's Disease" OR "Hansens Disease Leprosies" OR "Mycobacterium leprae" OR "Mycobacterium leprae" OR "Mycobacterium leprae" OR "Bacilo da Hanseníase" OR "Bacilo de Hansen") AND (tw: "Disease Transmission, Infectious" OR "Transmisión de EnfermedadInfecciosa" OR "Transmissão de DoençaInfecciosa" OR contágio OR "Communicable Disease Transmission" OR "Disease Transmission, Communicable" OR "Contatodomiciliar" OR "Contatointradomiciliar" OR "Convívio familiar" OR "Contato social" OR "Contato de paciente" OR "Contatodomiciliar" OR "Contatos de casos" OR "Household contact" OR "Patient contact" OR "Household contacts" OR "Patient contacts" OR "Leprosy contact" OR "Leprosy contacts" OR "Household contact" OR "Household contacts" OR "Patient contacts" OR "Close contacts" OR "Social contact" OR "Social contacts" OR "Familial contact" OR "Family contact" OR "Residential contact") AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "HANSENIASE" OR "SES-SP" OR "WHOLIS" OR "BDENF" OR "IBECs" OR "campusvirtualsp_brasil"))

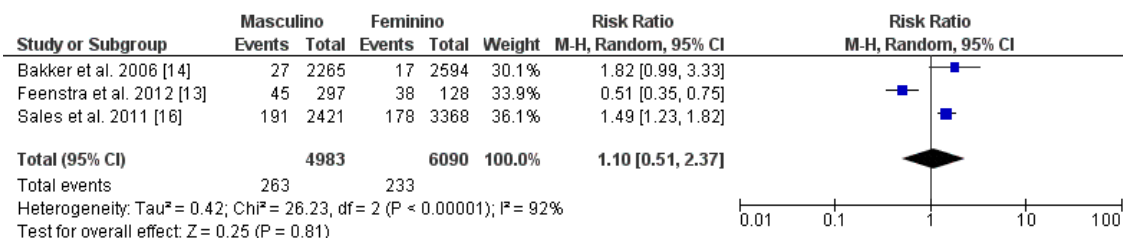
Cochrane Library / CINAHL / Scopus / Web of Science / Embase

("Leprosy" OR "Mycobacterium leprae" OR Leprosies OR "Hansen Disease" OR "Disease, Hansen" OR "Hansen's Disease" OR "Disease, Hansen's" OR "Hansens Disease") AND ("Disease Transmission, Infectious" OR "Transmission of Infectious Disease" OR "Household contact" OR "Patient contact" OR "Household contacts" OR "Patient contacts" OR "Leprosy contact" OR "Leprosy contacts" OR "Household contact" OR "Household contacts" OR "Patient contacts" OR "Close contacts" OR "Social contact" OR "Social contacts" OR "Familial contact" OR "Family contact" OR "Residential contact" OR "Neighbor contact" OR "Intra-domiciliary contacts" OR "Extra-domiciliary contacts" OR "Dwelling contact" OR "Contact subjects" OR "Contact individuals" OR "Neighbourhood contact")

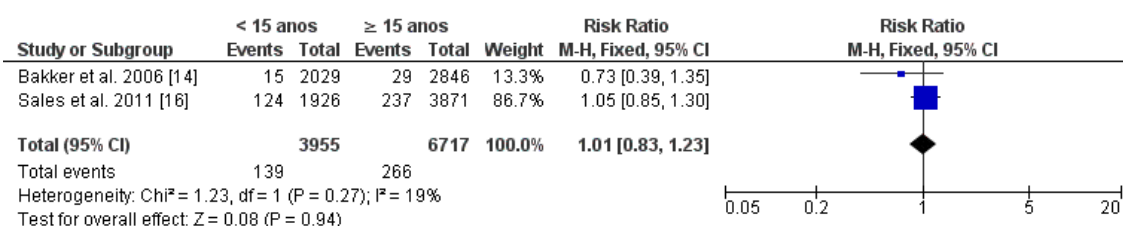
Nota: Os resultados do MEDLINE foram excluídos da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por terem sido analisados via PubMed.

APÊNDICE G – Metanálise dos determinantes da hanseníase em contatos.

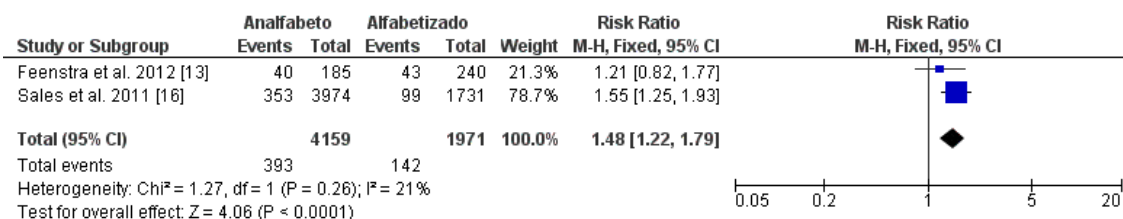
a)



b)



c)



d)

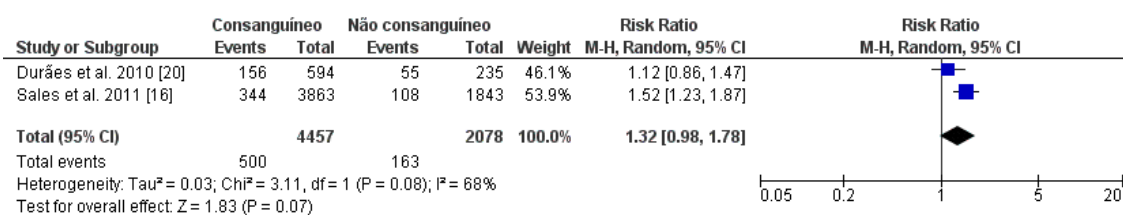
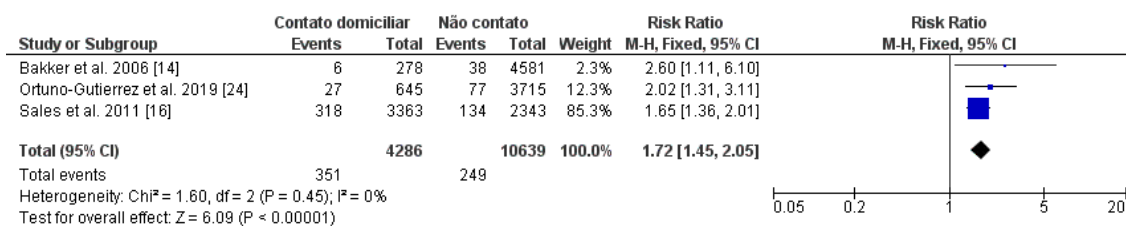


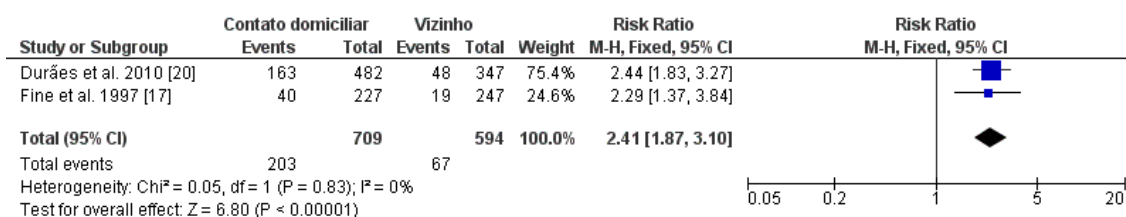
FIGURA 8. *Forest plot* da meta-análise dos determinantes sociais e susceptibilidade genética associados ao desenvolvimento de hanseníase em contatos. (A) Sexo. (B) Idade. (C) Escolaridade. (D) Parentesco com caso de hanseníase.

Fonte: NIITSUMA *et al.*, 2021.

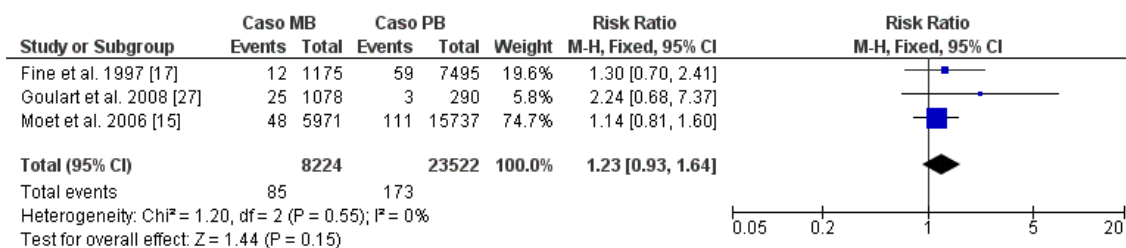
a)



b)



c)



d)

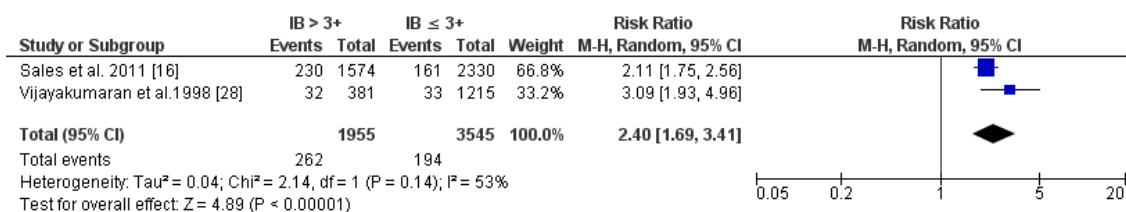
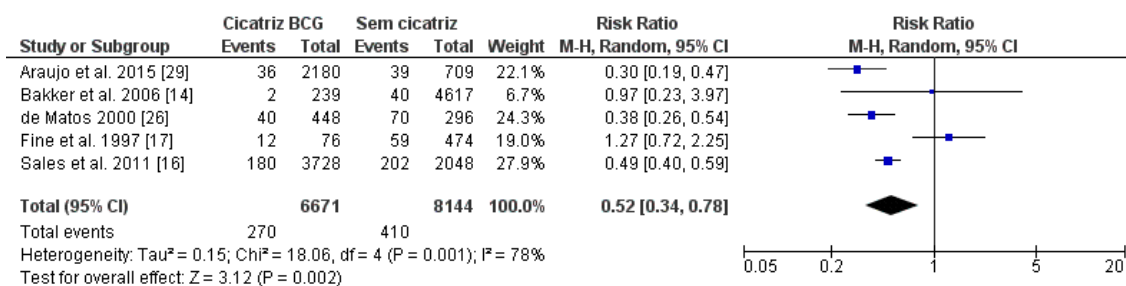


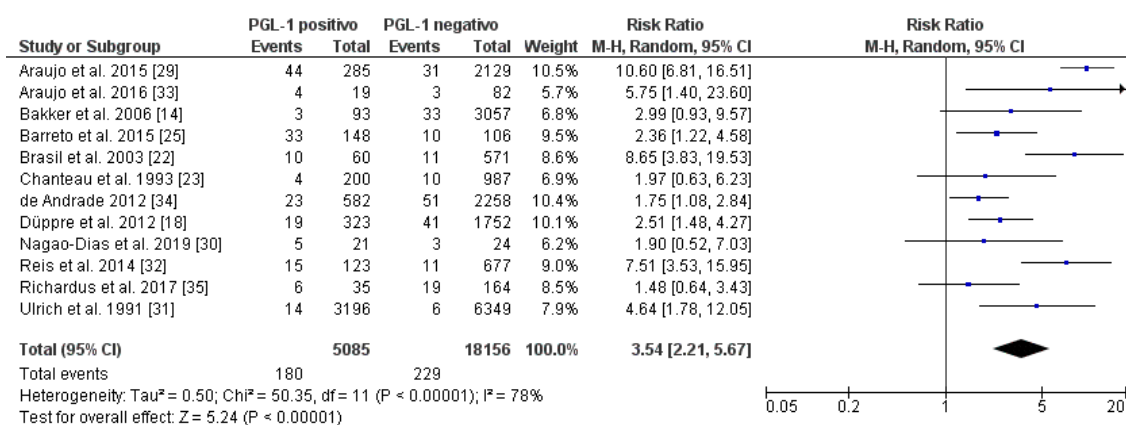
FIGURA 9. *Forest plot* da meta-análise das características da convivência com o caso de hanseníase e o risco de adoecimento em contatos. (A) Contato domiciliar comparado aos indivíduos sem contato. (B) Contato domiciliar comparado aos vizinhos. (C) Classificação operacional do caso. (D) IB do caso.

Fonte: NIITSUMA *et al.*, 2021.

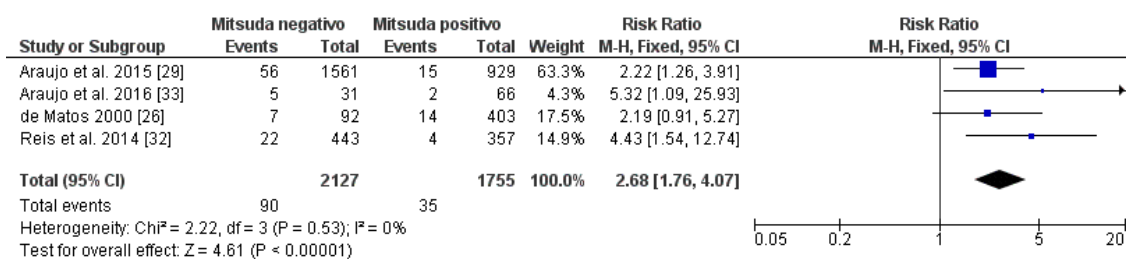
a)



b)



c)



d)

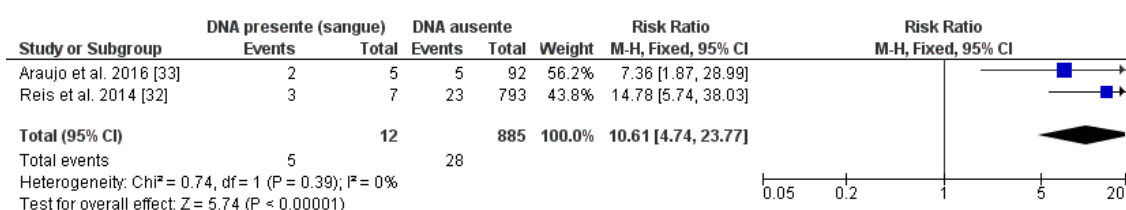
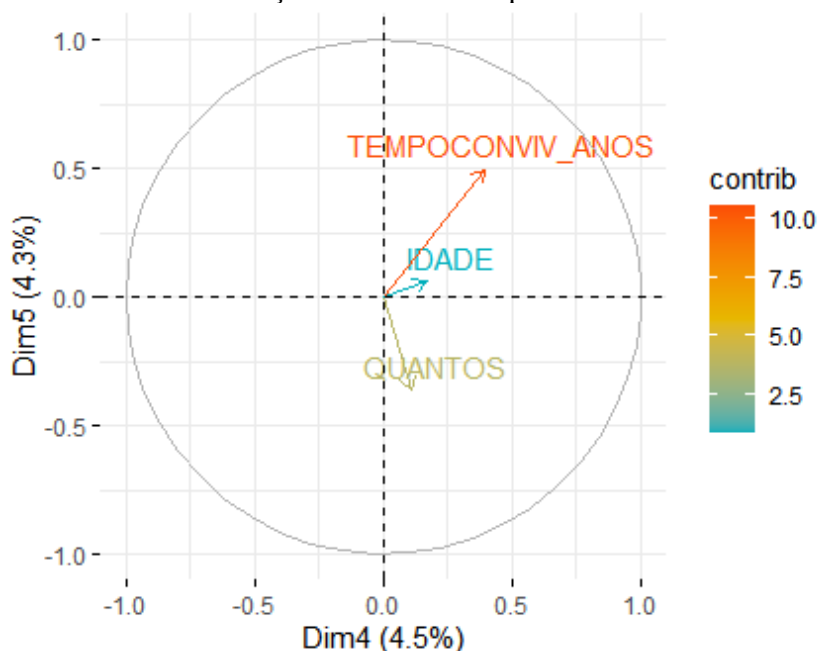


FIGURA 10. *Forest plot* da meta-análise das características da resposta imune e o risco de adoecimento em contatos. (A) Cicatriz vacinal de BCG. (B) Sorologia anti-PGL-1. (C) Reação ao teste Mitsuda. (D) DNA do *M. leprae* em sangue.

Fonte: NIITSUMA *et al.*, 2021.

APÊNDICE H – Material suplementar contendo os resultados da análise FAMD para os eixos 3 a 5.

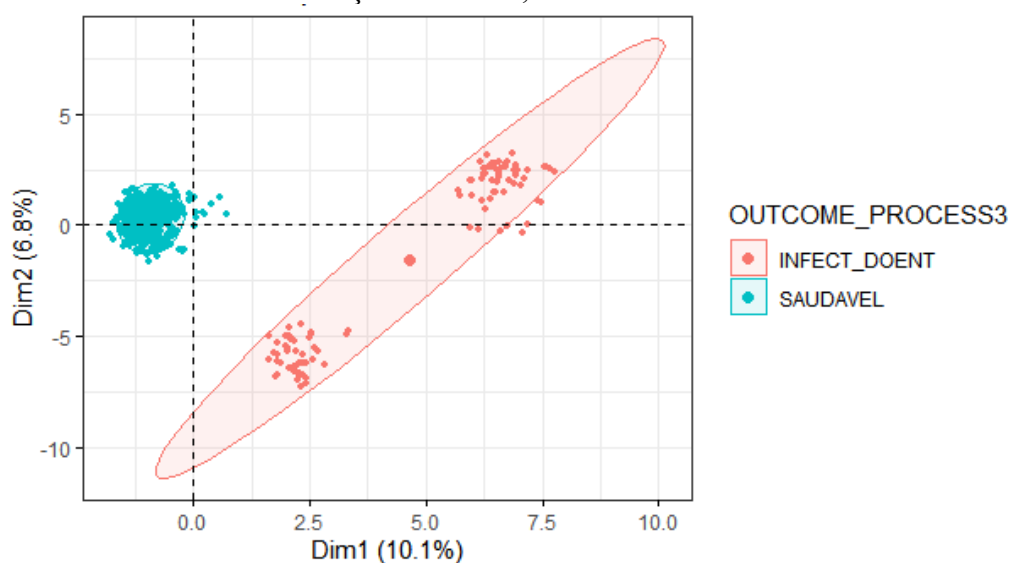
GRÁFICO 10 – Correlação das variáveis quantitativas nos eixos 4 e 5.



Legenda: contrib – contribuição; Dim – eixo principal; QUANTOS – nº de casos no domicílio/peridomicílio; TEMPOCONVIV_ANOS – tempo de convívio com o caso.

Nota: a variável tempo de convívio com o caso de hanseníase teve correlação positiva com ambos os eixos avaliados e a variável número de casos no ambiente de convívio teve correlação negativa com o eixo 4 e positiva com o eixo 5.

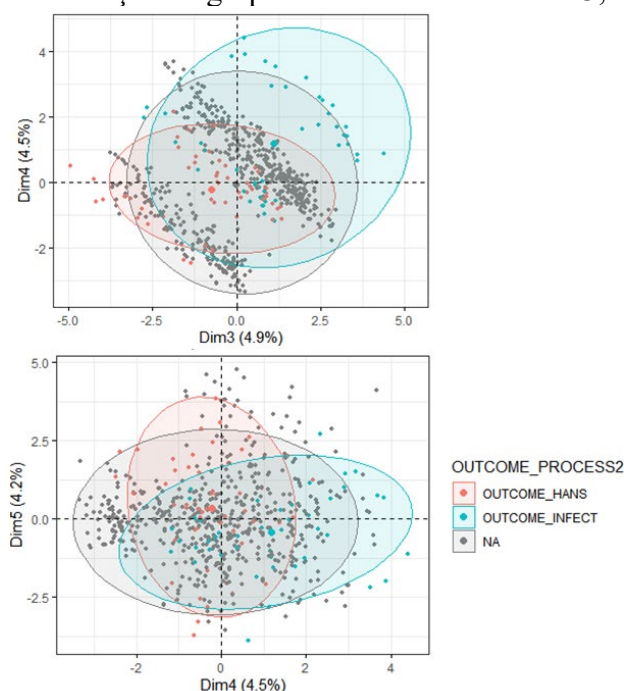
GRÁFICO 11 – Distribuição de sadios, infectados e doentes nos eixos 1 e 2.



Legenda: Dim – eixo principal; OUTCOME_PROCESS3 – Desfecho (sadio/ infectados e doentes).

Nota: a cor vermelha representa contatos infectados e doentes e a cor azul representa contatos sadios. Observa-se uma tendência crescente da contribuição nos eixos 1 e 2 e a progressão da infecção para o adoecimento.

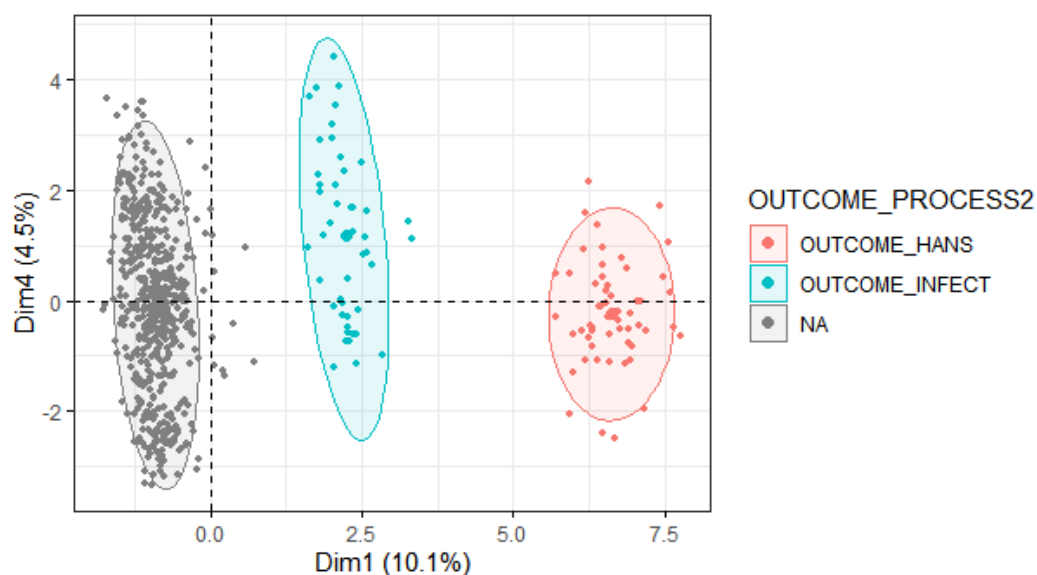
GRÁFICO 12 – Distribuição de grupos de contatos nos eixos 3, 4 e 5.



Legenda: Dim – eixo principal; OUTCOME_PROCESS2 – Desfecho (sadio/ infectado/ doente).

Nota: a cor vermelha representa contatos doentes; a cor azul representa contatos infectados e a cor cinza representa contatos sadios. Quando avaliados em conjunto os eixos 3 a 5, houve sobreposição das entradas de dados estratificadas pelo desfecho, mostrando que estes eixos não são capazes de discriminar grupos de contatos sadios, infectados ou doentes.

GRÁFICO 13 10– Distribuição de grupos de contatos sadios, infectados e doentes nos eixos 1 e 4.



Legenda: Dim – eixo principal; OUTCOME_PROCESS2 – Desfecho (sadio/ infectado/ doente).

Nota: a cor cinza representa contatos sadios; a cor azul representa contatos infectados e a cor vermelha os doentes. O eixo 4 teve baixo percentual de contribuição na variabilidade do conjunto de dados. Ainda assim, em conjunto com o eixo 1, foi capaz de discriminar grupos de contatos sadios, infectados e doentes.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação dos projetos de pesquisa pelo Comitê de Ética

Projetos da Onda 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0454.0.203.000-10

**Interessado(a): Prof. Francisco Carlos Félix Lana
Depto. de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 1º de dezembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Análise da influência de fatores genéticos na suscetibilidade à hanseníase em municípios da microrregião de Almenara, Minas Gerais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 158/09

Interessado(a): Prof. Francisco Carlos Félix Lana
Depto. Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 02 de dezembro de 2009, as alterações abaixo referentes ao projeto de pesquisa intitulado **"Transmissão e controle da hanseníase no município de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença"**

- Abrangência do estudo, além de Almenara, os municípios: Jacinto, Santa Maria do Salto, Santo Antonio do Jacinto, Felisburgo, Ponto dos Volantes, Monto Formoso e Jequitinhonha;
- Alteração do título do projeto para: **"Transmissão e controle da hanseníase na microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença"**;
- Modificações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Projeto Onda 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 01910312.5.0000.5149

Interessado(a): Prof. Francisco Carlos Félix Lana
Departamento Enfermagem Materno Infantil e
Saúde Pública
Escola de Enfermagem- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de abril de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae* " bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG