

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Edilamar Silva de Alecrin

**AVALIAÇÃO DOS FATORES E GRAUS DE RISCO ASSOCIADOS AO
ADOCIMENTO EM CONTATOS DE HANSENÍASE**

Belo Horizonte

2023

Edilamar Silva de Alecrin

**AVALIAÇÃO DOS FATORES E GRAUS DE RISCO ASSOCIADOS AO
ADOCIMENTO EM CONTATOS DE HANSENÍASE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Coorientadoras: Prof^a. Dra. Maria Auxiliadora P. Martins
Prof^a. Dra. Isabela Maria B. Goulart

Belo Horizonte

2023

Alecrin, Edilamar Silva de.
A366a Avaliação dos fatores e graus de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase [recursos eletrônicos]. / Edilamar Silva de Alecrin. -- Belo Horizonte: 2023.
168 f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Manoel Otávio da Costa Rocha.
Coorientador (a): Maria Auxiliadora Parreiras Martins; Isabela Maria Bernardes Goulart .
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hanseníase. 2. Busca de Comunicante. 3. Vigilância em Saúde Pública. 4. Fatores de Risco. 5. Valor Preditivo dos Testes. 6. Revisão Sistemática. 7. Dissertação Acadêmica. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Martins, Maria Auxiliadora Parreiras. III. Goulart, Isabela Maria Bernardes. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 335



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

FOLHA DE APROVAÇÃO
"AVALIAÇÃO DOS FATORES E GRAUS DE RISCO ASSOCIADOS AO ADOECIMENTO EM CONTATOS DE HANSENÍASE"

EDILAMAR SILVA DE ALECRIN

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 29 de agosto de 2023, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROFA. MARIA APARECIDA DE FARIA GROSSI

SES - MG

PROFA. ANA CLAUDIA LYON DE MOURA

FHEMIG

PROFA. ANA REGINA COELHO DE ANDRADE

HC - UFMG

PROF. FRANCISCO CARLOS FÉLIX LANA

UFMG

PROFA. ISABELA MARIA BERNARDES GOULART - Coorientadora

UFU

PROFA. MARIA AUXILIADORA PARREIRAS MARTINS - Coorientadora

UFMG

PROF. MANOEL OTAVIO DA COSTA ROCHA - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 29 de agosto de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Maria Bernardes Goulart, Usuária Externa**, em 29/08/2023, às 15:48, 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 **Maria Aparecida de Faria Grossi, Usuário Externo**, em 29/08/2023, às 17:49, 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 **Ana Regina Coelho de Andrade, Usuário Externo**, em 29/08/2023, às 18:00, 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 **Ana Cláudia Lyon de Moura, Usuário Externo**, em 01/09/2023, às 14:54, 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 **Manoel Otavio da Costa Rocha, Professor do Magistério Superior**, em 01/09/2023, às 14:55, 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 02/09/2023, às 07:46, 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 **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Professora do Magistério Superior**, em 04/09/2023, às 14:47, 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 **2568278** e o código CRC **C7AFF1FD**.

Aos pacientes acometidos pela hanseníase e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Esta é uma fase importante em minha vida. Muitas foram as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização desta pesquisa.

Agradeço a Deus, autor da vida, pelo seu amor, por me conceder saúde, força para vencer os desafios, e a graça de chegar até aqui.

À minha família, meu esposo, Rodrigues Eustáquio Cipriano Júnior, pelo amor, paciência, companheirismo e por sempre me apoiar.

Aos meus pais, Manoel Alves de Alecrin (in memorian) e Josefa Silva Santos de Alecrin; meus irmãos Marclínio Silva de Alecrin e Edilane Silva de Alecrin, agradeço pelas orações e por serem uma base sólida para minha vida.

Ao Professor Doutor Manoel Otávio da Costa Rocha, professor competente e experiente, o qual admiro. Acolheu-me na Pós-Graduação como sua orientanda e tem me “lapidado” como pesquisadora e incentivado a cada dia neste caminho do ensino e pesquisa. Gratidão por tudo.

À Professora Dra. Maria Auxiliadora Parreiras Martins, professora exemplar e cuidadosa, que realizou a coorientação com excelência, me deu todo suporte necessário e me ajudou muito nos momentos em que eu não conseguia ter os melhores aproveitamentos devido as intempéries da vida.

À Professora Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, professora que já admirava há anos pelos trabalhos publicados e pelo comprometimento com a causa da hanseníase, por nos acolher no Credesh/HC-UFU e por nos honrar com sua parceria.

À Professora Dra. Ilka Afonso Reis do Instituto de Ciências Exatas do Departamento de Estatística da UFMG pela valiosa colaboração e acompanhamento das análises estatísticas. Agradeço pelos conhecimentos compartilhados, por ajudar na condução metodológica deste trabalho, por estar sempre solícita e disponível.

À Professora Dra. Sandra Lyon, que incansavelmente trabalha pelos pacientes e por seus alunos, e que com seu exemplo, nos motiva a aprimorar conhecimentos em prol dos pacientes. Agradeço por me incentivar, assim como incentiva a tantos; agradeço por acreditar em mim desde o início e por ser inspiração para mim e para tantos.

À Dra. Ana Thereza Chaves, que me coorientou no mestrado e, no doutorado, me auxiliou e acompanhou em vários processos. Agradeço por todo apoio e por tantas contribuições pertinentes no decorrer do doutorado.

À Dra. Ana Laura Grossi de Oliveira, e à Dra. Nathália Sernizon Guimarães, excelentes pesquisadoras, por todo apoio na revisão sistemática e pelo companheirismo. À Dra. Bárbara Nardi e aos colegas da pós graduação, pelas trocas de experiências.

Agradeço ao Fernando Henrique Pereira pelo total apoio nas análises estatísticas e pelas horas e horas de atenção dispensadas a este projeto.

À Daniele Aparecida Santos Cipriano, Maria Helena Costa Vasconcelos e Rodrigues Júnior que, com toda disposição, aceitaram o desafio de viajar para Uberlândia para me ajudar na coleta de dados e à Edilane Silva de Alecrin, pelo auxílio na organização dos trabalhos.

Aos funcionários do Credesh/HC-UFU, por nos acolherem e pelo trabalho de excelência exercido há anos. Agradecimento à Enfermeira Dulcinea de Oliveira Bernardes de Sousa, que há mais de 20 anos atua no recrutamento, avaliação e acompanhamento dos contatos de hanseníase. Parabéns pelo comprometimento e pelo belo trabalho. Daniela Luiza Silva; Geisa Martins da Silva; Alexandra Rodrigues de Oliveira; Juliano Gonçalves de Araújo; Michelle Egle Torres Silva; Vailda Aparecida Medeiros; Cláudia Duarte Fagundes; Edilamar Aparecida; Olinda Bueno; Raffalela Araújo Pereira; Mirian Alves dos Santos; Lucivânia Santana; Carla Inês; Juliana Romão; Laysa de Oliveira; Dra. Maria Aparecida Gonçalves.

Aos professores e funcionários deste programa de Pós-Graduação por me auxiliarem no aprendizado e formação acadêmica, em especial, ao Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho, à Professora Mariângela Carneiro e à secretária Luciene Veira da Silva.

À diretoria do Hospital Eduardo de Menezes/Fhemig, por todo apoio para que este projeto pudesse ser concretizado: Dra. Virgínia Antunes de Andrade; Dra. Tatiani Ferregueti; Roberta Rabelo e Fabiana do Carmo.

À gerente do Ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, Luciana Paione de Carvalho, a quem tenho grande respeito e admiração pelos anos de comprometimento e gestão do ambulatório. Agradeço pelo incentivo, pelos conselhos, direcionamentos, e por toda a colaboração.

À equipe de enfermagem do Ambulatório: Eunice Maria dos Anjos, Mayara Aleixo Santos, Jacqueline Vidal, Maria Auxiliadora Gudes, Mariara Souza dos Santos, Renata Vieira de Souza, Edsel Moraes, Letícia Fernanda, Cássio Emanuel, Cíntia Conceição, Samara Afonso, Bruna Neves, Luciene Santoro, por todo apoio, por entenderem minhas ausências e por torcerem por mim.

Aos dermatologistas da Residência Médica de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes, Dra. Rozana Castorina da Silva, Dra. Ana Cláudia Lyon de Moura, Dra. Jane Ventury Leal, Dra. Fabianny Sanglard da Silva, Dr. Anderson Gomes Pereira Magnago, Dra. Bárbara

Proença Nardi Assis, Dra. Karla Mendes, Dra. Débora Dumont, Dra. Helena Lyon, Dr. Ricardo Fontes, minha gratidão.

Aos médicos, funcionários e residentes do Hospital Eduardo de Menezes que me apoiaram em tantos momentos. Agradecimento à Aliene Cristina Gomes, Soraya Diniz, Erika Orlandi do Amor Divino, Patrícia Mendes de Carvalho, Maria das Graças Costa Vasconcelo, Dirce Inês da Silva, Creuza Benta Andrade, Flávia Regina Sales, Vieira, Daniel Fajardo Mendes, Valdenice Chaves Teixeira, Elma, Elen, Kátia, Múcia Mendonça Lima.

À Evany Dulcinéia, pelo tempo que trabalhamos juntas no ambulatório, por me instigar a ter um olhar voltado para a pesquisa em serviço e Izabel Cristina Sad das Chagas, por me receber no ambulatório, me treinar, pela amizade, carinho, pelas pesquisas e publicações que fizemos juntas. Saudade de trabalhar com vocês.

Aos membros da Banca examinadora: Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana; Profa. Dra. Maria Aparecida de Faria Grossi; Profa. Dra. Ana Lyon; Dra. Ana Regina Coelho de Andrade e Dra. Maria Aparecida Alves Ferreira, agradeço imensamente por aceitarem o convite para contribuição nesse trabalho e em minha formação.

Ao órgão de financiamento, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Aos meus amigos e àqueles com os quais trabalhei e estudei ao longo dessa jornada, agradeço por fazerem parte da minha vida e pela torcida de perto ou de longe.

Enfim, a todos que colaboraram para a concretização deste trabalho, muito obrigada!

“Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Tereza de Calcutá (1910-1997)

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, que acomete os nervos periféricos e a pele, com grande potencial incapacitante. O exame de contatos é um pilar importante para o controle da doença. Diversos estudos identificaram fatores de risco para adoecimento em contatos de hanseníase. Fatores relacionados ao caso-índice, fatores sociais, fatores epidemiológicos, fatores imunológicos, dentre outros, têm sido descritos. **Objetivo geral:** Avaliar os fatores e graus de risco associados ao adoecimento de contatos de hanseníase. **Métodos:** Uma revisão sistemática foi realizada em conformidade com o Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções e as diretrizes PRISMA (Itens Preferenciais de Relato para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise). O protocolo do estudo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Foram levantados dados de uma coorte de 600 contatos de pessoas com hanseníase atendidas pelo Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária da Universidade Federal de Uberlândia (Credesh/HC-UFU) acompanhados entre 2002 e 2022. A base de dados foi dividida em duas partes, sendo 2/3 para construir o escore do risco de adoecimento e 1/3 para validar esse escore. Os fatores preditivos de adoecimento por hanseníase foram usados para criar um escore de risco de adoecimento em contatos de hanseníase a partir do modelo de regressão logística. A qualidade de predição foi avaliada a partir da construção da *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) e pelo cálculo da *Area under the Curve* (AUC). Foram calculadas as medidas de qualidade de diagnóstico sensibilidade e especificidade, os valores preditivos positivo e negativo, além da acurácia global dos modelos. **Resultados:** A revisão sistemática identificou como os fatores de risco associados ao desenvolvimento da hanseníase em contatos brasileiros: soropositividade para anticorpos anti-glicolípídios fenólicos (anti-PGL-I); teste de Mitsuda negativo; ausência de cicatriz de Bacillus Calmette-Guérin (BCG-ID); reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) positiva no sangue; ser criança ou idoso; raça parda/ negra; ser cônjuge; ser parente consanguíneo; apresentar baixo nível de escolaridade; possuir tempo de contato maior que cinco anos; ser contato domiciliar, bem como elementos relacionados ao caso índice (índice bacilos cópico; condições genéticas, relações familiares). Identificou-se ainda, alguns fatores combinados, principalmente sorologia anti- PGL-I IgM; teste de Mitsuda e cicatriz de BCG-ID. Dos quatro modelos construídos, o modelo 3 que contém as variáveis anti-PGL-I IgM positivo, ausência de cicatriz da vacina de BCG e idade ≥ 60 anos foi considerado o melhor para identificar maior risco de adoecimento, com especificidade 89,2%, valor preditivo positivo de 60% e acurácia de 78%. **Conclusão:** O modelo 3, foi considerado o melhor modelo para prever o adoecimento de contatos de hanseníase no Brasil. A elaboração de modelos de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase pode colaborar para um direcionamento no manejo dos contatos de hanseníase e sistematização de protocolos de avaliação de contatos. Para isso, sugere-se que mais estudos sejam realizados em outros grupos de contatos para melhor avaliação de sua aplicabilidade e seu impacto para o controle da doença, vigilância e gerenciamento de contatos.

Descritores: Hanseníase; Busca de comunicante; Vigilância em saúde pública; Fatores de risco; Revisão sistemática; Valor Preditivo dos Testes

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, which affects the peripheral nerves and skin, with great disabling potential. Several studies identify risk factors for the illness of leprosy contacts. Factors related to the index case, social factors, epidemiological factors, immunological factors, among others, have been described. **General objective:** To evaluate the factors and degrees of risk associated with the illness of leprosy contacts. **Methods:** The systematic review was performed in compliance with the Cochrane Manual for Systematic Reviews of Interventions and the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Data were collected from a cohort of 600 contacts of people with leprosy assisted by the National Reference Center for Leprosy and Sanitary Dermatology of the Federal University of Uberlândia (Credesh/HC-UFU) monitored between 2002 and 2022. The database was monitored in two parts, with 2/3 to build the risk of illness score and 1/3 to validate this score. Predictive factors of leprosy adoption were used to create a disease risk score in leprosy contacts from the logistic regression model. The prediction quality was evaluated based on the construction of the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) and the calculation of the Area under the Curve (AUC). Measures of diagnostic quality, sensitivity and specificity, positive and negative predictive values, in addition to the overall accuracy of the models were considered. **Results:** The systematic review identified the following risk factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: seropositivity for anti-phenolic glycolipid antibodies (anti-PGL-I); negative Mitsuda test; absence of Bacillus Calmette-Guérin scar (BCG-ID); positive quantitative polymerase chain reaction (qPCR) in blood; being a child or elderly person; brown/black race; be a spouse; be a blood relative; have a low level of education; have contact time greater than five years; be household contact, as well as elements related to the index case (bacilloscopic index; genetic conditions, family relationships). Some combined factors were also identified, mainly anti-PGL-I IgM serology; Mitsuda test and BCG-ID scar. Of the four models constructed, model 3, which contains the variables anti-PGL-I positive IgM, absence of BCG vaccine scar and age ≥ 60 years, was considered the best for identifying a higher risk of illness, with a specificity of 89.2%. positive predictive value of 60% and accuracy of 78%. **Conclusion:** Model 3 was considered the best model to predict the illness of leprosy contacts in Brazil. The development of models for predicting the risk of illness in leprosy contacts can help guide the management of leprosy contacts and systematize contact assessment protocols. To this end, it is suggested that further studies be carried out in other groups of contacts to better assess its applicability and impact on disease control, surveillance and contact management.

Keywords: Leprosy; Contact tracing; Public health surveillance; Risk factors; Systematic review; Predictive Value of Tests.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Estrutura esquemática do <i>M. leprae</i>	28
FIGURA 2 - Bacilo corado o após utilização do método de coloração de Ziehl-Neelsen	29
FIGURA 3 - <i>Mycobacterium lepromatosis</i>	29
FIGURA 4- Proporção de casos novos de hanseníase segundo modo de detecção Brasil, 2017 a 2021	35
FIGURA 5 - Proporção de contatos examinados entre os registrados dos casos novos de hanseníase diagnosticados nos anos das coortes e percentual de redução ou incremento segundo Unidade de Federação e Residência. Brasil, 2013 e 2021	36
FIGURA 6 - Etapas do planejamento da execução da pesquisa	48
FIGURE 1(Artigo 2) - PRISMA 2020 flow diagram summarising the systematic search and review process	68
QUADRO 1 (Artigo 3) -Variáveis selecionadas para a pesquisa	107
FIGURA 1 (Artigo 3) - Comparação entre Curvas ROC (conjunto de teste e de ajuste)	127

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Casos novos em 2021, por região da Organização Mundial da Saúde	34
TABELA 1 (Artigo 2) - Study characteristics of the included articles	70
TABELA 2 (Artigo 2) - Risk factors associated with illness in leprosy contacts	76
TABELA 3 (Artigo 2) - Protective factors against illness in leprosy contacts	83
TABELA 1 (Artigo 3) - Distribuição de frequências das características dos 600 contatos de hanseníase	115
TABELA 2 (Artigo 3) - Resultados das análises univariadas da associação entre as variáveis candidatas a preditoras e a ocorrência de adoecimento do contato de hanseníase (conjunto de teste, N =400)	116
TABELA 3 (Artigo 3) - Análise multivariada por meio do modelo de regressão logística avaliando os fatores associados ao adoecimento em 400 contatos de hanseníase (conjunto de teste)	119
TABELA 4 (Artigo 3) - Comparação entre os Modelos	121
TABELA 5 (Artigo 3) - Modelos para predição de adoecimento em contatos de hanseníase	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

anti-PGL-I	anticorpos anti-glicolípídios fenólicos
AORs	Odds ratio ajustado
Apud	expressão em latim para “citado por”, “conforme”, “segundo”
RR	Risco relativo ajustado
AUC	Área sobre a curva
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG- ID	Bacillus Calmette-Guérin (Bacilo de Calmette-Guérin)- intradérmica
BDENF	Base de dados de Enfermagem
BINACIS	Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)
CFZ	Clofazimina
CI	Caso índice
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Conep	Comissão Nacional de Ética em pesquisa
Credesh-HC/UFU	Centro de Referência Nacional em Hanseníase- Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Uberlândia
CUMED	Committee on Undergraduate Medical Education (Comissão de Graduação em Medicina)
D	Dimorfa
DD	Dimorfa-dimorfa
DDS	diamino-difenil-sulfona.

DT	Dimorfa-tuberculoide
DV	Dimorfa-virchowiana
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTN	Doença Tropical Negligenciada
Elisa	Enzyme-Linked immunosorbent Assay (teste de imunoabsorção enzimático)
EMBASE	Excerpta Medica Database
Et al.	et alia, expressão em latim para “e outros/as”
FADESP	Fundação Amparo e Desenvolvimento da Pesquisa
FAEPA- HCFMRP-USP	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FAPESPA	Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
G2	Grau 2 de incapacidade física
G2DS	Grade-2 disabilities
GIF	Grau de incapacidade física
HLA	Human Leucocyte Antigen (antígeno leucocitário humano)
HR	Hazard Ratio
I	Indeterminada
IB	Índice bacilosκόpico

Ibecs	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de confiança
ID	Intradérmico
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IDRI	Infectious Disease Research Institute (Instituto de Pesquisa de Doenças Infecciosas)
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL1	Interleucina 1
IL10	Interleucina 10
IL2	Interleucina 2
IL4	Interleucina 4
IL5	Interleucina 5
INF-g	Interferon gama
INF-y	Interferon gama
LAM	Lipoarabinomanano
LID-1	Leprosy IDRI Diagnostic 1
Lilacs	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LM	Lipomanano
LR	Likelihood ratio
<i>M. Leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. Lepromatosis</i>	<i>Mycobacterium lepromatosis</i>
Maltalep	Order of Malta-Grants-for-Leprosy-Research
MB	Multibacilar/ multibacilares
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

ML	Mililitro
ML Flow	Mycobacterium leprae Flow (teste ML Flow, teste do Fluxo Lateral)
MM	Milímetro
MS	Ministério da Saúde
NA	Não se aplica
NDO-LID	Natural disaccharide octyl- Diagnostic-1
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas)
NIH	National Institutes of Health
NLR	Netherlands Leprosy Relief (Suporte da hanseníase na Holanda)
Nm	Nanômetro
NOS	Newcastle-Ottawa Scale (Escala Newcastle-Ottawa)
OMS/ WHO	Organização Mundial da Saúde/ World Health Organization
OR	Odds Ratio
PB	Paucibacilar /paucibacilares
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PCR	Polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase)
PDIM	Phthiocerol dimycocerosate
PECO	População; Exposição; Comparador; Desfecho
PICO	População; Intervenção; Comparador; Desfecho
PGL-I	Phenolic glycolipid I (Glicolipídio fenólico-1)
PIB	Produto Interno Bruto
PIM	Manosídio fosfatidilinositol
PL	Fosfolipídio
PQT-U	Poliquimioterapia única

Prisma	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (Itens Preferenciais de Relato para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise)
Propesp/UFPA	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Pará
Prospero	International Prospective Register of Systematic Reviews
Qpcr	Quantitative polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase quantitativa)
RFM	Rifampicina
RLEP	<i>M. leprae</i> - specific repetitive element (elemento repetitivo específico do <i>M. leprae</i>)
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (Risco de viés em estudos não randomizados - de intervenções)
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
RR	Risco relativo
SES – SP	Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo
SESPA	Secretaria de Estado da Saúde do Pará
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Sus	Sistema Único de Saúde
T	Tuberculoide
TGFβ	Transforming growth factor beta (Fator de transformação do crescimento beta)
TH1	T helper 1
TH17	T helper 17
TH2	T helper 2
TNF- α	Tumor necrosis factor (Fator de necrose tumoral)
TT	Tuberculoide-tuberculoide

TMM	Trealose monomicolato
V	Virchowiana
UFPA	Universidade Federal do Pará
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VV	Virchowiana-virchowiana
WHOLIS	World Health Organization Library Information System (Sistema de Informação da Biblioteca da Organização Mundial da Saúde)
B	Beta
Mm	Mícron/micra

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1 Hanseníase	26
2.2 Agente etiológico	26
2.3 Classificação clínica e aspectos imunológicos	30
2.4 Diagnóstico e tratamento	31
2.5 Epidemiologia	33
2.6 Contatos de pacientes com diagnóstico de hanseníase	37
2.6.1 Definições	37
2.6.2 Vigilância de contatos de hanseníase	38
2.6.3 Fatores de risco para adoecimento em contatos de hanseníase	39
2.6.3.1 Sorologia Anti- PGL-1 positiva	39
2.6.3.2 Teste de Mitsuda negativo	41
2.6.3.3 Reação em cadeia de polimerase quantitativa positiva em amostras	41
2.6.3.4 Ausência de vacinação com BCG –ID	43
2.6.3.5 Fatores sociodemográficos e epidemiológicos	44
2.6.3.6 Tempo de contato, tipo de contato e dados do caso índice	45
3.OBJETIVOS	46
3.1 Objetivo geral	46
3.2 Objetivos específicos	46
4. MÉTODOS	46
4.1 População e etapas do estudo	46
4.2 Aspectos éticos	48
4.3 Cálculo amostral	48

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
5.1 Artigo 1	50
5.2 Artigo 2.....	64
5.3 Artigo 3.....	102
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS	141
7. CONCLUSÕES	145
REFERÊNCIAS	146
APÊNDICES	159
ANEXOS	161

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O projeto intitulado “**Avaliação dos fatores e graus de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase**” foi desenvolvido na linha de pesquisa Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias, e está inserido no grupo de pesquisa Hanseníase, que desenvolve diferentes trabalhos paralelos a este. Durante o mestrado, na orientação para estruturarmos a discussão, percebemos que havia estudos que identificaram vários fatores de risco de adoecimento em contatos, mas existia uma lacuna referente a este tema, e diante disto, fui impelida a buscar respostas sobre a possibilidade de definições de graus de risco de adoecimento entre os contatos de hanseníase. Essa foi uma das motivações a percorrer o caminho do doutorado. Outra motivação foi tentar buscar meios para colaborar no controle da doença, pois atuo com pacientes portadores de lesões e incapacidades decorrentes da hanseníase, reconheço o quão desafiador é cuidar dos pacientes com essas condições instaladas e a vigilância de contatos pode colaborar para o diagnóstico precoce, diminuindo a ocorrência de complicações.

A amostra incluída no estudo foi constituída por 600 contatos de casos novos de hanseníase em acompanhamento no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária (CREDESH/HC-UFU). O CREDESH/HC-UFU é um estabelecimento de saúde que presta atendimento a pacientes de hanseníase e seus contatos. Tem atuação em ensino e pesquisa na área de hanseníase. Possui equipe multidisciplinar que inclui médicos dermatologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais, dentre outros. Os dados epidemiológicos, clínicos e imunológicos foram coletados por meio do protocolo de atendimento a contatos de pessoas com hanseníase. Os protocolos são arquivados e utilizados a cada retorno dos contatos, conforme rotina estabelecida no (Credesh/HC-UFU). Foram selecionados os protocolos de contatos atendidos no período entre 2002 e 2022, e os dados contidos nos mesmos foram digitados em planilha Excel para estruturação do banco de dados.

Durante o desenvolvimento do estudo, realizei a coleta de dados secundários a partir dos protocolos de atendimento a contatos de hanseníase de 2002 a 2022, digitei em planilhas e estruturei o banco de dados, participei das análises estatísticas, participei também, da discussão dos resultados com os professores e colaboradores, além da elaboração e submissão dos artigos resultantes do projeto de doutorado.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), também chamado Bacilo de Hansen, que acomete a pele e nervos periféricos, com grande potencial incapacitante. Sua principal via de transmissão é a via aérea superior. A resposta imunológica do hospedeiro à infecção irá determinar o tipo de manifestações clínicas, dependendo do tipo de ativação linfocitária que leva a um espectro imunológico, clínico e histológico característico (SEHGAL; JAIN; SRIVASTAVA, 1989; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; MARGARIDO; RIVITTI, 2005).

O *M. leprae* apresenta tempo de multiplicação de 11 a 16 dias, considerado lento, que justifica o tempo de incubação prolongado e a cronicidade da doença. Ele é envolvido por uma espessa parede lipídica de 20 nanômetros (nm) de espessura, composta também pelo glicolípido fenólico I (PGL-I), que é específico deste patógeno (MUNGROO; KHAN; SIDDIQUI, 2020). O *Mycobacterium lepromatosis* também tem sido reconhecido como agente etiológico da hanseníase, contudo, a real proporção desta micobactéria no Brasil ainda precisa ser mais estudada (DEPS; COLLIM, 2021).

Considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais: lesão (ões) e/ou área (s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele. Estes pacientes eram tratados com poliquimioterapia (PQT), e a partir de 2021 com a poliquimioterapia única (PQT-U) (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2021a; BRASIL, 2022 a; CRUZ, *et al.*, 2018).

Índia e Brasil são os países com maior número de casos, e juntos correspondem a aproximadamente 80% dos casos novos. O diagnóstico tardio de hanseníase é uma preocupação mundial (WHO, 2020; 2022 b).

Para o controle da hanseníase, algumas ações estratégicas devem ser implementadas, tais como educação em saúde, investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos, tratamento até a cura, prevenção e tratamento de incapacidades, vigilância epidemiológica, exame de contatos, orientações e aplicação da vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin). O exame de contatos de pacientes portadores de hanseníase é um pilar importante para o controle da doença (WHO, 2018; BRASIL, 2016 a).

O contato domiciliar é definido como toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase. O contato social é definido como qualquer pessoa que

conviva ou tenha convivido em relações familiares ou não, de forma próxima, íntima e prolongada. Dentre os contatos sociais, devem ser investigados principalmente aqueles que tiveram contato muito próximo e prolongado com o paciente não tratado, dando-se maior atenção aos contatos familiares do paciente. Os contatos domiciliares e sociais devem ser investigados após diagnóstico do caso índice (CI) (FEENSTRA *et al.*, 2013; MOET *et al.*, 2004; BRASIL, 2016).

O controle dos contatos é uma das formas de identificar casos novos e de fornecer informações adequadas sobre a doença, contribuindo, assim, para diminuição do número de deformidades e incapacidades (WHO, 2022 a) e o acompanhamento da população de alto risco é necessário para se conseguir uma efetiva eliminação da hanseníase (CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005). A avaliação de contatos é uma estratégia importante para os manejos clínico e epidemiológico da doença. Contudo, ainda existem vários fatores que dificultam a intensificação dessa ação, dentre os quais podem-se destacar: a centralização dos atendimentos; a distância entre unidades de saúde e residência dos doentes e familiares; a falta de organização dessa atividade pelos profissionais da rede básica e especializada, onde não há garantia do atendimento dos contatos no dia de comparecimento ao serviço de saúde; a defasagem no envio de dados de acompanhamento de casos e investigação epidemiológica, segundo fluxos estabelecidos pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (BRASIL, 2013; BOIGNY, *et al.*, 2020).

Contatos de hanseníase apresentam risco aumentado de desenvolver a doença, quando comparados com a população geral (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; DOUGLAS *et al.*, 2004; OSKAM; SLIM; LOCKWOOD; SUNEETHA, 2005; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011, RICHARDUS; OSKAM, 2015). Diversos estudos identificaram fatores de risco para adoecimento de contatos de hanseníase. Fatores relacionados ao caso-índice, fatores sociais, nutricionais e imunológicos, dentre outros, têm sido descritos na literatura. Dentre os fatores relacionados ao caso-índice, se destacam: ser multibacilar, ter alto índice baciloscópico, presença de grau 2 de incapacidade no diagnóstico (CARVALHO *et al.*, 2015). Dentre os fatores imunológicos, ML Flow positivo (BRASIL *et al.*, 2003; DOUGLAS *et al.*, 2004; CARDONA-CASTRO, 2005; CARDONA-CASTRO; BELTRÁN-ALZATE; MANRIQUE HERNÁNDEZ, 2008; GOULART *et al.*, 2008, DÜPPRE *et al.*, 2012; ANDRADE 2012; ARAUJO *et al.*, 2015), ausência de cicatriz de BCG (FINE *et al.*, 1986; BERTOLLI *et al.*, 1997; BRITTON; LOCKWOOD, 2004; MEIMA *et al.*, 2004; ZODPEY, AMBADEKAR, THARKUR, 2005; BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006; SETIA *et al.*, 2006; ZODPEY, 2007; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010; RICHARDUS; OSKAM,

2015) e o Teste de Mitsuda negativo em contatos. (CONVIT, *et al.*,1972; DE MATOS *et al.*, 1999; CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005; GOULART *et al.*, 2008; SARNO *et al.*, 2012)

Dentre os fatores familiares e sociais, foram descritos: consanguinidade com o caso índice, (WHITE, STONE, HOWLAND, 1978; DEPS *et al.*, 2006; SALES *et al.*, 2011) proximidade com o caso-índice, (SALES, *et al.*, 2011) vulnerabilidade social, (LAPA *et al.*, 2001; KERR-PONTES *et al.*, 2004; IMBIRIBA *et al.*, 2009; SALES *et al.*, 2011; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015) deficiência nutricional, (SILVA; MIYAZAKI, 2012; PASSOS VÁZQUEZ *et al.*,2014) sexo e idade (FINE *et al.*, 1997; SARNO *et al.*, 2012).

É importante identificar os fatores de risco para adoecimento de contatos, mas pode-se ir além, por meio de estratificação dos graus de risco e sistematização dos achados. Isto pode ser útil para compreensão da ocorrência da doença entre os contatos de hanseníase e para fornecer subsídios para a tomada de decisões no acompanhamento deste grupo.

A aplicação da saúde baseada em evidências permite explorar e delimitar os graus de risco nesta população, pois diante de várias evidências é preciso identificar o que pode ser adotado no contexto da vigilância de contatos. A saúde baseada em evidências é definida como um uso consciente, explícito e criterioso da melhor evidência na literatura (BARINI, 2001).

Alguns autores apontaram a necessidade de estratificar o risco de adoecimento entre os contatos, pois diferentes níveis de contato e seus riscos relativos à hanseníase precisam ser esclarecidos. Em situações endêmicas altas, o círculo de contatos que deve ser pesquisado pode precisar ser mais amplo do que atualmente praticado. Apontaram ainda que, mais pesquisas, de preferência prospectivas e com definições precisas de níveis de contato, são necessárias para o entendimento do papel do contato na hanseníase (RICHARDUS *et al.*, 2005).

Diante do exposto, observa-se uma lacuna no conhecimento quanto à disponibilidade de instrumentos que permitam avaliar e estratificar o risco de adoecimento entre os contatos de hanseníase. Neste contexto, formulou-se a pergunta norteadora do estudo ora proposto: é possível definir graus de risco para o adoecimento entre os contatos de pacientes acometidos pela hanseníase? E o objetivo foi avaliar os fatores e graus de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo está estruturado da seguinte forma: explanação geral sobre a hanseníase, vigilância de contatos de hanseníase e fatores associados ao adoecimento em contatos.

2.1 Hanseníase

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, que acomete os nervos periféricos e a pele, podendo causar incapacidades e deformidades. Tem como principal agente etiológico o *M. leprae* ou Bacilo de Hansen. A hanseníase também é uma doença negligenciada, endêmica em países de baixa renda (PLOEMACHER *et al.*, 2020; WHO, 2021).

A transmissão do *M. leprae* ocorre de pessoa a pessoa, principalmente pelas vias aéreas superiores, por meio de aerossóis e secreções nasais (ARAÚJO *et al.*, 2016; BRASIL, 2009). Como em outras doenças infecciosas, a conversão de infecção em doença depende de interações entre fatores individuais do hospedeiro, ambientais e do próprio agente etiológico (BRASIL, 2009). Existem relatos da infecção em animais, como tatus, macacos mangabei e chimpanzés, mas sem evidências sobre a transmissão de animais para humanos (DEPS, *et al.*, 2002; OPROMOLLA, 2000), apesar de existirem relatos sobre a possível transmissão de *M. leprae* por tatus-galinha (DEPS *et al.*, 2008; Kerr *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2015; TRUMAN *et al.*, 2011).

Clinicamente, a doença apresenta-se como lesões ou áreas da pele com alteração de sensibilidade térmica, dolorosa ou tátil e/ou espessamento de nervos periféricos, associado a alterações sensitivas, motoras e/ou autonômicas nos indivíduos acometidos (BRASIL, 2016 a).

2.2 Agente etiológico

O *M. leprae* pertence à ordem *Actinomycetales* e família *Mycobacteriaceae* e foi descrito pela primeira vez em 1874, por Gerhard Henrik Armauer Hansen, na Noruega, e por isso também é conhecido como Bacilo de Hansen. Foi a primeira bactéria relacionada a uma doença humana (REES; YOUNG, 1985; HANSEN, 1874 *apud* MONOT *et al.*, 2005; SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

O *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório, e exibe tropismo para células cutâneas, nervos periféricos e macrófagos. Apresenta tempo de multiplicação lento, em média

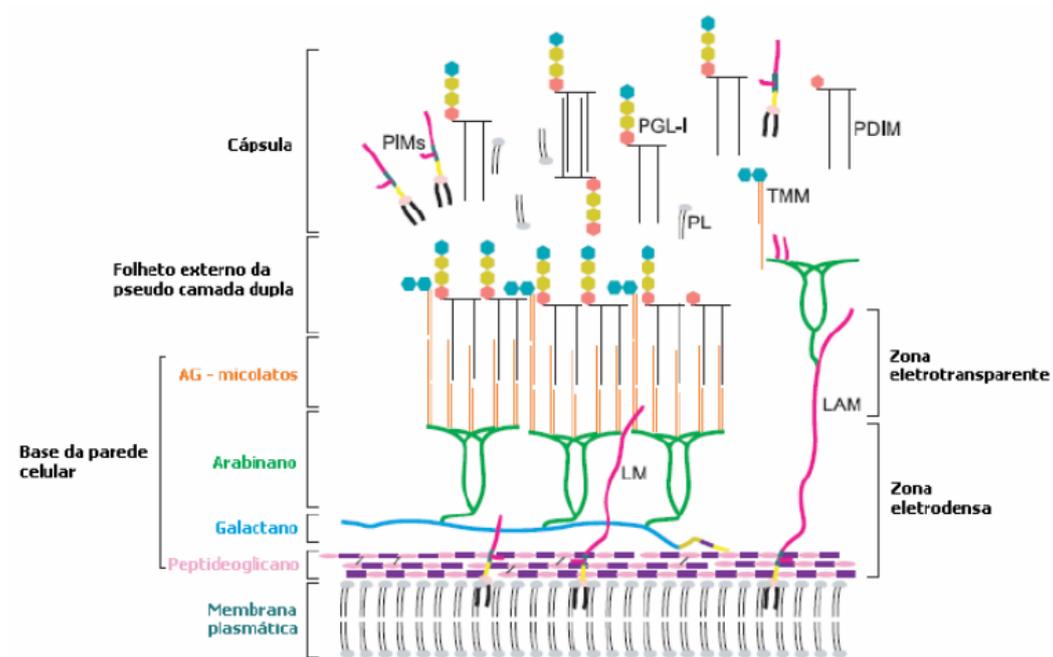
de 11 a 16 dias. Ele pode permanecer viável no ambiente por até nove dias e apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade, ou seja, alta capacidade de causar infecção e baixo índice de adoecimento entre os infectados (OPROMOLLA, 2000; REES; YOUNG, 1985; SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

Em relação à morfologia, observa-se um bacilo reto ou encurvado, com extremidades arredondadas, medindo de um a oito microm (µm) de comprimento e 0,3 µm de largura. Pode ser identificado isolado ou podem ser formados agrupamentos de feixes paralelos, constituindo aglomerados ou globias (BRENNAN; BARROW, 1980; SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

Ao ser analisado por meio de microscopia eletrônica, o bacilo apresenta duas camadas e, abaixo delas, uma membrana plasmática. Apresenta uma parede celular com cerca de 20 nanômetros (nm) de espessura e uma camada externa, denominada cápsula, caracterizada pela presença de grande quantidade de lipídios. Os dois lipídios capsulares mais importantes são o ftiocerol dimicocerosato (PDIM), e o glicolípido fenólico I (PGL-I). O PGL-I contém um grupo fenólico glicosilado com um trissacarídeo característico e aparentemente único para o *M. leprae*. A porção terminal 3,6-di-O-metil glucose do PGL-I é específica para o *M. leprae*, constituindo-se na chave para a alta especificidade da resposta humoral à infecção. O PGL-I também pode reagir com compostos de radicais livres, o que sugere, para alguns autores, que este lipídeo capsular possa proteger o bacilo dos efeitos tóxicos de enzimas lisossomais e metabólitos oxidativos produzidos pelos macrófagos durante a infecção (BRENNAN; BARROW, 1980; HUNTER; FUJIWARA; BRENNAN, 1982; REES; YOUNG 1985).

O método de coloração de Ziehl-Neelsen é utilizado para identificar este tipo de bacilo. Quando tratadas pelo corante fucsina fenicada, os bacilos coram-se de vermelho e persistem ao descoloramento subsequente feito com uma solução de álcool-ácido forte (diferenciador). O bacilo é Gram-positivo e, quando submetido a esta técnica, é fortemente álcool-ácido resistente, o que o define como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). As outras bactérias, que não possuem suas paredes celulares ricas em lipídeos, perdem sua coloração após a adição da solução de álcool-ácido. O bacilo tem preferência por temperaturas menores que 37° C e não cresce em meios de cultura artificiais (COSTA *et al.*, 1988; REES; YOUNG 1985; LYON; GROSSI, 2013).

Figura 1- Estrutura esquemática do *M. leprae*

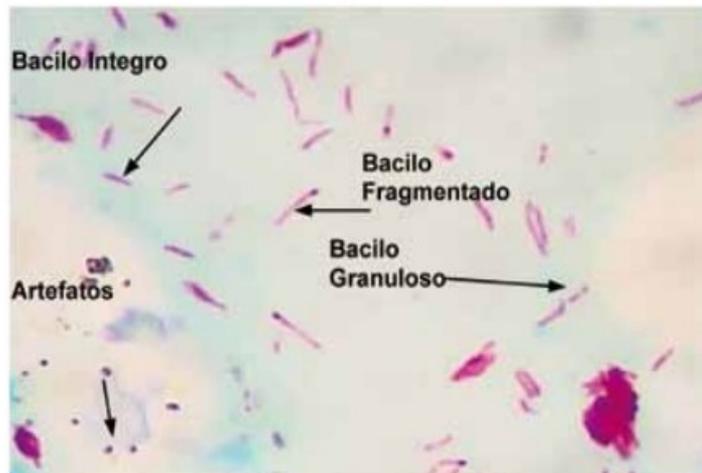


Legenda: PIM=manosídeo fosfatidilinositol; PGL-1=Glicolípido fenólico-1 PDIM=ftiocerol dimicocerosato; PL =fosfolípido; TMM = trealose monomicolato; LM =lipomanano; LAM = lipoarabinomanano.

Fonte: VISSA; BRENNAN, 2001, p. 3. (Modificado para fins didáticos).

Conforme a Figura 1, a cápsula que rodeia a bactéria é composta em grande parte de PGL-I e outras moléculas, tais como PDIMs, PIMs, TMM e fosfolípidos. Três cadeias ramificadas de arabinano são ligadas ao galactano. A camada de peptidoglicano-arabinogalactano constitui a zona elétron-densa. A fim de formar o folheto interno de uma pseudobicamada lipídica que constitui a camada elétron-transparente, ácidos micólicos estão ligados aos terminais das cadeias arabinano.

Figura 2- Bacilo corado o após utilização do método de coloração de Ziehl-Neelsen

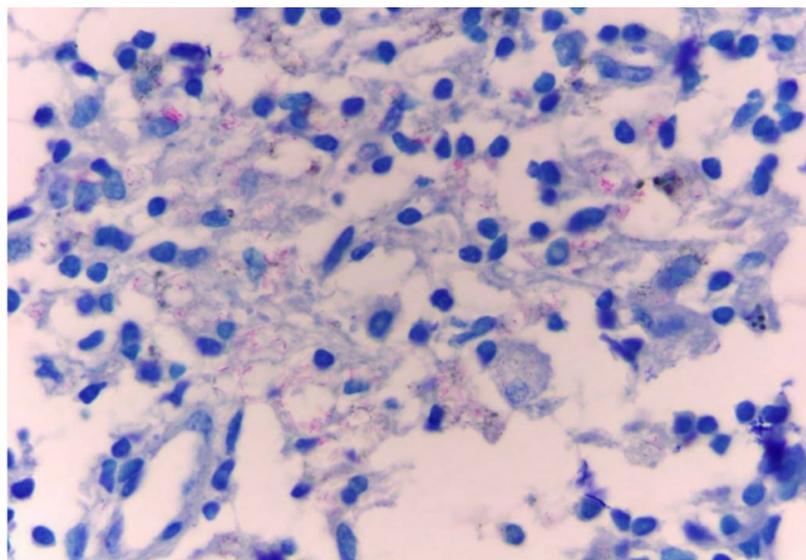


Legenda: Aspecto morfológico do *M. leprae* em suas variadas formas. (Ziehl-Neelsen 100x).

Fonte: BRASIL, 2010 p.24.

Existem estudos que relatam uma pequena quantidade de casos de hanseníase causados pelo *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*) que tem sido identificado como segundo agente etiológico da hanseníase (HAN *et al.*, 2008; 2014; SINGH *et al.*, 2015; DEPS *et al.*, 2021).

Figura 3- *Mycobacterium lepromatosis*



Legenda: Bacilo *Mycobacterium lepromatosis* em estrutura linfonodal.

Fonte: Han; Jessurun, 2013.

2.3 Classificação clínica e aspectos imunológicos

A hanseníase pode ser classificada operacionalmente conforme a definição da Organização Mundial de Saúde, conforme a classificação de Madri ou ainda a de Ridley e Jopling (INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 1953; RIDLEY; JOPLING, 1966; WHO, 1982; WHO, 2012; WHO, 2018; WHO, 2022 a).

De acordo com a classificação operacional, a hanseníase pode ser paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB). Os pacientes classificados como PB são aqueles que apresentam até cinco lesões de pele e os multibacilares são os casos com mais de cinco lesões de pele. Os pacientes que apresentam baciloscopia positiva são considerados MB, mas o resultado negativo não exclui o diagnóstico clínico da hanseníase e também não classifica obrigatoriamente o caso como PB (BRASIL, 2022). A classificação de Madri foi determinada a partir do Congresso Internacional de Hanseníase, em Madri, 1953. As formas clínicas adotadas são divididas em hanseníase indeterminada (I), hanseníase tuberculoide (T), hanseníase dimorfa (D) e hanseníase virchowiana (V). Nessa classificação, consideram-se duas formas polares estáveis (tuberculoide e virchowiana) e duas imunologicamente instáveis, denominadas dimorfa e indeterminada. A forma indeterminada é a primeira manifestação clínica, e pode evoluir para cura espontânea, ou para outra forma clínica, em meses ou anos. Essa classificação é a utilizada na ficha de notificação do Brasil (BRASIL, 2016; INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 1953).

A classificação de Ridley & Jopling, é baseada em critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. Nessa classificação, as formas tuberculoide-tuberculoide (TT) e virchowiana-virchowiana (VV) são consideradas polares e a forma dimorfa (D) é subdividida em dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-virchowiana (DV) -conforme maior proximidade a um dos polos- e dimorfa-dimorfa (DD) (RIDLEY; JOPLING, 1966; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

A hanseníase neural pura (ou neurítica primária) compromete os nervos periféricos, com espessamento neural, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas no território do nervo. Não apresenta lesões cutâneas e corresponde a aproximadamente 10% dos casos de hanseníase (BRASIL, 2022; SANTOS *et al.*, 2017).

De acordo com aspectos imunológicos, a hanseníase tuberculoide é mediada pela resposta celular apresentada pelos linfócitos T auxiliares (Th1 e Th17). Ocorre aumento de interleucina 1 (IL1), interleucina 2 (IL2), interferon gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral (TNF- α), que são citocinas que estimulam reações inflamatórias. Existe uma resposta celular eficiente e tendência à cura espontânea (FOSS, 1997; STEFANI; MACHADO, 2015;

YAMAMURA *et al.*, 1991; FROES; TRINDADE; SOUTO,2022). A hanseníase virchowiana é mediada pela resposta humoral, e ocorre maior produção de IL4, IL5, IL10 e TGF- β , que são citocinas supressoras de padrão Th2 e T reguladoras (Treg). Ocorre deficiência da resposta imune celular, uma multiplicação bacilar intensa e disseminação da infecção (FOSS, 1997; SIELING *et al.*,1993; STEFANI; MACHADO, 2015; YAMAMURA *et al.*, 1991; FROES; TRINDADE; SOUTO, 2022). A hanseníase dimorfa pode ter características das formas tuberculoide, virchowiana ou, ainda, continuar dimorfa, o que dependerá da expressão da resposta imune celular do hospedeiro ao bacilo (RIDLEY, JOPPLING, 1966; FOSS, 1997).

2.4 Diagnóstico e tratamento

Conforme o Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2022), um caso de hanseníase é definido pela presença de pelo menos um ou mais dos seguintes critérios, conhecidos como sinais cardinais da hanseníase:

- 1) Lesão(ões) e/ou áreas(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil;
- 2) Espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas;
- 3) Presença do *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele.

O diagnóstico de hanseníase é predominantemente clínico, realizado por meio da avaliação neurológica simplificada e inspeção da pele. Contudo, existem exames que podem ser utilizados para propedêutica, disponíveis na rede de atenção à saúde como baciloscopia direta para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), exame histopatológico, ultrassonografia de nervos periféricos, eletroneuromiograma, teste de biologia molecular para detecção de *M. leprae* em biópsia de pele, mucosa ou nervo, teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM contra o *M. leprae*. O teste de histamina, o de pilocarpina e o teste de Mitsuda, bem como o teste de sensibilidade térmica, também são descritos como exames auxiliares para o diagnóstico (LYON; GROSSI, 2013).

A baciloscopia é o exame mais utilizado para auxiliar no diagnóstico de hanseníase e permite avaliar os índices baciloscópico e morfológico (percentual de bacilos íntegros em relação ao total dos bacilos examinados). Ela contribui no diagnóstico e na classificação dos pacientes. A amostra é obtida por meio de raspado dérmico de lesão, dos lóbulos das orelhas e cotovelos e a coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen (COSTA *et al.*, 1988; ZIEHL,

1882 *apud* SOMOSKÖVI *et al.*, 2001; NEELSEN, 1883 *apud* SOMOSKÖVI *et al.*, 2001). O resultado é disponibilizado por meio de escala logarítmica, após análise do número de bacilos por campo microscópico (BRASIL, 2010). O índice baciloscópico (IB), proposto por Ridley em 1962, é um método de avaliação quantitativo e baseia-se em uma escala logarítmica com variação entre zero a seis (RIDLEY; JOPLING, 1966). O IB de um paciente é calculado pela média aritmética dos IB's de cada sítio analisado. Em relação à morfologia, o *M. leprae* pode apresentar-se nas formas de bacilo íntegro, fragmentado ou granuloso, sendo o íntegro considerado a forma viável (BRASIL, 2010; RIDLEY; JOPLING, 1966).

Escala Logarítmica de Ridley

- (0) – Ausência de bacilos em 100 campos examinados;
- (1+) – Presença de 1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados.
- (2+) – Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados.
- (3+) – Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado.
- (4+) – Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado.
- (5+) – Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado.
- (6+) – Presença de mais de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado.

Geralmente a baciloscopia é positiva nas formas MB e negativa nas PB. Vale ressaltar que a baciloscopia negativa não indica ausência de doença (LASTÓRIA; ABREU, 2012, RIDLEY; JOPLING, 1966).

A introdução da poliquimioterapia (PQT) em 1982 resultou em grande mudança na distribuição global da hanseníase e foi responsável por diminuição significativa na detecção de novos casos nas últimas décadas. No Brasil, a PQT foi introduzida na década de 1990. (BRASIL, 2022). O tratamento da doença é feito por meio da PQT-U preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil e consiste na associação de três antimicrobianos: rifampicina, dapsona e clofazimina. O tratamento é feito com seis doses para os casos PB e doze doses para os casos MB (BRASIL, 2022).

Em adultos, as doses supervisionadas mensais são de 600 mg de rifampicina (RFM), 100 mg de dapsona (DDS) e 300 mg de clofazimina (CFZ) e as doses diárias autoadministradas são de 100 mg de DDS e 50 mg de CFZ.

O tratamento para crianças é feito do mesmo modo que para os adultos, sendo as doses ajustadas de acordo com o peso (BRASIL, 2022).

2.5 Epidemiologia

O controle e o manejo das doenças tropicais negligenciadas é um dos pré-requisitos para se alcançar as metas de desenvolvimento sustentável da Organização das Nações Unidas. A estratégia global para 2021 a 2030 propõe seis intervenções centrais para as doenças tropicais negligenciadas, a saber: detecção precoce de casos, diagnóstico clínico, confirmação laboratorial, tratamento, gestão de complicações e prevenção (WHO, 2021; WHO, 2022 a).

Em 2021, 140.594 novos casos de hanseníase foram relatados no mundo. A taxa de detecção foi de 17,83 por milhão de habitantes. Índia, Brasil e Indonésia são os países que mais relataram casos novos, correspondendo a 74,5% do total global. Em relação a 2020, a taxa de detecção de casos novos teve aumento de 10,2%. Foram notificados 9.052 casos novos no mundo, com taxa de 4,5 por milhão na população infantil. A meta é reduzir a taxa para 0,8 por milhão de crianças até 2030, haja vista que a ocorrência de novos casos em crianças, indica transmissão recente e manutenção da doença (WHO, 2022 b). Em relação ao grau de incapacidade física (GIF) no diagnóstico, foram registrados 8.492 casos, e taxa de detecção de casos com grau 2 de incapacidade física (GIF 2) de 1,1 por milhão de habitantes (WHO, 2022 b).

A pandemia por coronavírus afetou consideravelmente os programas de hanseníase da maioria dos países, sendo que, a partir de 2019 houve redução de 37% na detecção de casos novos, especialmente em crianças. Além disso, houve redução no número de países que enviaram estatísticas para a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2021. A subnotificação dificulta o acompanhamento do número real de casos novos e compromete o planejamento de ações que poderiam diminuir a quantidade de pacientes com incapacidades instaladas, além de diminuir a continuidade da transmissão da doença (WHO, 2021; WHO, 2022 b).

Tabela 1. Casos novos em 2021, por região da Organização Mundial da Saúde

Região OMS	Número de novos casos detectados	Taxa de detecção de novos casos (por milhão de habitantes)	Número de novos casos detectados em crianças	Taxa de detecção de novos casos em crianças (por milhão de população infantil)	Casos de hanseníase em mulheres	Proporção de mulheres em casos novos em %	Número de novos casos com GIF2	GIF2 por milhão da população
África	21.201	18,01	2.102	4,17	8.015	37,83	3.246	2,78
Américas	19.826	19,23	817	3,68	8.366	42,23	1.862	1,81
Mediterrâneo oriental	3.588	4,68	210	0,81	1.423	39,66	211	0,28
Europa	14	0,01	-	-	8	58,33	-	-
Ásia	93.485	45,43	5.664	10,88	36.833	39,40	2.953	1,43
Pacífico Ocidental	2.480	1,28	259	0,72	704	28,39	220	0,11
Mundo	140.594	17,8	9.052	4,46	55.349	39,37	8.492	1,08

Legenda: GIF2= Grau de incapacidade física 2

Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2022 b.

Dados preliminares de 2022 demonstram que o Brasil diagnosticou 14.962 casos novos de hanseníase, neste ano, sendo 645 (4,3%) em menores de 15 anos. Do total de casos novos diagnosticados em 2022, 80,2% foram classificados como multibacilares. Cerca de 83,4% dos casos novos foram avaliados quanto ao GIF no diagnóstico, o que é considerado parâmetro regular para esse indicador. Ainda quanto ao GIF, 1.449 casos foram diagnosticados com GIF 2, representando 11,6% do total. A proporção de casos novos de hanseníase diagnosticados com GIF 2 é um importante indicador para avaliar o diagnóstico tardio (BRASIL, 2023).

No período entre 2017 e 2021, foram diagnosticados no Brasil 119.698 casos novos de hanseníase. Desse total, 66.613 ocorreram no sexo masculino, 55,7% do total. Essa predominância foi observada na maioria das faixas etárias e anos da avaliação, com maior frequência nos indivíduos entre 50 a 59 anos (BRASIL, 2023).

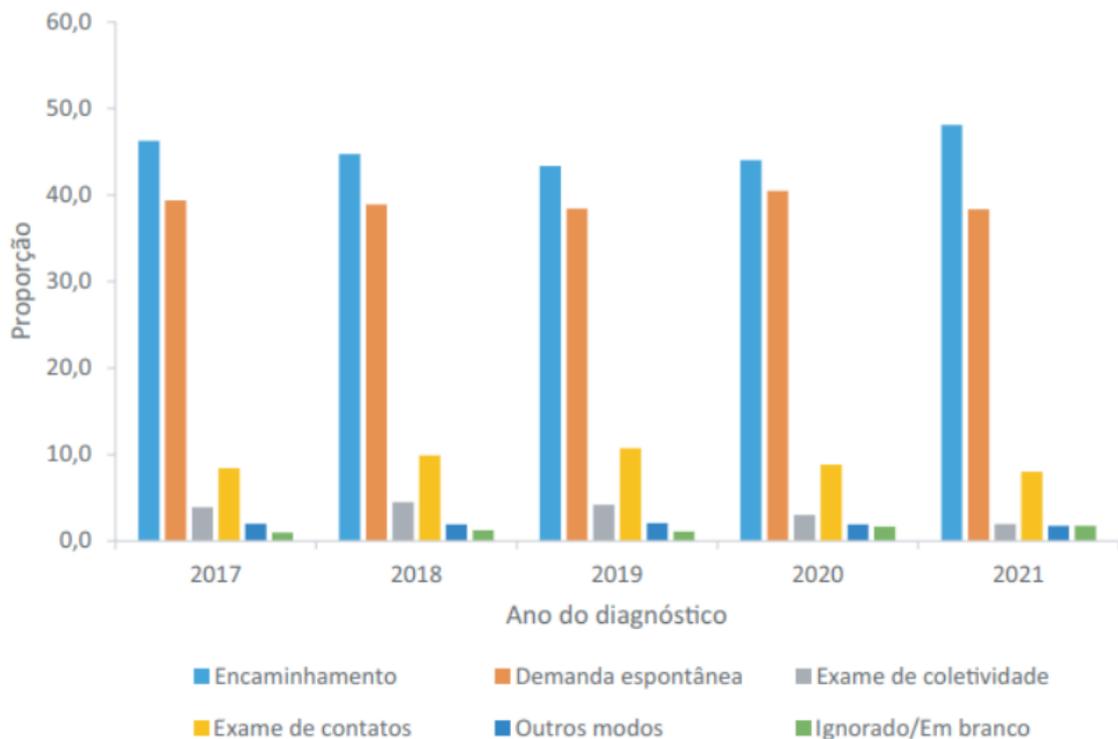
No período entre 2012 e 2021, em menores de 15 anos, foram diagnosticados no Brasil 17.442 casos novos de hanseníase. A ocorrência de casos em menores de 15 anos indica focos de transmissão ativa, importante sinalizador para o monitoramento da endemia (BRASIL, 2023). Nesse mesmo período, foram diagnosticados 19.535 casos novos de hanseníase com GIF 2. Quanto ao GIF 2, a proporção observada foi de 7,6% em 2012 e 11,2% em 2021,

configurando incremento de 47,9% e mudança no parâmetro de endemicidade, que passou de “médio” para “alto”. No Brasil, a proporção de casos novos multibacilares foi de 63,0% em 2012 e de 80,5% em 2021, apresentando aumento de 27,8% (BRASIL, 2023).

Em relação ao tratamento e alta por cura, no período entre 2013 e 2021, o Brasil apresentou redução na proporção de cura dos casos novos diagnosticados nos anos das coortes, que variou de 84% para 77,2% e se manteve no parâmetro “regular” (BRASIL, 2023).

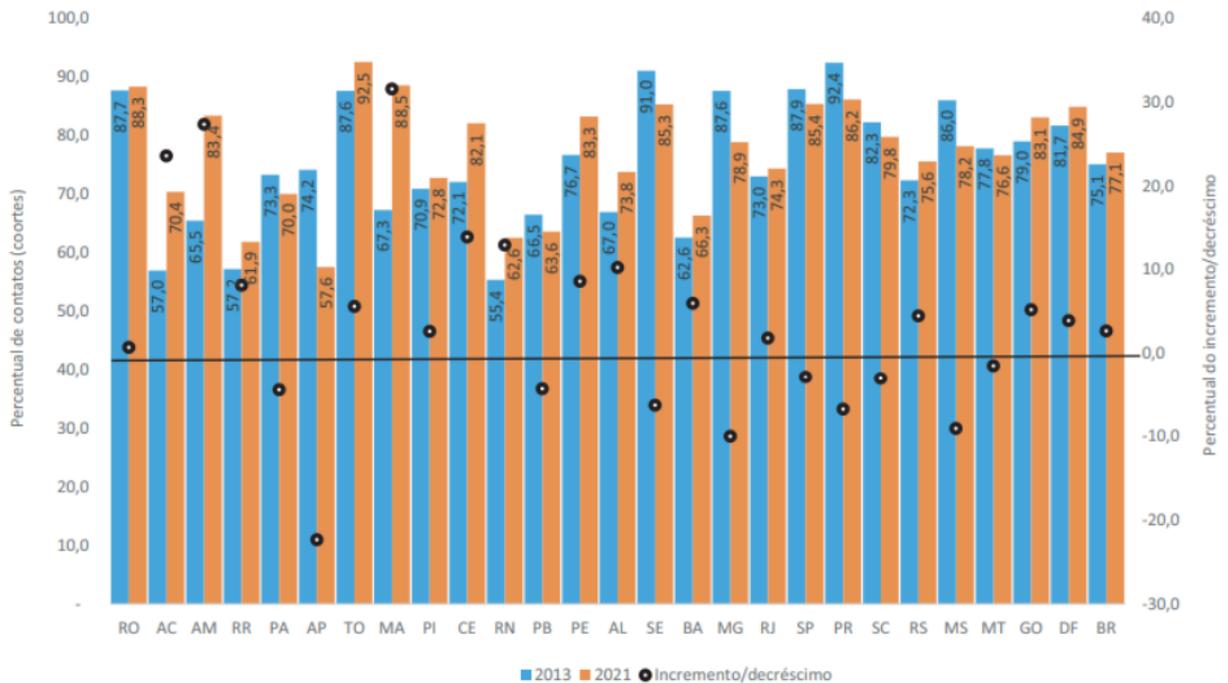
Em relação à proporção de contatos de casos novos examinados, no período de 2013 a 2021, o país apresentou aumento no indicador, que passou de 75,1%, em 2013 para 79,2% em 2021, permanecendo, porém, no parâmetro “regular”. Na série histórica de 2017 a 2021, nota-se importante redução (49,7%) no modo de detecção por exame de coletividade e redução de 4,6% de detecção por exame de contatos. Esses resultados evidenciam uma vigilância passiva da doença no país, apesar da recomendação de que todos os contatos de um caso de hanseníase passem por avaliação clínica (BRASIL, 2016 a; BRASIL, 2022; BRASIL, 2023).

Figura 4 - Proporção de casos novos de hanseníase segundo modo de detecção. Brasil, 2017 a 2021.



Fonte: BRASIL, 2023

Figura 5- Proporção de contatos examinados entre os registrados dos casos novos de hanseníase diagnosticados nos anos das coortes e percentual de redução ou incremento segundo Unidade de Federação e Residência. Brasil, 2013 e 2021.



Fonte: BRASIL, 2023

A publicação do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da hanseníase, em julho de 2022, pelo Ministério da Saúde do Brasil, teve como propósito qualificar o diagnóstico, o tratamento, os mecanismos de controle e o acompanhamento dos casos de hanseníase, e assim, reduzir a carga da doença no país. Nesse protocolo, consta a utilização do teste rápido para detecção de anticorpos anti-PGL-I do *M. leprae* como ferramenta auxiliar nas ações de controle da doença. O Brasil é o primeiro país do mundo a incorporar esse teste, no âmbito do Sistema Único de Saúde (Sus), com o objetivo de auxiliar no diagnóstico precoce. O teste rápido será utilizado como instrumento de apoio na avaliação e monitoramento de contatos. Aqueles que apresentarem sorologia anti-PGL-I positiva, sem critérios para o diagnóstico clínico ou laboratorial da doença, deverão ser avaliados anualmente nas Unidades Básicas de Saúde (BRASIL,2022).

2.6 Contatos de pacientes com diagnóstico de hanseníase

2.6.1 Definições

Caso índice é definido como o primeiro entre vários casos de natureza similar. É o caso primário de hanseníase, que pode desencadear a cadeia do processo infeccioso no grupo de pessoas epidemiologicamente relacionadas a ele (WALDMAN; GOTLIEB, 1992; DEPS *et al.*, 2006; JESUDASAN *et al.*, 1983). Pode ser o primeiro a ser diagnosticado ou que apresentou primeiramente os sintomas (RICHARDUS *et al.*, 2005).

A definição de contato domiciliar é determinada por aspectos culturais, sociais e econômicos e ambientais (DURÃES *et al.*, 2005; ANDRADE, 2012; MOET *et al.*, 2006; FEENSTRA *et al.*, 2013).

Os contatos domiciliares são aqueles que residem na mesma moradia que o caso índice. Os contatos peridomiciliares são aqueles que vivem em moradias diferentes, mas no mesmo espaço/ lote/aglomerado. Os contatos sociais são definidos como qualquer pessoa que conviva ou tenha convivido em relações familiares ou não, de forma próxima e prolongada. Consideram-se os vizinhos, colegas de trabalho, escola, familiares, entre outros, de acordo com o grau e tipo de convivência (BRASIL, 2016 a; FEENSTRA *et al.*, 2013).

Os contatos familiares são aqueles que apresentam grau de parentesco e consanguinidade com o caso índice (DURÃES *et al.*, 2005; DURÃES *et al.*, 2010; FEENSTRA *et al.*, 2013; RICHARDUS *et al.*, 2005).

Moet e colaboradores (2006) definiram as categorias de contato por distância física e genética. Para a distância física, estabeleceram seis categorias: aqueles que vivem sob o mesmo teto e usam a mesma cozinha; aqueles que vivem sob teto separado, mas usam a mesma cozinha; os que moram sob o mesmo teto, mas não usam a mesma cozinha; vizinhos; vizinhos dos vizinhos do lado e contatos sociais. Para distância genética, consideraram filho, pai, irmão e outro parente, como relações genéticas, e cônjuge e parente por afinidade, como relações não genéticas (MOET *et al.*, 2006).

Outros autores (RICHARDUS *et al.*, 2005) elencaram níveis de contato em Bangladesh e na Tailândia. Em Bangladesh, esses níveis foram definidos como contato na cozinha quando o caso índice comeu da mesma cozinha que um determinado caso do grupo de contato; contato domiciliar, quando o caso índice morava na mesma casa, mas comia em cozinha diferente; e contato não domiciliar, quando o caso índice morava em uma casa diferente, possivelmente em outra aldeia ou cidade. Na Tailândia, níveis de contato foram definidos da seguinte forma:

contato domiciliar, quando o novo caso vivia na mesma casa; contato composto, quando o caso índice residia em casa separada, mas no mesmo complexo; e contato do vizinho, quando o caso índice residia na mesma aldeia ou cidade.

Concluíram que um desafio para o controle da hanseníase é determinar quais níveis de contato precisam ser pesquisados e que os diferentes níveis de contato e seus riscos relativos para contrair hanseníase precisam ser definidos mais precisamente (RICHARDUS *et al.*, 2005). Também são citados níveis de contato a partir da proximidade ou distância física em metros (GARCIA *et al.*, 2013) e a partir do tempo de convivência com o caso índice (BRASIL, 2022). Vale ressaltar, que essas condições são dinâmicas, haja vista que um contato pode mudar de situação entre o período inicial do contato e o período de avaliação, mudando de endereço, de vínculo social e até mesmo familiar (CHIRVA *et al.*, 2013), o que demonstra a complexidade do rastreamento de contatos.

No Brasil, para fins operacionais, contato intradomiciliar já foi definido em 2010 como “toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase nos últimos cinco anos” (BRASIL, 2010). Em 2016 considerou-se contato domiciliar de hanseníase “toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase, independentemente do tempo de convívio” (BRASIL, 2016 a; BRASIL 2022) e também foi recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil que fossem examinados também os contatos sociais do paciente (BRASIL, 2016 a).

Atualmente, a recomendação é que sejam avaliados os contatos, definidos como “toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido, conviva ou tenha convivido com o doente de hanseníase, no âmbito domiciliar, nos últimos cinco anos anteriores ao diagnóstico da doença, podendo ser familiar ou não” (BRASIL, 2022).

2.6.2 Vigilância de contatos de hanseníase

O exame de contatos é considerado uma estratégia essencial para se alcançar o controle da doença e quebra da cadeia de transmissão (WHO, 2022 a). Os contatos têm importância epidemiológica significativa. A consulta dos contatos de hanseníase compreende anamnese dirigida aos sinais e sintomas da doença, exame dermatoneurológico, indicação da vacina BCG-ID, se necessária, e orientações sobre a doença (BRASIL, 2009; BRASIL, 2016 a). Tem como objetivo de diagnosticar casos novos dentre as pessoas que conviveram com o paciente e orientar medidas de prevenção (AMORIM *et al.*, 2016; WHO, 2022a).

Já existem evidências que identificam o exame e acompanhamento de contatos domiciliares como fator determinante do controle da hanseníase (SARNO *et al.*, 2012). Um estudo identificou que uma boa vigilância dos contatos, aumentava a taxa de detecção de apresentações clínicas com menor gravidade e com índices bacteriológicos mais baixos (HACKER *et al.*, 2012b).

Os contatos de hanseníase apresentam maior exposição ao bacilo *M. leprae* e maior risco de adoecimento em relação à população geral (DOUGLAS *et al.*, 2004; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003, LOCKWOOD; SUNEETHA, 2005; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011, RICHARDUS; OSKAM, 2015). Contudo, vários fatores de risco, além do contato *per se*, têm sido identificados na literatura (TEIXEIRA *et al.*, 2020; NIITSUMA *et al.*, 2021), relatando-se aspectos relacionados ao caso índice (CI) (CARVALHO *et al.*, 2015), fatores imunológicos (DOUGLAS *et al.*, 2004; HACKER *et al.*, 2012 (a); MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010), aspectos nutricionais (WAGENAAR *et al.*, 2015, KERR-PONTES, 2004), relações familiares e fatores sociais (ARAÚJO *et al.*, 2015; KERR-PONTES, 2004; DEPS *et al.*, 2006).

2.6.3 Fatores de risco para adoecimento em contatos de hanseníase

2.6.3.1. Sorologia Anti- PGL-1 positiva

O glicolípido fenólico 1 (PGL-I) é um antígeno específico do *M. leprae* e sua estrutura química foi descrita pela primeira vez em 1981 por Hunter & Brennan (HUNTER; BRENNAN 1981; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 1998; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). O PGL-I, localizado na membrana do *M. leprae*, estimula a formação de anticorpos das classes IgG (Imunoglobulina G) e IgM (Imunoglobulina M), com maiores níveis de anticorpos específicos anti-PGL-I nas formas multibacilares (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; OPROMOLLA, 2000; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002).

A partir desta descoberta, foram desenvolvidos estudos envolvendo PGL-I utilizando principalmente a técnica *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa), um ensaio de ligação imunoenzimático contra a molécula PGL-I a fim de detectar IgM no soro. Valores de titulação de anticorpos acima de 1,1 são considerados positivos (LOBATO *et al.*, 2011). Também foram desenvolvidos ensaios imunocromatográficos anti-PGL-I (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; LOBATO *et al.*, 2011; DUTHIE *et al.*, 2014; AMORIM *et al.*, 2016).

Outros antígenos, como LID-1 (proteína Leprosy IDRI Diagnostic) e NDO-LID, que é uma conjugação do antígeno LID-1 com o octil-dissacarídeo natural (NDO) do PGL-I também foram desenvolvidos e têm potencial para serem auxiliares no diagnóstico da hanseníase multibacilar e na vigilância de contatos (BOVOLINI, 2019).

A porção dissacarídica terminal do PGL-I (porção 3,6-di-O-metil- β -D-glucopiranosil) tem sido empregada atualmente para identificar anticorpos IgM contra o *M. Leprae*. No teste utiliza-se antígeno semissintético, trissacarídeo natural ligado à albumina de soro bovino. A plataforma contém duas fitas: uma com anticorpo e outra com o antígeno semissintético (linha teste) (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; OSKAM; SLIM, BÜHRER-SÉKULA, 2003). Nos casos positivos, o anticorpo se liga ao antígeno e a linha de teste fica marcada. A positividade é quantificada em 1+; 2+;3+,4+, de acordo com a pigmentação obtida na linha de teste. No resultado qualitativo, é considerada positividade quando ocorre a coloração da linha controle e da linha de teste. Nos casos negativos, apenas a linha de controle fica marcada (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; OSKAM; SLIM, BÜHRERSÉKULA, 2003).

O ML Flow é um teste sensível para formas MB, é um teste complementar ao diagnóstico (OSKAM; SLIM, BÜHRER-SÉKULA,2003; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; MOURA *et al.*, 2008). Em amostras de soro, apresenta concordância geral de 91% com o teste Elisa, considerado padrão ouro, com Kappa de 0,77. Entre amostras de sangue total e soro, a concordância geral é de 85,9%, com Kappa de 0,70. A sensibilidade do teste ML Flow em classificar pacientes MB é de 97,4%, sendo a especificidade de 90,2%. Os dois testes comportam-se de modo semelhante na detecção de anticorpos anti-PGL-I (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; CASTORINA-SILVA, 2008).

Vários estudos (DÜPPRE *et al.*, 2012; TIEMINAGAO-DIAS *et al.*, 2019; ARAUJO *et al.*, 2016; NIITSUMA *et al.*, 2021; ALECRIN *et al.*, 2022) identificaram risco de desenvolver hanseníase em contatos com sorologia anti-PGL-I positiva no sangue, sendo a chance de adoecer de até 5,58 vezes maior em relação a contatos soronegativos. Estudos longitudinais observaram que o adoecimento entre soropositivos varia de 2 a 13% (ANDRADE 2012; ARAUJO, *et al.*, 2015; BRASIL *et al.*, 2003; CARDONA-CASTRO, 2005; 2008; DOUGLAS *et al.*, 2004; DÜPPRE *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008).

Além disso, vale ressaltar que contatos com sorologia anti-PGL-I positiva apresentam 4,04 vezes maior chance de comprometimento neural em relação aos contatos soronegativos em avaliação por eletroneuromiograma (SANTOS *et al.*,2018) e 10,5 vezes maior ao se avaliar espessamento neural por ultrassonografia de alta resolução (LUPPI *et al.*,2023), o que reforça a necessidade de maior atenção aos contatos com sorologia positiva.

2.6.3.2 Teste de Mitsuda negativo

O teste de Mitsuda é um teste cutâneo que analisa a resposta imune celular ao patógeno, ou seja, identifica o estado imunológico de uma pessoa em relação ao *M. leprae*. É utilizado para classificação dos pacientes com hanseníase, em associação com outros exames e, ainda, para estabelecimento do prognóstico e monitoramento de contatos (BEIGUELMAN 1999; RANQUE *et al.*, 2005). O antígeno pode ser integral, composto por bacilos do *M. leprae* mortos e restos teciduais das lesões; antígeno bacilar, composto por suspensão purificada de bacilos, e o bacilo proteico (mitsudina), constituído essencialmente da fração proteica bacilar (BEIGUELMAN 1999; RANQUE *et al.*, 2005).

Administra-se 0,1 ml do antígeno, por via intradérmica, na face anterior do antebraço. Após a administração, forma-se uma pápula de aproximadamente 1 cm no local da inoculação. A partir de então, podem-se gerar dois tipos de resposta: uma rápida, denominada reação de Fernandez, que ocorre em até 72 horas após a inoculação, ou a tardia, chamada reação de Mitsuda, em que a leitura é feita após 21-28 dias após a inoculação do antígeno (BEIGUELMAN 1999; RANQUE *et al.*, 2005).

Os resultados indicam a formação ou não de um granuloma nodular composto por células epitelióides com células gigantes multinucleadas, associado a um infiltrado linfocitário correspondente à eliminação do *M. leprae* pelos macrófagos (LASTÓRIA; ABREU, 2014). Os resultados são classificados em positivos (>5mm) ou negativos (<5mm), conforme o VI Congresso Internacional de Leprologia de Madri (1953), ratificado no VII Congresso Internacional em Tóquio, em 1958 (BEIGUELMAN 1999; RANQUE *et al.*, 2005).

O teste de Mitsuda negativo é útil para identificar contatos que podem desenvolver hanseníase virchowiana, devendo-se dar maior atenção a esses indivíduos (GOULART *et al.*, 2008, SARNO *et al.*, 2012; ARAÚJO *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2018; NIITSUMA, *et al.*, 2021; ALECRIN *et al.*, 2022).

2.6.3.3 Reação em cadeia de polimerase quantitativa positiva em amostras

Os primeiros métodos de amplificação do DNA do *M. leprae*, baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR), foram desenvolvidos na década de 80. Em 2003, foi desenvolvida a PCR em tempo real. Após a conclusão do sequenciamento do genoma do bacilo da hanseníase, descrito por Cole e colaboradores, houve um avanço considerável, principalmente com a inclusão da bioinformática. Tornou-se então possível o desenvolvimento de métodos de

extração, amplificação e identificação do DNA do *M. leprae* em espécimes clínicos por PCR. (COLE; HONORE; EIGLMEIER, 2000; COLE; SUPPLY; HONORÉ, 2001; MARTINEZ *et al.*, 2014). Esses avanços permitiram a elaboração de ensaios específicos de amplificação gênica baseados em PCR para o diagnóstico da hanseníase e também para o monitoramento de contatos domiciliares.

A reação em cadeia da Polimerase quantitativa (qPCR) ensaio quantitativo em tempo real para detecção do *M. leprae* a partir da amplificação de fragmentos de DNA pode ser realizada em amostras de sangue, raspados celulares, biópsia de pele, nervo e secreção nasal, o que possibilita alta capacidade de diagnóstico diferencial (MARTINEZ *et al.*, 2014; GAMA *et al.*, 2020).

Um estudo publicado em 1993 identificou que a amplificação do *M. leprae* em amostras obtidas a partir de biópsia de pele apresentaram resultados superiores em relação a amostras de sangue, *swab* nasal, urina e bulbos capilares (SANTOS *et al.*, 1993).

O resultado positivo de PCR não identifica a presença da doença em si, mas seu resultado é promissor, pois sua aplicação em contatos de hanseníase permite identificar aqueles indivíduos com maior risco de adoecer, com vistas a estabelecer condutas para o acompanhamento dos contatos. A qPCR pode, portanto, ser usada como um teste auxiliar para detecção precoce da hanseníase (MARTINEZ *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2007).

O monitoramento dos contatos com resultados qPCR positivos é importante, dado que a hanseníase possui um longo período de incubação, e a doença, pode desencadear sinais e sintomas insidiosos que podem não ser percebidos inicialmente. Um estudo identificou que cerca de 6% a 8% dos contatos domiciliares desenvolvem sintomas clínicos de hanseníase dentro de dois anos após o diagnóstico do caso índice (OTTENHOFF *et al.*, 1994) e outro evidenciou que 10,9% dos contatos de casos de VV tiveram resultados de PCR positivos e 1,8% desses indivíduos desenvolveram hanseníase em dois anos (BANERJEE *et al.*, 2010).

Em 2012, verificou-se que as taxas de detecção de DNA em *swabs* nasais em contatos variam de 1 a 10% e tem relação com a forma clínica do caso índice (HACKER *et al.*, 2012b). Tendo em vista a perspectiva de aplicação na prática clínica, a realização desse exame em amostras de *swab* nasal de indivíduos saudáveis e contatos domiciliares tem sido relatada (CARVALHO *et al.*, 2018; ARAUJO *et al.*, 2016).

O exame qPCR positivo no sangue foi relatado como um fator de risco para adoecimento em contatos, quando associado a outros fatores (REIS *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2018). Ademais, a qPCR positiva no sangue foi associada ao acometimento neural em contatos (ARAUJO *et al.*, 2016).

2.6.3.4 Ausência de vacinação com BCG -ID

A vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) foi desenvolvida em 1921 para combate à tuberculose. A vacina BCG-ID é preparada com bacilos vivos, a partir de cepas do *Mycobacterium bovis*, atenuadas com glutamato de sódio. A administração é feita com a injeção intradérmica de 0,1 mL, na altura da inserção inferior do músculo deltoide. Após a aplicação, ocorre a evolução da reação vacinal: nódulo local que evolui para pústula, seguida de crosta e úlcera, com duração habitual de seis a 10 semanas, dando origem quase sempre a pequena cicatriz (BRASIL 2014).

Em 1939, Fernandez foi o primeiro a demonstrar a indução de resposta positiva ao teste de Mitsuda após vacinação com BCG-ID. A partir dessa descoberta, foram iniciadas outras investigações relacionadas à vacinação com BCG-ID e ao teste de Mitsuda (BEIGUELMAN, 1999; SETIA *et al.*, 2006) e, a partir de 1960, outros estudos evidenciaram que ela também poderia ser usada para auxiliar na proteção contra a hanseníase (RICHARDUS; OSKAM, 2015; SMITH, 2004).

A vacina BCG-ID é fornecida rotineiramente a recém-nascidos como parte do esquema de imunização em países com alta carga de tuberculose em todo o mundo (FAUST; SCHREIBER; BOCKING, 2009). No Brasil, também é recomendada a imunoprofilaxia com BCG-ID aos contatos de pacientes com hanseníase, maiores de um ano de idade, não vacinados ou que receberam apenas uma dose da vacina BCG-ID. A comprovação da vacinação prévia é feita por meio do cartão de vacina ou da presença de cicatriz vacinal (BRASIL, 2022).

Já existem evidências que comprovaram melhor resposta imune contra a hanseníase após a vacinação, e a aplicação de uma dose adicional de BCG-ID foi relatada como ainda mais protetora (SETIA *et al.*, 2006; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010; NIITSUMA *et al.*, 2021; ALECRIN *et al.*, 2022).

O efeito protetor da vacinação com BCG-ID foi demonstrado com variação de 20-90%, e há evidências consistentes de seu papel na redução da incidência de hanseníase (MOET *et al.*, 2004; ZODPEY; AMBADEKAR; THAKUR, 2005; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010).

Uma metanálise identificou efeito protetor da vacinação BCG-ID de 26% entre os estudos experimentais e de 61% entre os estudos observacionais. A proteção foi maior contra as formas multibacilares da hanseníase em comparação com as formas paucibacilares (SETIA *et al.*, 2006). Outra metanálise também confirmou que há evidências suficientes e convincentes

para o efeito protetor da vacinação com BCG-ID em contatos de hanseníase (RR = 0,52; IC95% 0,34 - 0,78) (NIITSUMA *et al.*, 2021).

Um estudo brasileiro demonstrou 56% de proteção contra a hanseníase com uma dose de reforço de BCG-ID (DÜPPRE *et al.*, 2008) e os autores concluíram que a vacinação de todos os contatos pode ser um meio eficaz de reduzir substancialmente a incidência da hanseníase (DÜPPRE *et al.*, 2008). Além disso, observaram que contatos que não tinham cicatriz vacinal anterior apresentaram risco de desenvolver hanseníase tuberculóide nos primeiros meses após vacinação (DÜPPRE *et al.*, 2008).

A imunoprofilaxia com BCG-ID em contatos de pacientes com hanseníase também foi relatada como indutora de hanseníase PB, entre os indivíduos cronicamente expostos ao *M. leprae* (VAN HOOIJ *et al.*, 2021).

Esses achados justificam a introdução da vacina BCG-ID como fator protetor contra o desenvolvimento da hanseníase nos contatos e a consideração da ausência de cicatriz vacinal como fator de risco para adoecimento (ALECRIN *et al.*, 2022).

2.6.3.5 Fatores sociodemográficos e epidemiológicos

Observa-se consistente relação entre a ocorrência da hanseníase e condições econômicas desfavoráveis (IMBIRIBA *et al.*, 2009, SALES *et al.*, 2011; PESCARINI *et al.*, 2018) e o contexto social em que o indivíduo está inserido (SERRANO- COLL *et al.*, 2019; LEANO *et al.*, 2019). Além da susceptibilidade individual, o adoecimento em contatos também sofre influência dos determinantes sociais e das condições de acesso às ações de controle da doença (NIITSUMA *et al.*, 2021). Apesar dessas evidências, o mecanismo pelo qual esses fatores interferem no adoecimento ainda não está estabelecido (SALES *et al.*, 2011). É importante que as ações de controle contemplem articulações intersetoriais, com atenção sistêmica e social das pessoas com diagnóstico de hanseníase (ALECRIN *et al.*, 2022).

Estudo realizado em Minas Gerais mostrou associação entre maior detecção de casos novos em menores de 15 anos com o índice de desenvolvimento humano (IDH), o produto interno bruto (PIB) *per capita* e a média de anos de estudo dos chefes de domicílios em Minas Gerais, evidenciando que existe influência social e econômica sobre o adoecimento de crianças (FERREIRA, 2012).

A idade do contato também é descrita como fator de risco associado ao adoecimento, principalmente em crianças e idosos (BAKKER *et al.*, 2006; MANTA *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020; BRASIL, 2016b). Ser afrodescendente e de cor da pele

preta ou parda (SANTOS *et al.*, 2010) e ser do sexo masculino (BAKKER *et al.*, 2006) também parecem constituir fatores de risco. Análise realizada em casos novos de hanseníase no Brasil entre 2001 e 2013 identificou que os homens apresentavam chance duas vezes maior de adoecer de forma multibacilar (BRASIL, 2016 b).

Barreto (2011) observou maior adoecimento em contatos com nível inferior de escolaridade, mas não houve relação entre adoecimento e renda familiar, número de cômodos e condições sanitárias (BARRETO, 2011). Outros estudos encontraram associação entre adoecimento e escolaridade. Em uma metanálise (NIITSUMA *et al.*, 2021) foi relatado o analfabetismo (RR = 1,48; IC95% 1,22 - 1,79), e em outro estudo, baixa escolaridade (SANTOS *et al.*, 2013) como fatores de risco.

Há evidências de que a adequação do estado nutricional apresente relação direta com o funcionamento do sistema imune e que a deficiência de nutrientes afete as respostas imunológicas inata e adaptativa, comprometendo as defesas do organismo a agentes infecciosos (VÁZQUEZ *et al.*, 2014; SILVA; MIYAZAKI, 2012; WAGENAAR *et al.*, 2015).

Existem estudos que identificaram associação entre hanseníase e consanguinidade (SALES *et al.*, 2013; DURÃES *et al.*, 2005; DURÃES *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2013; ALECRIN *et al.*, 2022). A probabilidade de adoecer entre os familiares consanguíneos é maior do que entre os não consanguíneos (SALES *et al.*, 2013). Em parentes de primeiro grau, o risco relativo de desenvolver hanseníase é duas vezes maior em relação aos outros parentes (DURÃES *et al.*, 2010). Em outro estudo, foi considerado como maior fator de risco ser pai ou mãe, seguido por ser esposo, noivo e companheiro; irmão, filho, e, por último, ser tio, sobrinho, primo, avô e neto (SANTOS *et al.*, 2013).

2.6.3.6 Tempo de contato, tipo de contato e dados do caso índice

Foi identificada associação entre a ocorrência de hanseníase e o tempo de convivência e/ou coabitação, mostrando que quanto maior o tempo de exposição ao bacilo, maior a chance de adoecer (RR = 2,41; IC95% 1,87 - 3,10), em especial a convivência intradomiciliar com o caso índice por mais de cinco anos (SANTOS *et al.*, 2013).

Quanto ao tipo de contato com caso índice, observou-se que os contatos domiciliares têm maior chance de adoecer quando comparado aos contatos não domiciliares (DURÃES *et al.*, 2010; DÜPPRE *et al.*, 2012; KHADGE *et al.*, 2015; NIITSUMA *et al.*, 2021; SALES *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2020)

Contatos de pacientes multibacilares apresentaram maior risco de adoecimento, sendo

de 2,4 a 5% em pacientes com IB positivo (JOB *et al.*, 2008; NIITSUMA *et al.*, 2021; SALES *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2015). Contatos domiciliares de pacientes MB ainda apresentaram risco ainda maior de adoecimento (BAKKER *et al.*, 2006).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os fatores e graus de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase.

3.2 Objetivos específicos

- a) identificar fatores de risco para adoecimento entre contatos de hanseníase por meio de revisão sistemática da literatura;
- b) estratificar e agrupar os fatores de risco para adoecimento entre contatos de hanseníase;
- c) elaborar instrumento de avaliação de risco para desenvolvimento de hanseníase entre contatos de hanseníase;
- d) validar instrumento para estratificar o risco para adoecimento entre contatos de hanseníase.

4. MÉTODOS

4.1 População e etapas do estudo

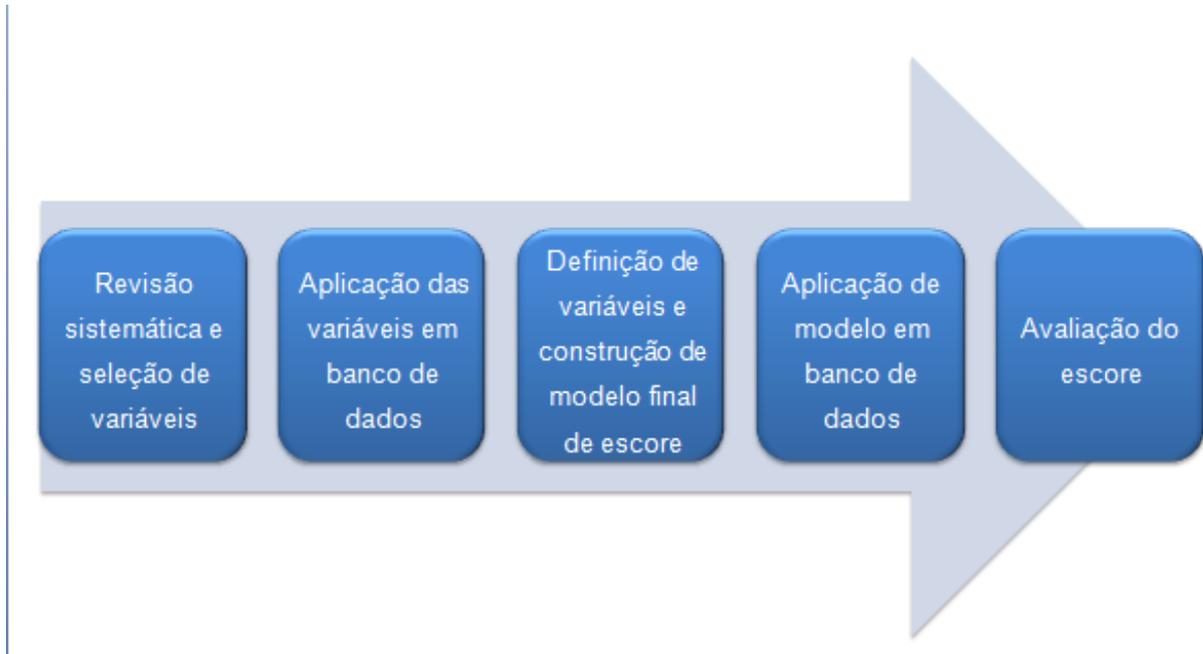
A coorte de desenvolvimento foi baseada em contatos de hanseníase atendidos e acompanhados no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária (Credesh/HC-UFU), estabelecimento de saúde que presta atendimento de excelência a pacientes de hanseníase e seus contatos. A instituição conta com equipe multidisciplinar que inclui médicos dermatologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais, dentre outros. Os registros dos protocolos utilizados no Credesh/HC-UFU possibilitaram a aplicabilidade das variáveis selecionadas para este estudo. Os dados epidemiológicos, clínicos e imunológicos foram coletados por meio do protocolo de atendimento a contatos de pessoas com hanseníase.

Os protocolos são arquivados e utilizados a cada retorno dos contatos, conforme rotina estabelecida no (Credesh/HC-UFU). Foram selecionados os protocolos de contatos atendidos no período entre 2002 e 2022, e os dados contidos nos mesmos foram digitados em planilha Excel para estruturação do banco de dados.

As etapas do estudo compreenderam: realização de revisão sistemática; criação e validação de instrumento para estratificar o risco para adoecimento entre contatos de hanseníase, por meio de escore de risco de adoecimento; avaliação do instrumento elaborado, em relação à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia.

Os métodos que atendem aos objetivos 1 e 2, que são: identificar fatores de risco para adoecimento entre contatos de hanseníase por meio de revisão sistemática da literatura e estratificar e agrupar os fatores de risco para adoecimento entre contatos de hanseníase, estão descritos nos artigos 1 e 2. Os métodos que relacionados aos objetivos 3 e 4, que são: elaborar instrumento de avaliação de risco para desenvolvimento de hanseníase entre contatos de hanseníase e validar instrumento para estratificar o risco para adoecimento entre contatos de hanseníase, estão descritos no artigo 3.

Figura 6: Etapas do planejamento da execução da pesquisa.



Fonte: dados da pesquisa.

4.2. Aspectos éticos

Foram seguidas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos conforme a Resolução 466/12 “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos” e as normas da Carta Circular nº 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS, de 30 de setembro de 2011, que dispõe sobre uso de dados de prontuários para fins de pesquisa. O projeto foi aprovado com o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 64257722.1.0000.5149 e parecer nº 5.797.829 de 6 de dezembro de 2022.

4.3 Cálculo amostral

A partir do estabelecimento das variáveis, foi possível estimar o tamanho amostral necessário para modelagem do escore.

Para cada variável candidata à preditora a ser avaliada neste estudo, deveriam ser coletados dados de ao menos 15 contatos de hanseníase (HAIR *et al.*, 2005). Portanto, seria necessária uma quantidade mínima de 375 contatos. Deste banco de dados, dois terços foram utilizados para a construção do modelo de predição e um terço para validação do modelo.

Para viabilizar a estruturação do escore, seria necessário que ao menos 5% da amostra fossem de contatos que adoeceram no período de quatro a cinco anos de acompanhamento (19 contatos) (GOULART *et al.*, 2008; SALES *et al.*, 2011). Assim, foram coletados dados de 600 contatos de hanseníase; os dados de 400 indivíduos, selecionados aleatoriamente do banco total, foram utilizados para a construção do modelo de predição e os dados dos 200 indivíduos restantes foram utilizados para a validação do modelo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos relacionados aos objetivos a e b são: “Risk factors associated with illness in leprosy contacts: a systematic review protocol” (ALECRIN *et al.*, 2021), publicado na Revista Saúde Coletiva (Qualis B2) e “Factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: a systematic review” (ALECRIN, *et al.*, 2022), publicado na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (fator de impacto 1.846). O artigo 3, relacionado aos objetivos c e d, ainda será submetido.

5.1 Artigo 1

Fatores de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase: um protocolo de revisão sistemática

RESUMO

Objetivo: Esta revisão terá como objetivo avaliar os fatores de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase. **Método:** Estudos de caso-controle, transversais e de coorte, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos experimentais, de janeiro de 2004 a dezembro de 2020. Os participantes serão contatos de hanseníase. As bases de dados eletrônicas incluirão BVS, PubMed, Cochrane Library, Embase. Estratégias de busca serão utilizadas empregando descritores para cada base de dados. Os artigos serão selecionados após leitura do título e resumo por dois revisores independentes. Após a leitura na íntegra, os artigos serão selecionados de acordo com os critérios de inclusão. **Resultado:** Os dados serão extraídos e tabulados para síntese narrativa. **Conclusão:** Monitorar os contatos é uma das estratégias mais eficazes para o controle da hanseníase. A identificação dos fatores de risco para adoecimento nos contatos pode contribuir para o desenvolvimento de ações em saúde pública.

Número de registro da revisão sistemática: PROSPERO CRD4 2020160680

Descritores: Hanseníase; Contatos com hanseníase; Doenças negligenciadas; Vigilância em saúde pública; Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: This review will aim to assess the risk factors associated with illness in leprosy contacts. **Method:** Case-control, cross-sectional and cohort studies, prospective and retrospective studies, experimental studies, from January 2004 to December 2020. Participants will be leprosy contacts. The electronic databases will include VHL, PubMed, Cochrane Library, Embase. Search strategies will be used employing descriptors for each database. The articles will be selected after reading the title and abstract by two independent reviewers. After reading in full, the articles will be selected according to the inclusion criteria. **Result:** Data will be extracted and tabulated for narrative synthesis. **Conclusion:** Monitoring contacts is one of the most effective strategies for leprosy control. The identification of risk factors for illness in contacts can contribute to the development of actions in public health.

Systematic review registration number: PROSPERO CRD4 2020160680

Descriptors: Leprosy; Contacts with leprosy; Neglected diseases; Public health surveillance; Risk factors.

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión tendrá como objetivo evaluar los factores de riesgo asociados con la enfermedad en los contactos con lepra. **Método:** Estudios de casos y controles, transversales y de cohortes, estudios prospectivos y retrospectivos, estudios experimentales, de enero de 2004 a diciembre de 2020. Los participantes serán contactos leprosos. Las bases de datos electrónicas incluirán BVS, PubMed, Cochrane Library, Embase. Se utilizarán estrategias de búsqueda empleando descriptores para cada base de datos. Los artículos serán seleccionados después de leer el título y el resumen por dos revisores independientes. Después de la lectura completa, los artículos se seleccionarán de acuerdo con los criterios de inclusión. **Resultado:** los datos se extraerán y tabularán para la síntesis narrativa. **Conclusión:** El seguimiento de los contactos es una de las estrategias más eficaces para el control de la lepra. La identificación de factores de riesgo de enfermedad en los contactos puede contribuir al desarrollo de acciones en salud pública.

Número de registro de revisión sistemática: PROSPERO CRD4 2020160680

Descriptores: Lepra; Contactos con lepra; Enfermedades desatendidas; Vigilancia de la salud pública; Factores de riesgo.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, também chamado de bacilo de Hansen, que atinge a pele e os nervos periféricos. A principal via de transmissão é pelas vias aéreas superiores. Esta doença é importante para a saúde pública, principalmente devido ao seu alto potencial de causar incapacidades físicas. A resposta imune do hospedeiro à infecção determinará o tipo de manifestação clínica, dependente do tipo de ativação linfocitária que leva a um espectro imunológico, clínico e histológico característico.^{1,2} *M. leprae* tem um tempo de multiplicação de 11 a 16 dias, considerado lento, o que justifica o tempo de incubação prolongado e a cronicidade da doença. Esse microrganismo é circundado por uma espessa parede lipídica de 20 nm de espessura, composta por polietilenoglicol-1 (PGL-1), que é específico desse patógeno.²

Em 2019, 202.185 casos de hanseníase foram notificados em todo o mundo. Índia e Brasil são os países com maior número de casos.³ O diagnóstico tardio de hanseníase é uma preocupação no Brasil, uma vez que 10.813 novos casos de hanseníase foram identificados em 2019 já em grau 2 de incapacidade. O grau de deficiência é definido pela avaliação dos olhos, mãos e pés do paciente com intervalo de 0-2. No grau 0, os pacientes não apresentam alterações; no grau 1, os pacientes diminuíram ou perderam a sensibilidade; no grau 2, os pacientes apresentam alterações nos olhos, como lagofalmo e / ou ectrópio, triquíase. Nas mãos e nos pés, pode apresentar lesões tróficas e / ou traumáticas; garras, reabsorção, pé caído e contração do tornozelo. O esboço da Estratégia Global para a Hanseníase para o período de 2021-2030 visa eliminar a hanseníase até 2030 em todo o mundo. Uma das estratégias para realizar o diagnóstico e tratamento precoces é o rastreamento dos contatos de hanseníase.³

Os contatos podem ser definidos como pessoas que interagem com um paciente diagnosticado no ambiente doméstico, na vizinhança, na família ou no círculo social.^{4,5,6} Estudos anteriores identificaram fatores de risco para adoecimento por contatos com hanseníase. Fatores de risco sociais, nutricionais, imunológicos, genéticos, bem como fatores relacionados ao caso índice, também foram descritos.^{7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23} Os seguintes fatores familiares e sociais foram descritos: consanguinidade com o caso índice,⁷ proximidade com o caso índice,⁷ vulnerabilidade social,^{7,8,9} deficiência nutricional,^{10,11} sexo e idade.¹² Dentre os fatores imunológicos, ML Flow positivo,^{13,14,15,16,17} ausência de cicatriz de BCG,^{18,19,20} e teste de Mitsuda negativo em contatos.^{12,17} Dentre os fatores genéticos, alguns autores descreveram: suscetibilidade hereditária²¹ e estreita relação genética.²² Os fatores relacionados ao caso índice foram: ser multibacilar, ter índice baciloscópio alto e classificação

de grau 2 de incapacidade.^{7,12,23} O exame de contato é indicado para o manejo clínico e epidemiológico da doença.

A avaliação das evidências científicas ajuda a aprimorar o conhecimento sobre o risco de doenças no grupo de contato. Um levantamento preliminar do PROSPERO, MEDLINE, o Cochrane Database of Systematic Reviews foi conduzido e não encontrou nenhuma revisão sistemática atual ou em andamento sobre o assunto. A última revisão com esta abordagem foi publicada em 2004.²¹ Este protocolo de revisão sistemática terá como objetivo avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença em contatos com hanseníase e a questão norteadora será: Quais são os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença em contatos de hanseníase?

MÉTODOS

A revisão sistemática será conduzida de acordo com a metodologia PRISMA-P para revisões sistemáticas de evidências de eficácia.^{25,26} O protocolo de revisão sistemática foi registrado no PROSPERO, sob o código CRD42020160680. Esta revisão levará em consideração estudos de elegibilidade que investiguem contatos com hanseníase, incluindo contatos domiciliares e contatos sociais; de ambos os sexos, de qualquer idade e considerará estudos que comparem fatores de risco para hanseníase em contatos e fatores de proteção para contatos saudáveis.

Os estudos serão selecionados sem restrição de idioma no período de 2004 a 2020. Serão selecionados estudos experimentais, como ensaios clínicos randomizados e não randomizados controlados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle e estudos analíticos transversais, sem restrição de idioma. Artigos duplicados, revisão narrativa ou sistemática e meta-análise, estudos da população em geral, estudos de pacientes com hanseníase, relatos de casos de outras doenças infecciosas (agudas ou crônicas), séries de casos, entrevistas, cartas editoriais e estudos experimentais envolvendo animais serão excluídos. Os estudos publicados e não publicados serão avaliados para elegibilidade.²⁵

A estratégia de busca foi focada em estudos publicados. Uma busca inicial na base de dados MEDLINE foi realizada para identificar artigos sobre o tema. As palavras do texto nos títulos e resumos de artigos relevantes e os termos de índice usados para descrever os artigos foram usados para desenvolver uma estratégia de busca completa para banco de dados e plataforma. A estratégia de busca, incluindo todas as palavras-chave e termos de índice identificados, será adaptada para cada fonte de informação incluída (Apêndice I). As listas de

referência de todos os estudos selecionados para avaliação crítica serão selecionadas para estudos adicionais. Estudos não publicados e literatura cinzenta também serão pesquisados em busca de estudos relevantes.

Consideraremos as seguintes bases de dados como fontes de informação: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Biblioteca Cochrane, EMBASE (OVID), Fontes de estudos não publicados e literatura cinzenta a serem pesquisadas incluem MedNar, OpenGrey, ProQuest Dissertations and Theses e busca manual. Após a pesquisa, todas as citações identificadas serão agrupadas e carregadas na Rayyan Systems Inc, na qual as duplicatas serão identificadas e removidas. Após um teste piloto, os títulos e resumos serão selecionados por dois revisores independentes para avaliação em relação aos critérios de inclusão para a revisão (ESA; ALGO). O texto completo das citações selecionadas será avaliado em detalhes em relação aos critérios de inclusão por dois revisores independentes (ESA; ALGO). Os motivos para a exclusão de estudos de texto completo que não atendam aos critérios de inclusão serão registrados e relatados na revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os revisores em cada estágio do processo de seleção do estudo serão resolvidas por meio de discussão ou com um terceiro ou quarto investigador, se necessário (NSG). Os resultados da pesquisa e do processo de seleção e inclusão do estudo serão relatados na íntegra na revisão sistemática final e apresentados em um fluxograma acordo com o PRISMA-P.²⁶

Para avaliação da qualidade metodológica, os dois revisores independentes usarão os instrumentos padronizados para desenvolver uma avaliação crítica de estudos de caso-controle, transversais e de coorte, estudos prospectivos e retrospectivos para avaliar os fatores de risco relacionados ao contato da hanseníase no desenvolvimento da doença.²² Autores de artigos serão contatados para solicitar dados em falta ou adicionais para esclarecimentos em qualquer fase, se necessário. Quaisquer divergências entre os revisores serão discutidas e resolvidas. Os resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos serão relatados em formato narrativo e adicionados a uma tabela. Todos os estudos, independentemente da qualidade metodológica dos resultados, serão submetidos à extração e síntese dos dados, quando possível. Os resultados da avaliação crítica por meio das ferramentas NEWCASTLE - OTTAWA e ROBINS-I serão descritos na revisão de forma descritiva. Abordaremos como esses resultados podem influenciar a interpretação das evidências do estudo.

Serão considerados estudos que avaliam os seguintes desfechos: identificação de fatores associados ao desenvolvimento da doença em contatos com hanseníase. Fatores associados ao caso índice, como fatores sociais, nutricionais, genéticos e imunológicos, serão de interesse na revisão. Serão extraídas medidas de tempo e efeito, considerando os resultados obtidos nas

análises de risco relativo, *odds ratio*, risco atribuível e demais medidas aplicáveis aos desfechos do estudo.

Os dados serão extraídos de estudos selecionados de forma independente por dois revisores (ESA; ALGO) usando o Rayyan Systems Inc. Os dados extraídos incluirão detalhes sobre a população, métodos de estudo, exposições e resultados, como a seguir:

- Detalhes do estudo: autor, ano de publicação, país.
- Método / características de estudo: o local de estudo e cenário de pesquisa; desenho do estudo e acompanhamento, população (número de participantes, sexo e idade); fatores de risco (todas as variáveis investigadas no estudo); fatores de proteção incluindo todas as variáveis investigadas no estudo; grupos comparativos;
- Resultados: fatores de proteção (todas as variáveis investigadas / exploradas no estudo); resultados principais (fatores de risco com significância estatística); resultados principais (fatores de proteção com significância estatística); casos detectados entre os contatos/incidência ou prevalência.
- Métodos de análise de dados: estimativas estatísticas expressas por razão de risco, razão de risco relativo, razão de chances, valores de p e intervalos de confiança (IC).

Quaisquer divergências que surjam entre os revisores serão resolvidas por meio de discussão ou com um terceiro revisor (NSG). Analisaremos os dados disponíveis e o impacto da falta de dados será considerado uma limitação do estudo, quando aplicável.

RESULTADO

Os dados serão extraídos dos estudos selecionados serão sintetizados em tabelas, e os resultados compilados serão considerados para o desenvolvimento de uma meta-análise. A síntese e a análise dos dados serão elaboradas para abordar a questão da pesquisa sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença em contatos com hanseníase. Para cada estudo primário, OR e seu erro padrão serão extraídos. Para estudos com variáveis dicotômicas, serão obtidos a partir dos resumos dos modelos de regressão logística, testes qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, ou quando não disponíveis diretamente, serão calculados a partir de dados brutos. Para estudos com variáveis contínuas, as estimativas de OR serão obtidas por meio de transformações dos resultados da regressão linear de acordo com a relação conhecida entre as distribuições normal e logística. Os resultados dos estudos serão agrupados e uma estimativa geral de OR será obtida a partir de modelos de efeitos aleatórios para explicar a heterogeneidade do estudo. Todas as estimativas do modelo serão mostradas com ICs de 95%,

e a estatística Q, a estatística I² e a estatística tau-quadrada serão usadas para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Parcelas florestais para todas as meta-análises serão fornecidas.

Na presença de diferenças de subgrupo, métodos de meta-regressão serão usados para investigar os efeitos de covariáveis categóricas ou contínuas. O viés de publicação será investigado usando o gráfico de funil e o teste de regressão de Egger. Um valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo. Todas as análises serão conduzidas usando Stata ou R. Se a meta-análise não for possível, os resultados serão apresentados em uma forma narrativa, incluindo tabelas e figuras para auxiliar na apresentação dos dados quando apropriado. Temas de interesse, como a identificação de fatores associados ao desenvolvimento da doença em contatos de hanseníase, serão identificados e discutidos. Faremos uma avaliação abrangente da qualidade metodológica dos estudos. A conclusão da revisão está prevista para julho de 2021. As atualizações de buscas serão realizadas, caso necessário.

DISCUSSÃO

Este estudo permitirá avaliar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença em contatos de pacientes com hanseníase. Serão explorados os aspectos sociais, familiares, nutricionais, imunológicos, genéticos, bem como fatores relacionados ao caso índice, que possam estar associados como fatores de risco para adoecimento na população de contatos, e identificaremos fatores de proteção para o desenvolvimento da doença.

O controle dos contatos é um dos pilares estratégicos para que ocorra uma vigilância efetiva,²⁷ mas é preciso realizar o controle de forma sistemática e direcionada para maior efetividade das ações de controle. Outros autores já reforçaram que é importante estruturar novos estudos como caminho para subsidiar o desenvolvimento de outras estratégias para o controle da hanseníase.²⁸

O acompanhamento da população de alto risco é necessário para conseguir um efetivo controle da hanseníase.²⁹ A sistematização do atendimento e a proposição de tecnologias leves para a atenção aos contatos de hanseníase torna-se essencial para o êxito no controle da doença e no diagnóstico precoce, auxiliando em um sistema de vigilância efetivo e gerenciamento de contatos. Espera-se oferecer uma abordagem que contribua para melhorar o conhecimento científico sobre o tema, fornecendo subsídios para estruturação de meios para melhor manejo do grupo de contatos de hanseníase.

A aplicação da saúde baseada em evidências permite explorar e delimitar o risco nesta população, pois a avaliação qualificada do corpo de evidências disponível pode-se identificar possíveis estratégias aplicáveis ao contexto da vigilância de contatos. A saúde baseada em evidências é definida como um uso consciente, explícito e criteriosos da melhor evidência na literatura.³⁰

O potencial deste estudo consiste no preenchimento de uma lacuna do conhecimento científico referente aos determinantes de adoecimento no grupo de contatos e impacto da doença nesta população. É necessário identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da doença para orientar o estabelecimento de estratégias de vigilância adequadas aos contatos de hanseníase. Os resultados da presente revisão sistemática poderão contribuir para o entendimento da epidemiologia da hanseníase e a proposição de intervenções em saúde pública. Espera-se que os resultados deste estudo estejam disponíveis em julho de 2021.

CONCLUSÃO

Espera-se que este trabalho contribua para a identificação e análise dos fatores de risco relacionados ao adoecimento em contatos de hanseníase. Monitorar os contatos é uma das estratégias mais eficazes para o controle da hanseníase. A identificação dos fatores de risco para adoecimento nos contatos pode contribuir para o desenvolvimento de ações em saúde pública e melhoria do processo assistencial.

AGRADECIMENTOS

Este estudo recebeu apoio administrativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. MOCR é bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) - Código Financeiro 001.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores teve qualquer relacionamento financeiro ou pessoal com outras pessoas ou organizações que pudesse influenciar inadequadamente (enviesar) o seu trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Walker SL, Lockwood DNJ. 2007. Leprosy. *Clin Dermatol* 25:16572. <http://dx.doi.org/10.016/j.clin.dermatol.2006.05.0122>.
2. Lyon S, Grossi MA. *Hanseníase*. Rio de Janeiro: Medbook, 2013. 520p
3. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*, 2019, vol. 94, 35/36 (pp. 389–412)
4. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lep Rev.* 2004b; 75:310-6.
5. Calado KLS, Vieira AG, Durães S, Sékula SB, Oliveira MLWDR. Positividade sorológica antiPGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Oct 16]; 80(Suppl 3): S301-S306. [Cited 2019 10 05] Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005001000007&lng=en.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
7. Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JA, Sarno EN, Penna ML. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(3):e1013. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(8).
8. Freitas LR, Duarte EC, Garcia LP. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop Med Int Health.* 2014 Oct;19(10):1216-25.
9. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:80–94.
10. Passos Vázquez CM, Mendes Netto RS, Ferreira Barbosa KB, Rodrigues de Moura T, de Almeida RP, Duthie MS, Ribeiro de Jesus A. Micronutrients influencing the immune response in leprosy. *Nutr Hosp.* 2014;29(1):26-36
11. Silva, C.P.G; Miyazaki, M.C.O.S. Hanseníase e a nutrição: uma revisão da literatura. *Hansen. int;* 37(2): 69-74, 2012. [Cited 2018 0812]. Available from: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1982-51612012000200009&lng=en&nrm=isso.
12. Sarno EN, Duppre NC, Sales AM, Hacker MA, Nery JA, Matos HJ. Leprosy exposure, infection and disease: a 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2012.107(8):1054-1059. [cited 2019 Oct 16]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000800015&lng=en.

13. Andrade AR, Grossi MA, Bühner-Sékula S, Antunes CM. Seroprevalence of ML Flow test in leprosy contacts from State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:56-9
14. Araújo S, Rezende MMF, Sousa DCR, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, 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. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015;48(6):739–745.
15. Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Manrique-Hernández R. Survey to identify Mycobacterium leprae-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(4):332-6.
16. Düppre NC, Camacho LA, Sales AM, Illarramendi X, Nery JA, Sampaio EP, Sarno EN, Bühner-Sékula S. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(6):e171.
17. Goulart IM, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 ;15(1):101-5.
18. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet.* 2004;363(9416):1209-19
19. Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines.* 2010 ;9(2):209-22.
20. Richardus JH, Oskam L. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):19-25
21. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev.* 2004 Dec;75(4):310-26. PMID: 15682969.
22. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis.* 2006 Feb 1;193(3):346-53
23. Carvalho AP, da Conceição Oliveira Coelho Fabri A, Corrêa Oliveira R, Lana FC. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:219.
24. Alecrim ES, Chaves AT, Pôrto LAB, Grossi MAF, Lyon S, Rocha MODC. Reading of the Mitsuda test: comparison between diameter and total area by means of a computerized method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019 Feb 14;61:e5.
25. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
27. Gomes da Silva CF, Toneli Nardi S, Wilian Lozano A, Martins Pinto Neto J, Rodrigo Ramos R, Del'Arco Paschoal V. Fatores de risco para hanseníase identificados a partir de casos notificados num período de 15 anos. *SaudColetiv (Barueri)* [Internet]. 24º de novembro de 2020 [citado 15º de maio de 2021];10(58):3789-802.
- 28 Silva MA, dos Santos Lago K, Martins da Costa C, de Caux Bueno I, Nogueira Rodrigues R. Tendência da situação epidemiológica e operacional da hanseníase no estado de Minas Gerais (2008 - 2018). *SaudColetiv (Barueri)* [Internet]. 29º de setembro de 2020 [citado 15º de maio de 2021];10(56):3122-31.
29. Cardona-Castro Nora M, Restrepo-Jaramillo Sandra, Gil de la Ossa Myriam, Brennan Patrick J. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 May 15] ; 100(7): 703-707. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762005000700003&lng=en.
30. Barini, Orestes. Medicina baseada em evidências. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2001 Dec [cited 2021 May 15] ; 47(4): 294-294. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000400029&lng=en.

APÊNDICE I: Estratégias de pesquisa para BVS (BVS), MEDLINE (PUBMED), CINAHL (EBSCO), Web of Science (ISI), Cochrane Library, and Embase (OVID) databases

Bases	Estratégias	Registros recuperados
BVS	tw:((tw: leprosy OR lepra OR hanseníase OR lepra OR "Doença de Hansen" OR "Hansen Disease" OR "Disease, Hansen" OR "Disease, Hansen's" OR "Hansens Disease" OR leprosy OR "Hansen's Disease") AND (tw: "Contact Tracing" OR "Trazado de Contacto" OR "Busca de Comunicante" OR "Busca de Comunicante de Doenças Transmissíveis" OR "Busca de Comunicante de Doenças Infecciosas" OR "Notificação do Parceiro" OR "Notifications, Partner" OR "Partner Notifications" OR "Tracing, Contact" OR "Communicable Disease Contact Tracing" OR "Infectious Disease Contact Tracing" OR "Partner Notification" OR "Notification, Partner" OR "Epidemiological Monitoring" OR "Monitoreo Epidemiológico" OR "Monitoramento Epidemiológico" OR "Epidemiologic Monitoring" OR "Epidemiologic Surveillance" OR "Monitoring, Epidemiologic" OR "Epidemiologic Surveillances" OR "Monitoring, Epidemiological" OR "Surveillance, Epidemiologic" OR "Surveillances, Epidemiologic" OR "Epidemiological Surveillance" OR monitoring OR monitoreo OR monitoramento OR contact* OR contato*) AND (tw: risk OR riesgo OR risco OR "Relative Risks" OR "Risk, Relative" OR risks OR "Risks, Relative" OR "Relative Risk" OR "Risk Factors" OR "Factores de Riesgo" OR "Fatores de Risco" OR "Population at Risk" OR "Populations at Risk" OR "Factor, Risk" OR "Factors, Risk" OR "Risk Factor" OR "Risk, Population at" OR "Risk, Populations at" OR "Protective Factors" OR "Factores Protectores" OR "Fatores de Proteção" OR "Fatores Protetores" OR "Factor, Protective" OR "Factors, Protective" OR "Protective Factor" OR "Risk Assessment" OR "Medición de Riesgo" OR "Medição de Risco")) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS" OR "WHOLIS" OR "HANSENIASE" OR "IBECS" OR "SES-SP" OR "BDENF" OR "CUMED" OR "BINACIS"))	199
Medline via PUBMED	(((("Leprosy"[Mesh]) OR "Leprosy"[Title/Abstract])) AND (((("Contact Tracing"[Mesh]) OR "Epidemiological Monitoring"[Mesh])) OR ("Contact Tracing"[Title/Abstract] OR "Epidemiological Monitoring"[Title/Abstract] OR Monitoring[Title/Abstract] OR Contact*[Title/Abstract]))) AND (((("Risk"[Mesh]) OR "Risk Factors"[Mesh]) OR "Protective Factors"[Mesh]) OR "Risk Assessment"[Mesh])) OR ("Risk"[Title/Abstract] OR "Risk Factors"[Title/Abstract] OR "Protective Factors"[Title/Abstract] OR "Risk Assessment"[Title/Abstract]))	257

APÊNDICE I: Estratégias de pesquisa para BVS (BVS), MEDLINE (PUBMED), CINAHL (EBSCO), Web of Science (ISI), Cochrane Library, and Embase (OVID) databases (cont.)

Bases	Estratégias	Registros recuperados
Cochrane Central	(Leprosy OR "Hansen Disease" OR "Disease, Hansen" OR "Disease, Hansen's" OR "Hansens Disease" OR Leptosies OR "Hansen's Disease") AND ("Contact Tracing" OR "Notifications, Partner" OR "Epidemiological Monitoring" Monitoring OR Contact*) AND (Risk OR "Relative Risks" OR "Factor, Risk" OR "Protective Factors" OR "FactoresProtectores" OR "Risk Assessment")	19
Embase	('leprosy'/exp OR leprosy) AND ('contact examination'/exp OR 'contact examination' OR 'contact tracing'/exp OR 'contact tracing' OR 'epidemiological monitoring'/exp OR 'epidemiological monitoring' OR 'monitoring'/exp OR monitoring OR 'contact'/exp OR contact) AND ('risk'/exp OR risk OR 'risk factor'/exp OR 'risk factor' OR 'protection'/exp OR protection OR 'protective factors'/exp OR 'protective factors' OR 'risk assessment'/exp OR 'risk assessment')	69

5.2 Artigo 2

Factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: a systematic review

ABSTRACT

People who interact with leprosy patients in their environment, neighborhood, family, or social relationship are at risk to develop the disease. This systematic review investigated the risk and protective factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts. Studies were searched on Cochrane Library, PubMed (MEDLINE), Embase, Biblioteca Virtual em Saúde, grey literature and hand search until July 2021. Study selection, data extraction and quality assessment was independently performed by two investigators. Quality assessment was performed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). This review was register in PROSPERO (CRD42020160680). Seventeen articles fulfilled inclusion criteria (n=544). Immunological and molecular factors, such as Anti-phenolic Glycolipid Antibodies (Anti-PGL-1) seropositivity, negative Mitsuda test, absence of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) scar, positive Polymerase Chain Reaction (PCR) in blood; age and race; conviviality, education, contact time and type of contact, as well as elements related to the index case (bacilloscopic index; genetic conditions, family relationships), and some combined factors were shown to be relevant risk factors associated with the development of disease in Brazilian leprosy contacts. The protective factors reported were the presence of one or more BCG scars, positive Mitsuda test, and education level. All selected studies were considered of high quality according to NOS. The knowledge of disease-related risk and protective factors provides the scientific basis for decision-making in the management of disease in leprosy contacts.

Keywords: Leprosy; Risk factors; Protective factors; Public health surveillance; Systematic review.

INTRODUCTION

Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, also called Hansen's bacillus, which affects the skin and peripheral nerves. The main route of leprosy transmission is through the upper airways. This disease is important for public health, mainly due to its high potential to cause physical disabilities¹. The late diagnosis of leprosy is a global concern since 7,198 new cases of leprosy have already been diagnosed with grade-2 disabilities (G2Ds) in 2020. Most of them were contacts of leprosy patients².

In 2020, 127,396 new cases of leprosy were reported worldwide, comprising 19,195 in the Americas. Brazil is the second country with the highest number of new cases and presents a high burden of the disease. In 2020, 17,979 new cases were reported in Brazil, 8.3% with grade 2 disability. In children, 878 new cases were reported, 4% with grade 2 disability².

Leprosy contacts can be defined as people who interact with an individual diagnosed in their environment, neighborhood, family, or social relationship. Being a household contact exhibits an increased risk of developing the disease when compared to the general population^{3,4}. Multiple factors that can lead to illness in contacts have been described in the literature encompassing aspects related to the index case (IC)⁵, immunological factors^{4,6-11}, nutritional aspects^{12,13}, family relationships, and social factors^{8,13-17}, among others. Therefore, the purpose of this systematic review was to investigate factors associated with the development of the disease in Brazilian leprosy contacts.

METHODS

Study registration

This systematic review complies with the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹⁸ and PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)¹⁹. The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under reference code CRD42020160680. The preliminary version of the study protocol was revised to adapt the inclusion criteria and focus on primary studies developed with the Brazilian population.

Search strategy and eligibility criteria

The research question was defined by using the PECO formulation guidance, as follows: Population (P): leprosy contacts; exposure (E): risk factors for leprosy contacts to become ill; comparator (C): leprosy contacts who did not develop illness after exposure; outcome (O): illness. The outcomes of interest included the factors associated with the development of disease in Brazilian leprosy contacts.

The following databases were considered to search for articles: MEDLINE (by PubMed), Embase (by OVID), Cochrane Library, LILACS, WHOLIS, HANSENÍASE, IBECs, Secretariat of Health of the State of São Paulo, BDENF - Nursing, CUMED, and BINACIS (by Biblioteca Virtual em Saúde). The grey literature was screened on MedNar, OpenGrey and ProQuest. A hand search was also performed in the lists of the selected articles. The complete search strategies and their descriptors were presented in the Appendix A1.

No language restrictions were applied to the search, although the full-text review was limited to articles published in English, Spanish, and Portuguese. The period of publication was limited in January 2004 to July 2021, considering the previous systematic review²⁰. Studies were eligible for inclusion if to present the description of household contacts, peridomiciliary and social leprosy contacts; risk and/or protective factors for healthy Brazilian contacts; observational studies. The choice to include observational studies allowed to synthesize data from analytical studies comparing groups of leprosy contacts who developed or not the disease and investigating risk/protective factors with data collected in real-world scenarios. Both sexes and different age groups were included. Studies were excluded if they were classified as reviews, case reports, interviews, letters to the editor, or experimental studies.

Selection of studies and data extraction

Electronic search results from defined databases were uploaded to the Rayyan Qatar Computing Research Institute²¹. Study selection and data extraction was independently performed by two investigators. A third reviewer resolved any disagreements. We used a standardized Microsoft Excel sheet for data extraction including author(s), publication year, title, journal, study design, setting, number of study participants, comparative groups (leprosy contacts and healthy participants), sex, age, events among contacts, prevalence or incidence of leprosy in contacts, contact classifications (household, neighbors, and social contacts), and risk and protective factors involved in the development of leprosy among contacts. The funding sources of the studies were also described, if available. Data of risk and protective factors were summarized, considering: immunological factors, genetic aspects, social determinants, factors

related to the relationship with the contacts and with the index cases, combined factors, factors related to the index case, and factors in people less than 15 years old. The factors were expressed as odds ratios (ORs), adjusted odds ratios (aORs), hazard ratios (HRs), relative risk (RR), adjusted relative risk (aRR), confidence intervals (CI), and/or *p*-values.

Risk of bias and quality assessment

Relevant study data were screened and assessed for quality using the adapted Newcastle-Ottawa Scale (NOS). This scale is used for the quality assessment of case-control and cohort studies²². NOS stars awarded for each quality item enabled a quick visual evaluation, with the highest-quality studies awarded up to nine stars. Studies scored above six stars are considered of high quality.

RESULTS

The factors associated with the development of the disease in Brazilian leprosy contacts included sociodemographic, genetic, and immunological variables. The main risk factors reported were Anti-phenolic Glycolipid Antibodies (Anti-PGL-1) seropositivity, negative Mitsuda test, absence of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) scars, positive Polymerase Chain Reaction (PCR) in blood; age and race; conviviality, contact time, and type of contact; bacilloscopic index and education of leprosy index cases, as well as consanguinity/family relationships. The presence of BCG vaccine scar, anti-PGL-1 seronegativity, and positive Mitsuda test were described as protective factors. The heterogeneity of the reported variables hindered the comparison among studies and the performance of a meta-analysis. A summary of the selection process of articles is detailed in the PRISMA flow diagram (Figure 1). We identified 544 records from electronic databases, being selected 17 studies for this systematic review. We provided a list of all potentially relevant studies that were read in full but were excluded during the selection process (Appendix A2).

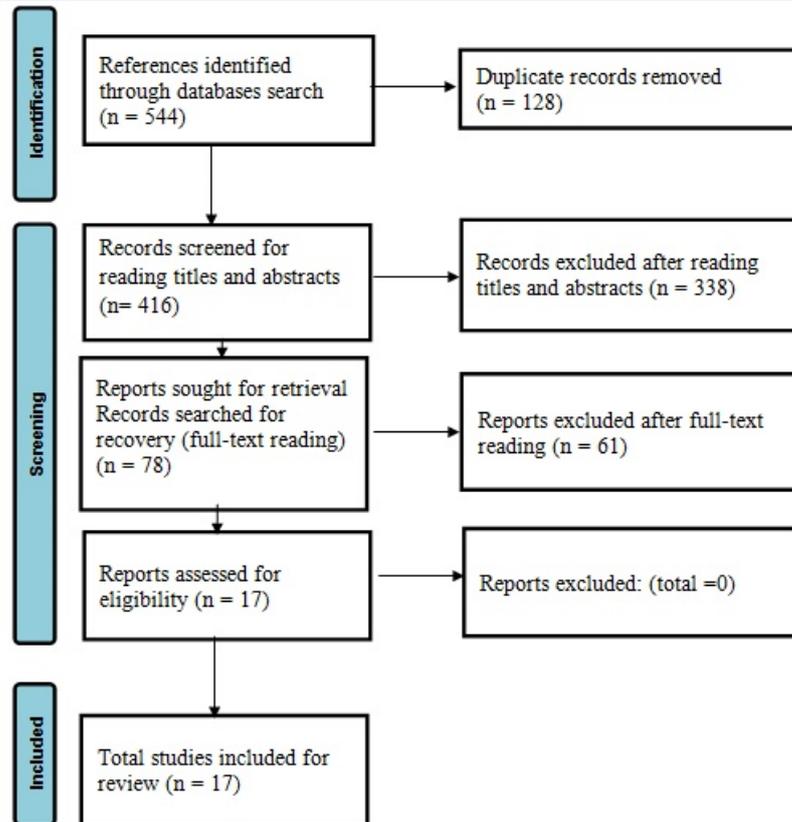


Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram summarizing the systematic search and review process.

Study Characteristics

The summary of the studies is shown in Table 1 and Table 2. Of the 17 reports, 72,876 leprosy contacts were enrolled. Regarding the study design, 15 cohort^{7,8,10,15,23–33} and two case-control studies^{34,35} were included in this review. All selected studies were considered of high quality according to NOS with scores of 7 and 8 (Table 1). Details on the assessment of the quality of studies using the NOS are presented in Appendix A3. Most studies (13; 76.5%) were funded, comprising eleven studies funded by the Brazilian government or its partnership with Brazilian research agencies^{10,15,24,25,26,29,31,32,33,34,36}, and three funded by an international non-governmental organization (Netherlands Leprosy Relief)^{27,28,29}.

Most studies recruited contacts in outpatient settings (70.6%), followed by home visits (23.5%) and population-based studies with medical record reviews (5.9%). Most studies were conducted in the Southeast region (64.7%), followed by the Northeast (11.7%), North (5.8%), and Midwest (5.8%) regions, as well as national-level studies (12%). The age of the participants

ranged from 0 to 90 years. Twelve studies addressed only household contacts and five addressed household, social, and neighborhood contacts.

Table 1. Study characteristics of the included articles

Article numbers	Authors	Study design	Leprosy contacts (n)	Index-cases (n)	Comparative group	Prevalence/Incidence for leprosy contacts detected	Classification	NOS score*	Funding sources
1	Durães et al. ²⁷	cohort	254	20	--	55/254 (21.7%)	Household, peridomicile, and social contacts	7	NLR
2	Goulart et al. ¹⁰	cohort	1,396	367 families	--	28 (2%)	Household contacts	8	FAPEMIG, CNPq, CAPES, FINEP, and the Brazilian Ministry of Health NLR
3	Durães et al. ²⁸	cohort	1,098	107	--	211 (20.3%)	Household and, peridomicile contacts	7	
4	Sales et al. ¹⁵	cohort	6,158	1,201	--	452 (7.3%)	Household and non-household contacts	8	CNPq, FAPERJ, and FIOCRUZ
5	Düppre et al. ²⁹	cohort	2,135	668	--	46 (2.2%) coprevalent/ (60) 2.8% incidence. Incidence density of 5.08/1.000 per person-years The incidence rate of 0.01694 cases per person-year in the first five years of follow-up	Household contacts	8	FIOCRUZ, Brazilian Ministry of Health, NLR and CNPq None
6	Sarno et al. ⁷	cohort	--	--	--	incidence of 2.01 per 1000 people/year.	Household contacts	8	
7	Dos Santos et al. ³¹	cohort	7,174	1,360	--		Household, family, and social contacts.	8	None

Table 1. Study characteristics of the included articles (cont.)

Article numbers	Authors	Study design	Leprosy contacts (n)	Index-cases (n)	Comparative group	Prevalence/Incidence for leprosy contacts detected	Classification	NOS score*	Funding sources
8	Reis et al. ³⁶	cohort	826	200	--	26/826 (3.1%)	Household contacts	8	FAPEMIG, CNPq, CAPES and National Fund for Health/Brazilian Ministry of Health.
9	Araújo et al. ⁸	cohort	2,992	--	--	75 (2.5%)	Household contacts	8	None
10	Barreto et al. ³²	cohort	750 time 1/ 254 time 2	--	--	43/254 (16.9%)	Household and social contacts	8	CNPq, CAPES, CAPES PROAMAZONIA, FAPESPA, SESP, UFPA, FAEPA-HCFMRP-USP, NIH, MALTALEP, NIAID, PROPEP/UFPA and FADESP
11	Araújo et al. ³³	cohort	104	--	--	7 (6.7%)	Household contacts	8	FAPEMIG, CNPQ, CAPES, and the National Fund for Health/Brazilian Ministry of Health.
12	Santos et al. ³¹	case control	210	--	175 seropositive and 35 seronegative household contacts	4%*(7/175) positive bacilloscopy/ 32.2% (19/59) * neural thickening in the clinical evaluation	Intradomicile and extradomicile contacts.	8	CNPq and FAPEMIG

Table 1. Study characteristics of the included articles (cont.)

Article numbers	Authors	Study design	Leprosy contacts (n)	Index-cases (n)	Comparative group	Prevalence/Incidence for leprosy contacts detected	Classification	NOS score*	Funding sources
13	Tiemi-Nagao et al. ²³	cohort	68	--	--	8 (11.8%)	Household and peridomicile contacts	8	None
14	Gomes et al. ²⁴	cohort	5,061	--	--	92/5,036 (1.8%)	Household contacts	8	CNPq and FAPEMIG
15	Manta et al. ²⁵	cohort	2,437	--	--	69 (2.8%)	Household contacts	8	LRI, FAPERJ, CNPq, CAPES and the National Fund for Health, Brazilian Ministry of Health
16	Teixeira et al. ²⁶	cohort	42,725	17.876	--	829 (1.9%)	Household contacts	7	CNPQ, Wellcome Trust, CAPES
17	Rodrigues et al. ³⁴	case-control	204	--	40 children <15 years (ex-intradomiciles and 164 <15 years)	The overall incidence rate was 16.94 per 1,000 people/year of follow-up between 1987-1991.	Household and peridomicile contacts	7	Brazilian Ministry of Health, Applied Research in Health Surveillance

Abbreviations: NOS: New-Castle Scale; FAPEMIG: Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais; CNPq: Brazilian National Council for Scientific and Technological Development; CAPES: Brazilian Coordination for Improvement of Higher Education Personnel; FINEP: Financier of Studies and Projects; FAPERJ: Research Support Foundation of the State of Rio de Janeiro; FIOCRUZ: Oswaldo Cruz Foundation; NLR: Netherlands Leprosy Relief; NIH: National Institutes of Health; MALTALEP: Order of Malta; NIAID: National Institutes of Allergy and Infectious Diseases; FAPESPA: Amazon Foundation for Studies and Research; SESA: Secretary of State for Health of Pará; UFPA: Universidade Federal do Pará; FAEPA-HCFMRP-USP: Teaching, Research and Assistance Support Foundation of the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo; PROPESP/UFPA: Dean of Research and Graduate Studies at the Universidade Federal do Pará; FADESP: Research Support and Development Foundation; LRI: Leprosy Research Initiative; FAPERJ :Foundation for Research Support of the State of Rio de Janeiro; Dean of Research and Graduate Studies at the Universidade Federal do Pará. *Note: Above six superior stars: high quality studies by the NOS scale.

Table 2. Risk factors associated with illness in leprosy contacts

Risk factors	Authors	Results	Risk/chance estimates	CI (95%)	P-value	N Total
Positive ELISA/ ML flow	Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	ML flow (PGL-1)	OR=5.58	2.56–12.15	-	1.396
	Düppre <i>et al.</i> ²⁹	PGLI (+)	OR=3.2	1.6–6.1	-	2.135
	Barreto <i>et al.</i> ³²	Elisa + anti-PGL-I IgM	OR=2.7	1.29–5.87	<0.01	254
	Araújo <i>et al.</i> ⁸	Elisa anti-PGL-I positive	RR=5.688	3.2412– 9.9824	-	2.992
	Araújo <i>et al.</i> ³³	Anti-PGL-I positive	LR +=3.69/ RR=5.97	[1.67–8.16]/ [1.45–24.5]	-	104
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Elisa positive anti-PGL-I	OR=4.04	1.24–13.21	p=0.020	210
	Tiemi-Nagao <i>et al.</i> ²³	PGL-1 positive in contacts from 4 to 15 years	RR=8.5	4.0–18.0	<0.05	69
Negative Mitsuda Test	Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	The estimated risk of disease occurrence is 6.25 times higher. for contacts with a Mitsuda result ≤7 mm	OR=0.16	0.05–0.46	-	1.396
	Sarno <i>et al.</i> ⁷	Mitsuda reaction negative	OR=3.093	1.735–5.514	<0.001	-
Positive PCR in blood	Reis <i>et al.</i> ³⁶	ML0024 qPCR positivity	OR=14.78	3.6–60.8	<0.0001	826
	Araújo <i>et al.</i> ³³	Positive qPCR in blood samples	RR/LR+=5.54	1.30–23.62	-	104
	Santos <i>et al.</i> ³¹	qPCR in peripheral blood positive	OR=2.08	1.08–4.02	p=0.028	210
BCG scar	Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	The absence of BCG scar risk is 3.7 times higher for contacts without scar	OR=0.27	0.13–0.59	-	1.396

Table 2. Risk factors associated with illness in leprosy contacts (cont.)

Risk factors	Authors	Results	Risk/chance estimates	CI (95%)	P-value	N Total
BCG scar	Sarno <i>et al.</i> ⁷	Absence of BCG scar	OR=0.380	0.215–0.672	<0.001	-
	Düppre <i>et al.</i> ²⁹	Higher risk among unvaccinated	OR=1.8	8.3-4.6	0.03	2.135
	Düppre <i>et al.</i> ²⁹	BCG scar in contact PGL1+	aRR=4.1	1.8-8.2	-	2.135
Age	Manta <i>et al.</i> ²⁵	Greater than 60	HR=32.4	3.6–290.3	0.0001	2.437
	Teixeira <i>et al.</i> ²⁶	Older than 50 years	aOR=3.11	2.03-4.76	-	4.509
	Rodrigues <i>et al.</i> ³⁴	Under 15 years old	aOR=3.41	1.24-9.39	0.018	204
Breed (skin color)	Santos <i>et al.</i> ³¹	Black and brown skin color (prevalent)	aOR=1.32	1.02-1.70	0.034	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Black and brown skin color (incidents)	aRR=1.66	1.14-2.42	0.008	6.644
Education	Santos <i>et al.</i> ³¹	Education up to 4 years	aOR=2.18	1.42-3.35	<0.001	4.443
	Santos <i>et al.</i> ³¹	4 to 10 years of schooling	aOR=1.33	0.81-2.18	-	4.443
Contact time	Santos <i>et al.</i> ³¹	Time of living >5 years with the index case	aOR=1.48	1.02-2.15	0.041	4.443
Contact type	Durães <i>et al.</i> ²⁸	Household contact	aOR=2.44	1.69- 3.4	<0.0001	1.040
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Household contact (co-prevalents)	OR=1.33	1.02-1.73	-	6.158
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Household contact	OR=1.96	1.29-2.98	-	6.158
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Household contact	aOR=1.33	1.00-1.77	0.048	7.012

Table 2. Risk factors associated with illness in leprosy contacts (cont.)

Risk factors	Authors	Results	Risk/chance estimates	CI (95%)	P-value	N Total
Contact type	Teixeira <i>et al.</i> ²⁶	Household contact	OR=1.48	1.17-1.88	-	42.725
Consanguinity/Relationship	Durães <i>et al.</i> ²⁷	Consanguineous	OR=2.8	1.77-7.74	-	197
	Durães <i>et al.</i> ²⁸	First degree kinship	OR=2.42	1.75-3.35	<0.0001	1.040
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Consanguineous	OR=1.89	1.42-2.51	-	6.158
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Spouse, fiance and boyfriend/girlfriend (prevalent)	aOR=1.25	0.74–2.11	-	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Parents (prevalent)	aOR=1.69	0.97–2.96	-	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Brother (prevalent)	aOR=2.75	1.65-4.57	<0.001	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Son (prevalent)	aOR=2.00	1.18-3.39	0.01	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Other consanguine relatives (prevalent)	aOR=1.70	0.98–2.94	-	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Spouse, fiancé and partner (incidents)	RR=7.53	2.51- 22.57	<0.001	6.831
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Uncle, nephew, cousin, grandfather, and grandson	aRR=3.71	1.24-11.06	0.0019	6.831
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Parents (incidents)	aRR=10.93	3.48-34.27	<0.001	6.831
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Brother (incidents)	aRR=7.03	2.41-20.46	<0.001	6.831
Santos <i>et al.</i> ³¹	Son (incidents)	aRR=5.34	1.74-16.38	0.003	6.831	
Index case education	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Up to 4 years of schooling	OR=2.72	1.54-4.79	-	6.158
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	4 to 10 years of schooling	OR=2.40	1.30-4.42	-	6.158

Table 2. Risk factors associated with illness in leprosy contacts (cont.)

Risk factors	Authors	Results	Risk/chance estimates	CI (95%)	P-value	N Total
Bacilloscopic index of the index case	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Bacillary index from one to three compared to IC with BI 0 (co-prevalents)	OR=1.79	1.19–2.17	-	6.158
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Bacillary index greater than 3 compared to IC with BI 0	OR=4.07	2.73- 6.09	-	6.158
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Bacillary index from one to three compared to IC with BI 0	OR=4.30	2.12-8.71	-	6.158
	Sales <i>et al.</i> ¹⁵	Bacillary index greater than 3 compared to IC with BI 0 (co-prevalents)	OR=7.31	3.63-14.75	-	6.158
	Santos <i>et al.</i> ³¹	BI 0.1 to 3.0 (incidents)	aRR=3.68	1.99-6.82	<0.001	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	BI >3 (incidents)	aRR=5.27	2.96-9.38	<0.001	7.012
	Santos <i>et al.</i> ³¹	BI 0.1 to 3.0 (prevalent)	aRR=3.68	1.99-6.82	<0.001	6.831
	Santos <i>et al.</i> ³¹	BI >3 (prevalent)	aRR=5.27	2,96-9.38	<0.001	6.831
Factors in children under 15 years old	Rodrigues <i>et al.</i> ³⁴	Age: 8 to 14 years compared to individuals aged 1 to 7 years	aOR=3.41	1.24 a 9.39	p=0.018	204
	Rodrigues <i>et al.</i> ³⁴	Area of residence for children under 15(rural)	aOR=2.60	1.11-6.09	0.027	204
	Rodrigues <i>et al.</i> ³⁴	Waste disposal (without garbage collection)	aOR=7.31	191-27.98	0.004	204

Table 2. Risk factors associated with illness in leprosy contacts (cont.)

Risk factors	Authors	Results	Risk/chance estimates	CI (95%)	P-value	N Total
Factors in children under 15 years old	Rodrigues et al. ³⁴	Family history of the disease	aOR=8.76	3.41-22.50	0	204
	Rodrigues et al. ³⁴	Contact time greater than five years	aOR=3.36	1.45-7.78	0.005	204
	Teixeira et al. ²⁶	Male	aOR=1.70	1.20-2.42	-	20.629
Combined risks	Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	MI flow; Mitsuda Test; BCG Scar	OR=24.47	9.7-61.5	-	1.396
	Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	BCG (-) and Mitsuda (+)	OR=19.16	8.1-45.5	-	1.396
	Barreto <i>et al.</i> ³²	Absence of BCG scar, Mitsuda <7mm, and + anti-PGL-I	RR=8.109	5.1167-12.8511	-	2.992

Abbreviations: CI: confidence interval; PGL1: phenolic glycolipid I; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; OR: odds ratio; RR: relative risk; BCG: Bacillus of Calmette Guérin; LR+: positive likelihood ratio; qPCR: quantitative polymerase chain reaction; aRR: adjusted relative risk; HR: hazard ratio; aOr: adjusted odds ratio; BI: Bacillary index; a: Neural impairment.

Risk factors associated with the illness in leprosy contacts

Immunological factors

Positive Anti-PGL-1/positive ELISA

Seven studies investigated the association between illness among contacts and the presence of positive PGL-1/positive ELISA^{8,10,23,29,32,33,35}. One study reported a risk of developing leprosy 5.58 times higher when ML Flow was positive in contacts¹⁰. This result was in line with another study showing that positive Anti-PGL-1 in contacts had 3.2 fold greater chance of becoming ill compared to those with negative Anti-PGL-1 (OR=3.2; 95% CI: 1.6-6.1)²⁹.

Other findings related to the risk of illness between positive and seronegative Anti-PGL-1 in contacts included estimates of RR=2.7 (95% CI: 1.29-5.87)³²; RR=5.688 (95% CI: 3.2412-9.9824)⁸; and RR=5.97 (95% CI: 1.45-24.5)³³.

Furthermore, seropositive contacts had a 4.04 times greater chance of neural impairment compared to seronegative contacts (OR=4.04; 95% CI: 1.24-13.21)³⁵. Positive Anti-PGL-1 in contacts between four and 15 years was reported to be associated with the development of disease, presenting RR=8.5 (95% CI: 4.0-18.0)²³.

Mitsuda test

Two studies identified an association between illness and negative Mitsuda test^{7,10}. An estimated 6.25-fold increased risk of developing the disease was described for contacts with Mitsuda results ≤ 7 mm¹⁰ (OR =0.16; 95% CI: 0.05-0.46) and 3-fold increased risk in a cohort followed for 25 years (OR=3.093; 95% CI: 1.735-5.514)⁷.

BCG vaccine scars

Three studies identified an association between illness and the absence of BCG scars^{7,10,29}. They pointed out 3.7 times higher risk for contacts without a scar¹⁰, and 1.8 times higher among unvaccinated than vaccinated contacts⁷.

Four studies identified that the presence of a BCG vaccine scar was considered a protective factor in developing leprosy^{8,10,24,31}. The presence of at least one BCG vaccine scar showed 2.44 times greater protection against neural impairment in leprosy contacts³⁵.

Genetic factors

Consanguinity

Four studies have identified the association between illness and consanguinity^{15,27,28,31}. The probability of getting sick among consanguineous family members was higher than among non-consanguineous individuals, with estimates reported as OR=2.8 (95% CI: 1.77-7.74)³⁵ and OR=1.89 (95% CI: 1.42-2.51)¹⁵. When the kinship is of the first degree, the chance of developing leprosy was OR=2.42 (95% CI: 1.75; 3.35)²⁸. Regarding incident cases, the reported risk factors were: being father or mother (aRR=10.93; 95% CI: 3.48-34.27); son (aRR=5.34; 95% CI: 1.74-16.38); brother (aRR=7.03; 95% CI: 2.41-20.46), uncle, nephew, cousin, grandfather, and grandson (RR=3.71; 95% CI: 1.24-11.06); wife, fiancé, and partner (aRR=7.53; 95% CI: 2.51-22.57). There was also an association between kinship and illness for co-prevalent cases³¹.

Mycobacterium leprae positive PCR

Two studies identified an association between illness and positive PCR^{33,36}. The ML0024 qPCR positivity at the time of diagnosis of the index case showed OR=14.78 for developing leprosy (95% CI: 3.6-60.8; p<0.0001). Another study suggested the combination of this marker with other prognostic markers for contact management³⁶. The qPCR was positive in blood samples of 104 contacts. The probability of disease outcome was estimated, as well as the relative risk, by comparing the results in the household contacts who had the disease with the results of those without clinical manifestations during follow-up (LR + and RR=5.54; 95% CI: 1.30-23.62)³³. Another study identified that positivity for qPCR in peripheral blood

presented 2.08 times higher concerning neural impairment in leprosy contacts (OR=2.08; 95% CI: 1.08-4.02)³⁵.

Sociodemographic determinants

Age

Three studies identified the age of the contact as a risk factor associated with illness^{25,26,34}. Overall, there was a variation for extreme ages, such as children younger than 15 years (aOR=3.41; 95% CI: 1.24-9.39), contacts older than 50 years (aOR=3.11; 95% CI: 2.03-4.76)²⁶, and also people older than 60 years (HR=32.4; 95% CI: 3.6-290.3)²⁵.

Ethnic

Being of African descent, and having black or brown skin color were reported to have a RR=1.66 among incident cases (95% CI: 1.14-2.42) and aOR=1.32 for prevalent cases (95% CI:1.02-1.70)³¹.

Education

One study identified the association between the schooling of the contact and leprosy disease. In the analysis of prevalent cases, an aOR=1.33 (95% CI: 0.81-2.18) was identified in contacts who had between four to ten years of schooling, and aOR=2.18 (95% CI: 1.42-3.35) for contacts with less than four years of schooling³¹.

Factors related to cohabitation

Four studies identified an association between illness and type of contact^{15,26,28,31}. The risk of becoming ill among household contacts was confirmed, with aOR=2.44 (95% CI: 1.69; 3.4) when compared to non-household contacts²⁸; OR=1.96 (95% CI: 1.29-2.98) for incident cases¹⁵, and OR=1.33 (95% CI: 1.02-1.73) for co-prevalent cases, which was in line with another study³¹ presenting aOR=1.33 (95% CI: 1.00-1.77) for co-prevalent cases. An OR=1.48 (95% CI: 1.17-1.88) was reported for household contacts of the multibacillary patients²⁶.

One study identified an association between illness and the time living together and/or cohabiting, showing that the longer the time of exposure to the bacillus, the greater the chance of becoming ill³¹. Living together for over five years with the index case showed an aOR=1.48 (95% CI: 1.02-2.15) for becoming ill when analyzing prevalent cases³¹.

Factors related to the index case

Regarding the index case, the relevant factors for the development of the disease in the group of contacts were education¹⁵ and bacilloscopic index^{15,31}. For prevalent cases, the chance of becoming ill among contacts of multibacillary patients with bacillary index (BI) from one to three presented an OR=1.79 (95% CI: 1.19–2.17) when compared to the index case with BI zero. For BI higher than 3, the result was OR=4.07 (95% CI: 2.73-6.09) when compared to patients with BI zero¹⁵.

For incident cases, the chance of developing illness being a contact of a leprosy patient with BI higher than 3 was RR=5.27 (95% CI: 2.96-9.38) and contacts of patients with BI between 0.1 to 3 was aRR=3.68 (95% CI: 1.99-6.82)³¹. Index case education up to four years showed an OR=2.72 (95% CI: 1.54-4.79) and education from four to 10 years presented an OR=2.40 (95% CI: 1.30-4.42), being a risk factor among co-prevalent cases¹⁵.

Combined risks

Two studies identified an association between BCG, ML Flow, Mitsuda test, and the development of leprosy in contacts^{8,10}. The relationship between the amount of BCG scars, Mitsuda test, and ML Flow serological test was identified. The presence of one or two BCG vaccine scars in the leprosy contact showed a higher cellular immune response in the Mitsuda test.

Factors in children under fifteen years old

The following factors were associated with leprosy, after adjustments: age (OR=3.41; 95% CI: 1.24-9.39), residence area (OR=2.60; 95% CI: 1.11-6.09), garbage disposal (OR=7.31; 95% CI: 1.91-27.98), family history of the disease (OR=8.76; 95% CI: 3.41-22.50), and length of residence (OR=3.36; 95% CI: 1.45-7.78)²⁶.

Becoming ill among individuals aged from eight to 14 years presented an OR=3.4 (95% CI: 1.24-9.39) when compared to individuals aged from one to seven years. Those living in rural areas who developed the disease presented an OR=2.6 (95% CI: 1.11-6.09) compared to people living in urban areas. Developing leprosy had an OR=7.3 (95% CI: 1.91-27.98) when garbage was burned or buried compared to those with access to garbage collection. Children with a family history of leprosy presented an OR=8.76 (95% CI: 3.41-22.50) to develop the disease compared to those with no family history. The probability of leprosy occurrence was 3.3 times higher when living in a residence for more than five years with the index case than living for less time in the same residence²⁶.

Protective factors against illness in leprosy contacts

The protective factors against illness were the presence of one or more BCG vaccine scars,^{8,10,24,31,35} positive Mitsuda test⁸ and the level of education of leprosy contacts²⁶. The protection factors are described in Table 3.

Table 3. Protective factors against illness in leprosy contacts.

Protective factors	Authors	Results	Statistical results	CI (95%)	p-value	N Total
BCG scars	Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	One or more BCG scars	72.9% - 0.27	0.13 a 0.59	-	1,396
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Presence of BCG scar	OR=0.30	0.22-0.41	-	7,174
	Santos <i>et al.</i> ³¹	Presence of BCG scar	0.22-0.41	0.44-0.90	-	7,174
	Araújo <i>et al.</i> ⁸	Two or more BCG scars	RR=0.045 9	0.006- 0.338	-	2,992
	Gomes <i>et al.</i> ²⁴	Two scars compared to no BCG scars	RR=0.41	0.2016- 0.8319	p= 0.007	5,661
	Santos <i>et al.</i> ³¹	One BCG scar	OR =0.41	0.18 a 0.98	p= 0.044	210
Positive Mitsuda Test	Araújo <i>et al.</i> ⁸	Mitsuda reactions >7 mm compared to 0-3 mm reactions	RR= 0.1446	0.0566- 0.3696	-	2,992
Education/scholarity	Teixeira <i>et al.</i> ²⁶	No schooling or preschool	aOR=0.59	0.38-0.92	-	819

OR = odds ratio; RR = relative risk; aOR = adjusted odds ratio.

DISCUSSION

This systematic review described factors associated with the development of disease in leprosy contacts in the Brazilian population. In this review, all selected studies were classified as of high quality, which indicates the consistency of their results. Most studies were funded by organizations with no potential economic interests, which may contribute to a more independent interpretation of data. The identification of risk and protective factors in the Brazilian population can substantiate the establishment of strategies for early case detection, monitoring of leprosy contacts, and controlling the disease, helping health managers to improve the effectiveness of actions in public health. The heterogeneity of the variables described revealed the complexity of assessing a neglected disease and may compromise the identification of important factors to be considered for decision-making in healthcare. A broad overview of risk and protective factors was provided to enrich the discussion on the disease development process in leprosy contacts.

Immunological factors

The selected studies confirmed the importance of Anti-PGL-1 serology for the identification of contacts at higher risk of illness. It is known that Anti-PGL-1 serology has a strong association with smear microscopy since the gradual increase in BI is accompanied by a semiquantitative increase in antibody levels measured by test^{37,38}. The findings corroborate other studies, which identified that this test helps detecting contacts that tend to develop leprosy, regardless of the clinical form of the index case^{3,39,40} and that illness among seropositive individuals can vary from two to 13%^{4,8,10,29,41}. A systematic review and meta-analysis of cohort studies classified contacts according to positivity for Anti-PGL-1 in the first assessment with at least a one-year follow-up showed that contacts who were Anti-PGL-1 positive at the start of the study were three times more likely to develop leprosy⁴². These data reinforce the importance of testing to monitor leprosy contact⁷.

The Mitsuda test helps for the diagnosis of leprosy⁴³, especially when combined with other tests and can also be useful for monitoring household and social contacts of leprosy patients^{44,45,46}. The results found regarding the Mitsuda test have also been elucidated by other authors. Mitsuda positive reactions were observed between 59% and 88.2%^{45,47,48} of healthy contacts, and the proportion of positive reactions may increase with age⁴⁴. In a study with leprosy patients, the participation of the allele HLA-DQ1 in the absence of response to the

Mitsuda test⁴⁹ has been reported. Then, new studies investigating cellular immunity in leprosy contacts would contribute substantially to getting new biomarkers³⁹.

About the BCG vaccine scars, the increased immune response against leprosy after vaccination has already been demonstrated, and the application of an additional dose of BCG has been reported to be even more protective^{9,11}. A meta-analysis⁹ identified a protective effect of BCG of 26% among experimental studies and 61% among observational studies. The protection was greater against multibacillary forms of leprosy compared to paucibacillary forms. Another meta-analysis also confirmed that there is sufficient and convincing evidence for the protective effect of BCG vaccination against leprosy patients⁵⁰.

The protective effect of BCG vaccination has been demonstrated with a range of 20-90%, and there is consistent evidence for its role in reducing the incidence of leprosy^{11,50,51}. These findings support the introduction of BCG vaccination as a protective factor against the development of leprosy among contacts, and the absence of vaccine scar as a risk factor for becoming ill.

In summary, there is an association between Anti-PGL-1, IgM serology, Mitsuda test, and BCG scars with the risk of illness, especially when these factors are combined. Some follow-up studies on the illness of leprosy contacts positively correlated BCG scars, Mitsuda test, and ML Flow result^{7,8,39}. These results indicate the importance of performing these tests in the surveillance of leprosy contacts.

Genetic conditions

Consanguinity has been reported to be a risk factor for developing illness in leprosy contacts. Genetic-based studies have identified polymorphisms that may be associated with susceptibility to leprosy in index cases and contacts⁵²⁻⁵⁴. Genetic and/or environmental factors may exert a crucial influence on the transmission of *M. leprae* infection and/or the pathogenesis of leprosy⁵⁴. There is a close genetic relationship in leprosy among family members, especially between children, parents, and siblings.

The blood PCR should be considered as a risk factor, but associated with other factors³⁶, reinforcing the importance of considering not only genetic factors but also other factors for a better understanding of the disease process. Blood PCR presented in leprosy contacts high sensitivity and allowed the detection of bacterial cells from the amplification of DNA fragments³⁷. For detection of the *M. leprae* bacillus, blood samples, cellular scrapings, skin biopsy, nerve, and nasal secretion can be used. However, in this review, positive PCR in the

blood has been reported to be a risk factor for becoming ill and for nerve involvement in leprosy contacts.

Sociodemographic factors

Precarious living conditions have been reported to contribute to the persistence of leprosy transmission¹⁴. Social inequality increases the susceptibility to various diseases, including leprosy¹³. Another study reported an association between the development of leprosy and social conditions, even though these associations would not necessarily imply a causal connection¹⁶, corroborating the findings of this review. Education level has been reported as risk³¹ and protective²⁶ factors. Several studies pointed to a higher chance of getting sick with leprosy in the population of lower economic classes^{14,16,55}.

An integrative review⁵⁶ discussed that leprosy is highly influenced by the social context in which the patient is embedded. It has been emphasized that it is important to consider the socioeconomic factors to identify unfavorable indicators supporting the development of practices to reduce inequalities in the process of care for leprosy patients. These practices should go beyond health care, bringing an intersectoral articulation, with systemic and social care for leprosy patients.

Regarding proximity with the index case, it was observed that household contacts have a greater chance of becoming ill^{29,57}, but it is necessary to consider that social contacts also need to be monitored to control the disease. Being a spouse or boyfriend would increase the chance of becoming ill³¹. This fact can be explained by the type of interaction with the index case, in which the contacts have intimate and prolonged interaction with the patient. Most factors related to index cases are associated with the transmissibility of the disease. These refer to the number of bacilli to which the contacts would be exposed, increasing the risk of transmission. The low education of the index case has also been reported as a risk factor, probably due to poor living conditions⁵⁶.

In children, the factors associated with the disease showed greater vulnerability of children aged eight to fourteen years, associated with living conditions and time of residence, as well as family history of the disease. Illness in children showed that the disease is continuous, that there are undetected patients, and that there is the persistence of leprosy transmission in the community⁵⁸.

This study described the scientific evidence related to the development of leprosy in Brazilian contacts, allowing to synthesize their various immunological, genetic and

sociodemographic factors. Disease-related factors in leprosy contacts have been studied and provide the scientific basis for decision-making in the disease management. However, establishing a causal relationship is still a challenge, in addition to the dynamics of convivial relationships and sociodemographic conditions.

CONCLUSION

Anti-PGL-1 seropositivity, negative Mitsuda test, absence of BCG scar, positive PCR in blood; age and race; conviviality, education, contact time and type of contact, as well as elements related to the index case (bacilloscopic index; genetic conditions, family relationships), and some combined factors (Mitsuda, Anti-PGL-1, BCG scar) were shown to be relevant risk factors associated with the development of disease in Brazilian leprosy contacts. The protective factors reported were the presence of one or more BCG scars, positive Mitsuda test, and education level. The knowledge of disease-related risk and protective factors provides the scientific basis for decision-making in the management of leprosy in contacts and may substantiate the development of strategies for disease monitoring.

REFERENCES

1. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007;25:165–72.
2. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control. *Weekly epidemiological record*. WHO; 2021. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9636-421-444>
3. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and Fast Lateral Flow Test for Classification of Leprosy Patients and Identification of Contacts with High Risk of Developing Leprosy. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1991–5.
4. Douglas JT, Cellona RV, Fajardo TT, Abalos RM, Balagon MV, Klatser PR. Prospective Study of Serological Conversion as a Risk Factor for Development of Leprosy among Household Contacts. *Clin Vaccine Immunol*. 2004;11:897–900.
5. Carvalho AP, Fabri AC, Corrêa OR, Lana FC. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. *BMC Infect Dis*. 2015;15:219-26.
6. Hacker MA, Duppre NC, Nery JA, Sales AM, Sarno EN. Characteristics of leprosy diagnosed through the surveillance of contacts: a comparison with index cases in Rio de Janeiro, 1987-2010. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:49-54.
7. Sarno EN, Duppre NC, Sales AM, Hacker MA, Nery JA, Matos HJ. Leprosy exposure, infection and disease: a 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:1054–9.
8. Araujo S, Rezende MM, Sousa DC, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, 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. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:739-45.
9. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:162–70.
10. Goulart IM, Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:101–5.
11. Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:209–22.
12. Wagenaar I, van Muiden L, Alam K, Bowers R, Hossain MA, Kispotta K, et al. Diet-Related Risk Factors for Leprosy: A Case-Control Study. *Melby PC, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003766.
13. Kerr-Pontes LR. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J of Epidemiol*. 2004;33:262–9.
14. Imbiriba EN, Silva NA, Souza WV, Pedrosa V, Cunha MG, Garnelo L. Desigualdade social,

- crescimento urbano e hanseníase em Manaus: abordagem espacial. *Rev Saude Publica*. 2009;43:656–65.
15. Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JA, Sarno EN, et al. Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1013.
 16. Freitas LR, Duarte EC, Garcia LP. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop Med Int Health*. 2014;10:1216–25.
 17. Deps PD, Guedes BV, Filho JB, Andreatta MK, Marcari RS, Rodrigues LC. Characteristics of known leprosy contact in a high endemic area in Brazil. *Lepr Rev*. 2006;77:34–40.
 18. Higgins JP; Thomas J; Chandler J; Cumpston M; Li T; Page MJ; et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2, 2021. Cochrane, 2021. [cited 2021 Nov 10] Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2> 2021.
 19. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1-9.
 20. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev*. 2004;75:310–26.
 21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210-20.
 22. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos MT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analyses. Ottawa; 2021. [cited 2021 Nov 20]. Available from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
 23. TiemiNagao-Dias A, de Macedo AC, Rodrigues RO, Pedroza FH, Albuquerque AA, Moreira FA, et al. Serum Anti-PGL-1 IgG, IgM, and IgA in a 3-Year Follow-up Study of 4–15-Year-old Leprosy Contacts. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:e193-8.
 24. Gomes RR, Antunes DE, dos Santos DF, Sabino EF, Oliveira DB, Goulart IM. BCG vaccine and leprosy household contacts: Protective effect and probability to becoming sick during follow-up. *Vaccine*. 2019;37:6510-17.
 25. Manta FS, Barbieri RR, Moreira SJ, Santos PT, Nery JA, Duppre NC, et al. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011–2018. *Sci Rep*. 2019;9:16675.
 26. Teixeira CS, Pescarini JM, Alves FJ, Nery JS, Sanchez MN, Teles C, et al. Incidence of and Factors Associated With Leprosy Among Household Contacts of Patients With Leprosy in Brazil. *JAMA Dermatol*. 2020;156:640.
 27. Durães SM, Guedes LS, Cunha MD, Cavaliere FA, Oliveira ML. Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *An Bras Dermatol*. 2005;80:S295–300.
 28. Durães SM, Guedes LS, Cunha MD, Magnanini MM, Oliveira ML. Estudo epidemiológico

- de 107 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias - Rio de Janeiro, Brasil. *An Bras Dermatol.* 2010;85:339-45.
29. Düppre NC, Camacho LA, Sales AM, Illarramendi X, Nery JA, Sampaio EP, et al. Impact of PGL-I Seropositivity on the Protective Effect of BCG Vaccination among Leprosy Contacts: A Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1711.
 30. Liu PT, Wheelwright M, Teles R, Komisopoulou E, Edfeldt K, Ferguson B, et al. MicroRNA-21 targets the vitamin D-dependent antimicrobial pathway in leprosy. *Nat Med.* 2012;18:267-73.
 31. Santos DS, Duppre NC, Sales AM, Nery JA, Sarno EN, Hacker MA. Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: Cohort at the Souza Araújo Outpatient Clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987-2010. *J Trop Med.* 2013;2013:1-8.
 32. Barreto JG, Bisanzio D, Frade MA, Moraes TM, Gobbo AR, de Souza GL, et al. Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:527.
 33. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IM. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1412-20.
 34. Rodrigues TS, Gomes LC, Cortela DC, Silva EA, Silva CA, Ferreira SM. Factors associated with leprosy in children contacts of notified adults in an endemic region of Midwest Brazil. *J Pediatr.* 2020;96:593-9.
 35. Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EF, Pereira RC, Goulart LR, et al. Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. Phillips RO, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:e0006494.
 36. Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, et al. *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:447-52.
 37. Santos GG, Marcucci G, Guimarães Júnior J, Margarido LC, Lopes LH. Pesquisa de *Mycobacterium leprae* em biópsias de mucosa oral por meio da reação em cadeia da polimerase. *An Bras Dermatol.* 2007;82:245-9.
 38. Santos AR, Degraive WM, Suffys PN. Use of polymerase chain reaction (PCR) in leprosy research. *Indian J Lepr.* 1999;71:101-10.
 39. Bühner-Sékula S. Sorologia PGL-I na hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:3-5.
 40. Moura RS, Calado KL, Oliveira ML, Bühner-Sékula S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:11-8.
 41. Brasil MT, Oliveira LR, Rímoli NS, Cavallari FS, Gonçalves OS, Lessa ZL, et al. Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. *Rev Bras Epidemiol.* 2003;6:262-71.
 42. Penna ML, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic

- Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004703.
43. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89:205–18.
 44. Beiguelman B. A reação de Mitsuda depois de oitenta anos. *Hansen Int*. 1999;24:144-61.
 45. Arruda MS, Arruda OS, Astolfi CS, Opromolla DV. Fernandez and Mitsuda reactions in patients with leprosy and their contacts. *Hansen Int*. 1985;10:23–31.
 46. Convit J, Avila JL, Goihman M, Pinaridi ME. A test for the determination of competency in clearing bacilli in leprosy patients. *Bull World Health Organ*. 1972;46:821–6.
 47. Cardona-Castro NM, Restrepo-Jaramillo S, Ossa MG, Brennan PJ. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100:703–7.
 48. Contin LA, Alves CJ, Fogagnolo L, Nassif PW, Barreto JA, Lauris JR, et al. Uso do teste ML-Flow como auxiliar na classificação e tratamento da hanseníase. *An Bras Dermatol*. 2011;86:91–5.
 49. Souza FC, Marcos EV, Ura S, Opromolla PA, Nogueira ME. Estudo comparativo entre reação de Mitsuda e antígenos leucocitários humanos em pacientes hansenianos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40:188–91.
 50. Zodpey SP, Ambadekar NN, Thakur A. Effectiveness of *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case–control study in Yavatmal District, India. *Public Health*. 2005;119:209-16.
 51. Moet FJ, Oskam L, Faber R, Pahan D, Richardus JH. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lepr Rev*. 2004;75:376-88.
 52. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborght PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev*. 2006;77:189–202.
 53. Manry J, Nédélec Y, Fava VM, Cobat A, Orlova M, Van Thuc N, et al. Deciphering the genetic control of gene expression following *Mycobacterium leprae* antigen stimulation. *PLoS genet*. 2017;13:e1006952.
 54. Oliveira AL, Chaves AT, Menezes CA, Guimarães NS, Bueno LL, Fujiwara RT, et al. Vitamin D receptor expression and hepcidin levels in the protection or severity of leprosy: a systematic review. *Microbes Infect*. 2017;19:311-22.
 55. Goltzman D, Hendy GN, White JH. Vitamin D and its receptor during late development. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1849:171–80.
 56. Leano HA, Araújo KM, Bueno IC, Niitsuma EN, Lana FC. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev Bras Enferm*. 2019;72:1405-15.
 57. Khadge S, Banu S, Bobosha K, Schip JJ, Goulart IM, Thapa P, et al. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. *BMC Infect Dis*. 2015;15:477-89.
 58. Pires CA, Malcher CM, Abreu Júnior JM, Albuquerque TG, Corrêa IR, Daxbacher EL.

Hanseníase em menores de 15 anos: a importância do exame de contato. Rev Paul Pediatr. 2012;30:292-5.

APPENDIX A1. Description of search strategies and encountered results.

Data Source	Search strategy	Number of records
BVS	("leprosy" OR "lepra" OR "hanseníase" OR "lepra" OR "Doença de Hansen" OR "Hansen Disease" OR "Disease, Hansen" OR "Disease, Hansen's" OR "Hansens Disease" OR "leprosy" OR "Hansen's Disease") AND ("risk" OR "riesgo" OR "risco" OR "Relative Risks" OR "Risk, Relative" OR "risks" OR "Risks, Relative" OR "Relative Risk" OR "Risk Factors" OR "Factores de Riesgo" OR "Fatores de Risco" OR "Population at Risk" OR "Populations at Risk" OR "Factor, Risk" OR "Factors, Risk" OR "Risk Factor" OR "Risk, Population at" OR "Risk, Populations at" OR "Protective Factors" OR "Factores Protectores" OR "Fatores de Proteção" OR "Fatores Protetores" OR "Factor, Protective" OR "Factors, Protective" OR "Protective Factor" OR "Risk Assessment" OR "Medición de Riesgo" OR "Medição de Risco") AND ("Contact Tracing" OR "Trazado de Contacto" OR "Busca de Comunicante" OR "Busca de Comunicante de Doenças Transmissíveis" OR "Busca de Comunicante de Doenças Infecciosas" OR "Notificação do Parceiro" OR "Notifications, Partner" OR "Partner Notifications" OR "Tracing, Contact" OR "Communicable Disease Contact Tracing" OR "Infectious Disease Contact Tracing" OR "Partner Notification" OR "Notification, Partner" OR "Epidemiological Monitoring" OR "Monitoreo Epidemiológico" OR "Monitoramento Epidemiológico" OR "Epidemiologic Monitoring" OR "Epidemiologic Surveillance" OR "Monitoring, Epidemiologic" OR "Epidemiologic Surveillances" OR "Monitoring, Epidemiological" OR "Surveillance, Epidemiologic" OR "Surveillances, Epidemiologic" OR "Epidemiological Surveillance" OR "monitoring" OR "monitoreo" OR "monitoramento" OR "contact" OR "contato") AND (db:("LILACS" OR "WHOLIS" OR "SES-SP" OR "HANSENIASE" OR "IBECS" OR "BDENF" OR "CUMED" OR "BINACIS"))	199 (LILACS: 67; WHOLIS: 53; Secretariat of Health of the State of São Paulo: 24; Hanseníase: 18; IBECS: 10; BDENF – Nursing: 9; CUMED: 2; BINACIS: 16)
Medline (PUBMED)	(((("Leprosy"[Mesh]) OR "Leprosy"[Title/Abstract])) AND (((("Contact Tracing"[Mesh]) OR "Epidemiological Monitoring"[Mesh])) OR ("Contact Tracing"[Title/Abstract] OR "Epidemiological Monitoring"[Title/Abstract] OR "Monitoring"[Title/Abstract] OR "Contact*"[Title/Abstract]))) AND (((("Risk"[Mesh]) OR "Risk Factors"[Mesh]) OR "Protective Factors"[Mesh]) OR "Risk Assessment"[Mesh])) OR ("Risk"[Title/Abstract] OR "Risk Factors"[Title/Abstract] OR "Protective Factors"[Title/Abstract] OR "Risk Assessment"[Title/Abstract]))	257

Appendix A1. Description of search strategies and encountered results (cont.)

Data Source	Search strategy	Number of records
Cochrane	(Leprosy OR "Hansen Disease" OR "Disease, Hansen" OR "Disease, Hansen's" OR "Hansens Disease" OR Leptosies OR "Hansen's Disease") AND ("Contact Tracing" OR "Notifications, Partner" OR "Epidemiological Monitoring" OR "Monitoring OR Contact*") AND (Risk OR "Relative Risks" OR "Factor, Risk" OR "Protective Factors" OR "FactoresProtectores" OR "Risk Assessment")	19
Embase	('leprosy'/exp OR leprosy) AND ('contact examination'/exp OR 'contact examination' OR 'contact tracing'/exp OR 'contact tracing' OR 'epidemiological monitoring'/exp OR 'epidemiological monitoring' OR 'monitoring'/exp OR 'monitoring' OR 'contact'/exp OR contact) AND ('risk'/exp OR risk OR 'risk factor'/exp OR 'risk factor' OR 'protection'/exp OR protection OR 'protective factors'/exp OR 'protective factors' OR 'risk assessment'/exp OR 'risk assessment')	69

APPENDIX A2 – List of articles excluded after full-reading.

Number	Articles	Reason for exclusion
1	Barbosa CC, Bonfim CV, de Brito CM, Ferreira AT, Gregório VR, de Oliveira AL, <i>et al.</i> Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyper-endemic situation in Northeastern Brazil. <i>Trop Med Int Health.</i> 2018;23(7):748-757.	population type
2	Goulart LR, Ferreira FR, Goulart IM. Interaction of TaqI polymorphism at exon 9 of the vitamin D receptor gene with the negative lepromin response may favor the occurrence of leprosy. <i>FEMS Immunol Med Microbiol.</i> 2006;48(1):91-8.	study design type
3	Santos AS, Castro DS, Falqueto A. Risk factors for leprosy transmission. <i>Rev Bras Enferm.</i> 2008;738-43.	population type
4	Limeira OM, Gomes CM, Morais OO, Cesetti MV, Alvarez RR. Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo.</i> 2013;55(3):S0036-4665.	study design type
5	Das M, Diana D, Wedderburn A, Rajan L, Rao S, Horo I, Vedithi SC. Molecular epidemiology and transmission dynamics of leprosy among multicase families and case-contact pairs. <i>Int J Infect Dis.</i> 2020;96:172-179.	study design type
6	Trindade LC, Martins LC, Marques DM, Mendes MD, Fonseca FL, Pereira LA. Importance of epidemiological surveillance of leprosy: analysis of the occurrence of leprosy in intra-domiciliary contacts in a capital in the Brazilian northeast region. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2020;53:e20190507.	study design type
7	Santos KC, Corrêa RC, Rolim IL, Pascoal LM, Ferreira Ag. Estratégias de controle e vigilância de contatos de hanseníase: revisão integrativa. <i>Saúde em Debate.</i> 2019;43(121).	publication type
8	Moreira RS, Costa JS, Moreira-Junior VT, Oliveira Góes, MA. Tendência temporal da hanseníase em Aracaju, Sergipe, Brasil. <i>Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção.</i> 2019;9(1).	study design type
9	Cruz RC, Bühler-Sékula S, Penna GO, Moraes MEA, Gonçalves HS, Stefani MMA, <i>et al.</i> Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): adverse effects approach. <i>An Bras Dermatol.</i> 2018;93(3):377-384.	study design type

Appendix A2 – List of articles excluded after full-reading.(cont.)

Number	Articles	Reason for exclusion
10	Santos SM, Sousa MT, Santos LA, Jacob LM, Cristiane M, Figueira S, Melo MC. Perfil epidemiológico e percepção sobre a hanseníase em menores de 15 anos no Município de Santarém-PA. <i>Journal of Health Sciences</i> . 2018; 20(1): 61-67.	study design type
11	Monteiro TB, Laurindo CR, Vidal SL, Oliveira BM, Santos TO; Fernandes GA, <i>et al.</i> Aspectos clínicos e sociodemográficos dos contatos domiciliares de casos de hanseníase. <i>Rev enferm</i> . 2018; 12(3): 635-641.	study design type
12	Vidal SL, Mattos AM; Menegati LM, Monteiro TB, Laurindo CR, Carvalho, AP, Coelho, AD. Testes sorológicos anti-NDO-HSA, anti-LID-1 e anti-NDO-LID em contatos domiciliares de área não endêmica de hanseníase. <i>HU Rev</i> . 2018;44(3):325-331.	study design type
13	Freitas LR, Duarte EC, Garcia LP. Analysis of the epidemiological situation of leprosy in an endemic area in Brazil: spatial distribution in the periods 2001 - 2003 and 2010 - 2012. <i>Rev Bras Epidemiol</i> . 2017;20(4):702-713.	study design type
14	Vasconcelos RL, Santos WR, Sousa AM, Leal LH, Júnior LM, Reis JA, <i>et al.</i> Seguimento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento com talidomida em um centro especializado em hanseníase. <i>Sci Med (Porto Alegre)</i> . 2017; 27(4): ID27342-ID27342.	population type
15	Ribeiro MA, Albuquerque IM, Vasconcelos MI, Dias LK, Cavalcante AS. Geoprocessamento em saúde como tecnologia de análise e monitoramento da hanseníase no município de Sobral-Ceará. <i>Revista Baiana de Saúde Pública</i> . 2017;41(2):451-465.	study design type
16	Pereira EV, Nogueira LT, Machado HA, Lima LA, Ramos CH . Perfil epidemiológico da hanseníase no município de Teresina, no período de 2001-2008. <i>An Bras Dermatol</i> . 2011;86(2):235-240.	population type
17	Rodrigues RN, Niitsuma EM, Bueno ID, Baquero OS, Jardim CC, Lana, FC. Hanseníase e vulnerabilidade da saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais. <i>REME</i> . 2017;21.	population type
18	Antunes DE, Ferreira GP, Nicchio MV, Araujo S, Cunha AC, Gomes RR, <i>et al.</i> Number of leprosy reactions during treatment: clinical correlations and laboratory diagnosis. <i>Rev Soc Bras Med Trop</i> . 2016;49(6):741-745.	population type
19	Ada CF, Carvalho AP, Vieira NF, Bueno IC, Rodrigues RN, Monteiro TB, <i>et al.</i> Integrative literature review of the reported uses of serological tests in leprosy management. <i>Rev Soc Bras Med Trop</i> . 2016;49(2):158-64.	study design type

Appendix A2 – List of articles excluded after full-reading.(cont.)

Number	Articles	Reason for exclusion
20	Oliveira MB, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. <i>An Bras Dermatol.</i> 2016;91(2):196-203	study design type
21	Wambier CG, Wambier SP, Furini RB, Simão JC, Frade MA, Foss NT. Factors associated with seropositivity for a PGL-I among household contacts of leprosy patients. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2016;49(1):83-9.	study design type
22	Ker RS, Oliveira LB, Gama RS, Ferreira JA, Grossi MA, Fairley JK, Fraga, LA. A importância da busca ativa como estratégia de controle da hanseníase em territórios endêmicos. <i>Hansenol Int.</i> 2016;41:55-63.	study design type
23	Navarro L, Dolores M, Echevarría G, Ramón J; Villena AA, Maulmin, TH. Estudio epidemiológico en los enfermos de Lepra residentes en el sanatorio de Fontilles (Alicante, España): La última leprosería de Europa. 2015;30(3):211-236.	population type
24	Cunha SS, Bierrenbach AL, Barreto VH. Chemoprophylaxis to control leprosy and the perspective of its implementation in Brazil: a primer for non-epidemiologists. <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo.</i> 2015;57(6):481-7.	study design type
25	Pimentel FC, Albuquerque PC, Souza WV. A estratégia saúde da família no Estado de Pernambuco: organização das equipes por porte populacional e sua evolução entre os anos de 1999 e 2009. <i>Revista de Saúde Coletiva UEFS.</i> 2019;9:203–211.	population type
26	Oliveira MF de, Oliveira NC, Caixeta KF, Castro GG de. Estudo epidemiológico da hanseníase em Patrocínio/MG, no período 2001 a 2014. <i>Hansen Int.</i> 2015;40(2):24-5.	population type
27	Monteiro LD, Martins-Melo FR, Brito AL, Alencar CH, Heukelbach J. Spatial patterns of leprosy in a hyperendemic state in Northern Brazil, 2001-2012. <i>Rev Saude Publica.</i> 2015;49:84.	study design type
28	Domínguez ML, Moreno T, Ortiz BM; Mais MR, Domínguez OK; Lezcano LB. Caso familiar intradomiciliario de lepra tuberculoide e índice lepromatoso. <i>Rev. Leprol.</i> 2014;29(6):617-624.	study design type
29	Figueiredo IA, Serra HO, Fonseca PC, Caldas AJ. Factors associated with neural alterations and physical disabilities in patients with leprosy in São Luis, State of Maranhão, Brazil. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2014;47(4):490-7.	population type

Appendix A2 – List of articles excluded after full-reading.(cont.)

Number	Articles	Reason for exclusion
30	Franco MC, Macedo, GM, Menezes BQ, Neto FO; Franco AC; Xavier MB. Perfil de casos e fatores de risco para hanseníase, em menores de quinze anos, em município hiperendêmico da região norte do Brasil. Rev Para Med. 2014;28(4).	population type
31	Araújo MM, Silva JH, Gomes AC, Lopes LR, Marques RB. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes que abandonaram o tratamento de hanseníase. Hansen. Int. 2014;39(2):55-3.	population type
32	Garcia DR, Ignotti E, Cortela DC, Xavier DR, Barelli CS. Análise espacial dos casos de hanseníase, com enfoque à área de risco, em uma unidade básica de saúde no município de Cáceres (MT). Cad Saúde Colet. 2013;21(2):168-172.	population type
33	Joyce MP. Historic aspects of human susceptibility to leprosy and the risk of conjugal transmission. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(1):17-21.	study design type
34	Spencer JS, Duthie MS, Geluk A, Balagon MF, Kim HJ, Wheat WH, <i>et al.</i> Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(1):79-89.	study design type
35	Betancur CR, Márquez DR, Saade HP, Fernández DB, Castro NC. Caracterización sero-epidemiológica de convivientes de pacientes con lepra en Colombia entre 2003 y 2007. CES Medicina. 2012;26(1):7-17.	study design type
36	Cury MR, Paschoal VD, Nardi SM, Chierotti AP, Rodrigues Júnior AL, Chiaravalloti-Neto F. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. Rev Saude Publica. 2012;46(1):110-8.	population type
37	Ferreira IL, Ferreira IN, Morraye MA. Os contatos de portadores de Hanseníase em Paracatu (MG): Perfil, conhecimentos e percepções. Hansen. Int. 2012;37(1):35-4.	study design type
38	Lobato DC, Neves DC, Xavier MB. Avaliação das ações da vigilância de contatos domiciliares de pacientes com hanseníase no Município de Igarapé-Açu, Estado do Pará, Brasil. Rev Panamazonica Saude. 2016;7(1):9-9.	study design type
39	Ferreira MA, Figueiredo CM. Fatores associados à soropositividade do teste ML Flow em pacientes e contatos de pacientes com hanseníase menores de 18 anos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2008;41(2):60-66.	study design type
40	Sanchez LA, Pittner E, Sanchez HF, Monteiro MC. Detection of new cases of leprosy in the City of Prudentópolis, PR: the analysis from 1998 to 2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(5):541-5.	study design type

Appendix A2 – List of articles excluded after full-reading.(cont.)

Number	Articles	Reason for exclusion
41	Oliveira BF, Ignotti E, Hartwig SV, Scatena JH, Andrade VL. Acréscimo na detecção de casos de hanseníase como resultado de vigilância de comunicantes de 15 municípios considerados prioritários do Estado do Mato Grosso, Brasil. Espaço saúde. 2007;11-19.	study design type
42	Torres P, Camarena JJ, Gómez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC <i>et al.</i> Comparación de la amplificación del DNA por PCR y los métodos clásicos para detectar el Mycobacterium Leprae en diferentes tipos de muestras clinicas en paciente y contactos de lepra. Rev leprolog. 2003;141-158.	study design type
43	Guerrero MI, Arias MT, Garcés MT, León CI. Developing and using a PCR test to detect subclinical <i>Mycobacterium leprae</i> infection. Rev Panam Salud Publica. 2002;11(4):228-34.	study design type
44	Hooij A, Tió-Coma M, Verhard EM, Khatun M, Alam K, Kon Fat E, <i>et al.</i> Household contacts of leprosy patients in endemic areas display a specific innate immunity Profile. Front Immunol. 2020;11:1811.	study design type
45	Smith WC; Aerts A. Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. Lepr Rev. 2014;85(1):2-17.	study design type
46	Gama RS, Souza ML, Sarno EN, Moraes MO, Gonçalves A, Stefani MM <i>et al.</i> A novel integrated molecular and serological analysis method to predict new cases of leprosy amongst household contacts. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(6):e0007400.	study design type
47	Amorim FM, Nobre ML, Ferreira LC, Nascimento LS, Miranda AM, Monteiro GR, <i>et al.</i> Identifying leprosy and those at risk of developing leprosy by detection of antibodies against LID-1 and LID-NDO. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(9):e0004934.	study design type
48	Gama RS, Gomides TA, Gama CF, Moreira SJ, Manta FS, de Oliveira LB, <i>et al.</i> . High frequency of M. leprae DNA detection in asymptomatic household contacts. BMC Infect Dis. 2018;18(1):153.	study design type
49	Nicchio MV, Araujo S, Martins LC; Pinheiro AV, Pereira DC, Borges A, <i>et al.</i> Spatial and temporal epidemiology of Mycobacterium leprae infection among leprosy patients and household contacts of an endemic region in Southeast Brazil. Acta Trop. 2016; 163: 38-45.	study design type
50	Carvalho AP, Fabri AC, Corrêa OR, Lana FC. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. BMC Infect Dis. 2015;15:219-26.	study design type

Appendix A2 – List of articles excluded after full-reading.(cont.)

Number	Articles	Reason for exclusion
51	Lima LN, Letícia PP, Corrêa AS, Moura LS, Perini FI, Valéria BL. BCG vaccination status, age, and gender as risk factors for leprosy in endemic areas in the Brazilian Amazon. <i>Infect Dis Rep.</i> 2020;12(3):97-104.	study design type
52	Ferreira MA, Antunes CM. Factors associated with ML Flow test seropositivity in leprosy patients and household contacts under the age of 18. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2008	study design type
53	Pinho JD, Rivas PM, Mendes MB, Soares RE, Costa GC, Nascimento FR, <i>et al.</i> Presence of Mycobacterium leprae DNA and PGL-1 antigen in household contacts of leprosy patients from a hyperendemic area in Brazil. <i>Genet Mol Res.</i> 2015;14(4):14479-87	study design type
54	Deps PD, Guedes BV, Buckner Filho J, Andreatta MK, Marcari RS, Rodrigues LC. Characteristics of known leprosy contact in a high endemic area in Brazil. <i>Lepr Rev.</i> 2006;77(1):34-40	study design type
55	Cabral P, Júnior JE, Macedo AC, Alves AR, Gonçalves TB, Cabral TC, <i>et al.</i> Anti-PGL1 salivary IgA/IgM, serum IgG/IgM, and nasal Mycobacterium leprae DNA in individuals with household contact with leprosy. <i>Int J Infect Dis.</i> 2013;17(11):e1005-10.	study design type
56	Job CK, Jayakumar J, Kearney M, Gillis TP. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2008;78(3):518-21.	study design type
57	Andrade AR, Grossi MA, Bühner-Sékula S, Antunes CM. Seroprevalence of ML Flow test in leprosy contacts from State of Minas Gerais, Brazil. <i>Rev Soc Bras Med Trop.</i> 2008;41 (2):56-9.	study design type
58	Sharma P, Mukherjee R, Talwar GP, Sarathchandra KG, Walia R, Parida SK, Pandey RM, <i>et al.</i> Immunoprophylactic effects of the anti-leprosy Mw vaccine in household contacts of leprosy patients: clinical field trials with a follow up of 8-10 years. <i>Lepr Rev.</i> 2005;76(2):127-43.	study design type
59	Ignotti E, Bayona M, Alvarez-Garriga C, Andrade VL, Valente JG. Transmission of Hansen's disease and unscreened household contacts. <i>Indian J Lepr.</i> 2007;79(1):11-25.	study design type
60	Düppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JA, Sarno EN. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg.</i> 2008;102(7):631-8.	study design type
61	Alves HV, Albuquerque EP, Mazini PS, Aquino JS, Lima AL, Visentainer JE. P022 HLA-DRB1 and HLA-DQA1/B1 alleles in association with leprosy compared to household contacts. <i>Human Immunology.</i> 2016;77:56.	study design type

APPENDIX A3 - Assessment of the quality of studies using the New Castle Ottawa scale (NOS).

Authors	Study design	Domains			Score	
		Selection	Comparability	Exposure (Control case)		Outcome (cohort)
Durães <i>et al.</i> ²⁷	cohort	****	*	**	NA	7
Goulart <i>et al.</i> ¹⁰	cohort	****	*	NA	***	8
Durães <i>et al.</i> ²⁸	cohort	****	*	**	NA	7
Sales <i>et al.</i> ¹⁵	cohort	****	*	NA	***	8
Düppre <i>et al.</i> ²⁹	Cohort	****	*	NA	***	8
Sarno <i>et al.</i> ⁷	Cohort	****	*	NA	***	8
Santos <i>et al.</i> ³¹	Cohort	****	*	NA	***	8
Reis <i>et al.</i> ³⁶	Cohort	****	*	NA	***	8
Araújo <i>et al.</i> ⁸	Cohort	****	*	NA	***	8
Barreto <i>et al.</i> ³²	Cohort	****	*	NA	***	8
Araújo <i>et al.</i> ³³	Cohort	****	*	NA	***	8
Santos <i>et al.</i> ³¹	case control	****	*	***	NA	8
TiemiNagao <i>et al.</i> ²³	Cohort	****	*	NA	***	8
Gomes <i>et al.</i> ²⁴	Cohort	****	*	NA	***	8
Manta <i>et al.</i> ²⁵	Cohort	****	*	NA	***	8
Teixeira <i>et al.</i> ²⁶	Cohort	****	*	NA	**	7
Rodrigues <i>et al.</i> ³⁴	case control	****	*	**	NA	7

NA = not applicable; High quality = above six stars

5.3 Artigo 3

MODELOS PARA PREDIÇÃO DE RISCO DE ADOECIMENTO EM CONTATOS DE HANSENÍASE DO BRASIL

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infectocontagiosa e negligenciada que acomete nervos periféricos e pele. O exame dos contatos de hanseníase constitui um pilar importante para controle da doença, pois eles apresentam risco aumentado de desenvolver a doença, quando comparados com a população geral. Modelos para predição de risco de adoecimento podem ser úteis para compreensão da ocorrência da doença entre os contatos de hanseníase e para fornecer subsídios para a tomada de decisões no acompanhamento desse grupo. **Objetivos:** Construir e validar modelos para predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase. **Métodos:** Coorte de 600 contatos de pessoas com hanseníase atendidas pelo Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária da Universidade Federal de Uberlândia (CREDESH/HC-UFU) acompanhados entre 2002 e 2022. A base de dados foi dividida em duas partes, sendo 2/3 para construir o escore do risco de adoecimento e 1/3 para validar esse escore. Modelos de regressão logística multivariada foram utilizados para a construção do escore de adoecimento. **Resultados:** Dos quatro modelos construídos, o modelo 3, que contém as variáveis anti-PGL-I IgM positivo, ausência de cicatriz da vacina de (Bacilo Calmette-Guérin) BCG e idade ≥ 60 anos foi considerado o melhor para identificar maior risco de adoecimento, com especificidade 89,2%, valor preditivo positivo de 60% e acurácia de 78%. **Considerações finais:** Modelos para predição de risco podem colaborar para o manejo dos contatos de hanseníase e sistematização de protocolos para a vigilância de contatos.

Descritores: Hanseníase; Busca de comunicante; Fatores de risco; Doenças negligenciadas; Vigilância em saúde pública; Valor Preditivo dos Testes; Sorologia; Vacina BCG, Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real.

ABSTRACT

Justificative: Leprosy is a neglected infectious-contagious disease that affects peripheral nerves and skin. Examination of leprosy contacts is an important pillar for disease control, as they are at increased risk of developing the disease when compared to the general population. Models for predicting the risk of illness can be useful for understanding the occurrence of the disease among leprosy contacts and to provide support for decision-making in monitoring this group. **Objective:** To build and validate models for predicting the risk of illness in leprosy contacts. **Methods:** Cohort of 600 contacts of people with leprosy assisted by the National Reference Center for Leprosy and Sanitary Dermatology of the Federal University of Uberlândia (CREDESH/HC-UFU) followed between 2002 and 2022. Multivariate logistic regression models were used to build the illness score. The database was divided into two parts, 2/3 for building the risk of illness score and 1/3 for validating this score. **Results:** Four disease risk score models were built. Model 3, which contains the variables anti-PGL-I IgM positive, absence of a scar from the BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vaccine and age ≥ 60 years, was considered the best to identify a higher risk of illness, with a specificity of 89.2% and positive predictive value of 60%. **Final considerations:** Models for risk prediction can collaborate for the management of leprosy contacts and systematization of protocols for contact surveillance.

Keywords: Leprosy; Contact tracing; Risk factors; Neglected diseases; Public health surveillance; Predictive Value of Tests; Serology; Real-Time Polymerase Chain Reaction; BCG Vaccine.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, considerada doença tropical negligenciada (DTN)¹. Em 2021, foram registrados, a nível mundial, 140.594 casos novos de hanseníase em adultos e 9.052 novos casos em crianças, o que justifica a importância de ações para o controle da transmissão¹. O Brasil é o segundo país com maior número de casos novos e é considerado um país de alta carga da doença. Em 2021, foram notificados 18.318 novos casos no Brasil, 4% em menores de 15 anos e 9,4% com grau 2 de incapacidade, que é considerado o grau mais avançado, em uma escala entre zero a dois¹. A quantidade de casos novos identificados tardiamente é preocupante e reforça a importância do diagnóstico precoce para evitar deformidades, além disso, o grau 2 de incapacidade no diagnóstico, indica que o mesmo foi realizado tardiamente¹.

A doença é causada pelo *Mycobacterium leprae*, também chamado bacilo de Hansen, com tropismo para nervos periféricos e pele, apresentando grande potencial incapacitante nos indivíduos acometidos². Há relatos de casos de hanseníase causados pelo *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*) que tem sido identificado como segundo agente etiológico da hanseníase.³ A principal via de transmissão é a via aérea superior⁴. A resposta imunológica do hospedeiro à infecção irá determinar o tipo de manifestações clínicas^{2,5}. Considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele. Esses pacientes são tratados com poliquimioterapia única (PQT-U) por seis ou 12 meses, a depender da classificação operacional em paucibacilar ou multibacilar^{6,7}.

O exame de contatos é uma estratégia importante para os manejos clínico e epidemiológico da doença, e constitui pilar importante para seu controle, considerando-se que a hanseníase ainda é uma doença de importância para a saúde pública¹. Os contatos de pessoas com hanseníase apresentam risco aumentado de desenvolver a doença, quando comparados com a população geral e diversas pesquisas evidenciaram diferentes dimensões de risco, possibilitando a observação dos efeitos de variáveis preditoras de risco de adoecimento em contatos de casos de hanseníase^{8,9}. Isto pode facilitar a sistematização da vigilância de contatos e elaboração de modelos de predição do risco de adoecimento. Observa-se uma lacuna no conhecimento quanto à disponibilidade de instrumentos práticos que permitam avaliar e estratificar o risco de adoecimento entre os contatos de pessoas com hanseníase. Diante da

multidimensionalidade associada ao risco de adoecer, o controle da hanseníase permanece como desafio. Assim, o objetivo deste trabalho foi elaborar e validar modelos de predição de risco de adoecimento em um programa de vigilância de contatos de hanseníase. Os resultados do estudo podem contribuir para melhorar a compreensão da ocorrência da doença entre os contatos de hanseníase e fornecer subsídios para a tomada de decisões no monitoramento desse grupo.

MÉTODOS

Declaração ética

Para desenvolvimento desse estudo, foram seguidas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos, conforme a Resolução 466/12 “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos” (BRASIL,2012) e as normas da Carta Circular nº 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS, de 30 de setembro de 2011 (BRASIL, 2011), que dispõe sobre uso de dados de prontuários para fins de pesquisa. O projeto foi aprovado com o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 64257722.1.0000.5149 e parecer nº 5.797.829 de 6 de dezembro de 2022.

Delineamento do estudo e amostra populacional

A coorte histórica foi baseada em 600 contatos de hanseníase atendidos e acompanhados no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária, do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal de Uberlândia (CREDESH/HC-UFU), localizado em Minas Gerais, Brasil. É um estabelecimento de saúde que, há 24 anos, presta atendimento com excelência a pacientes de hanseníase e seus contatos, além de colaborar para o ensino e pesquisa em hanseníase. A estrutura e organização operacional desse serviço possibilitaram a realização da coleta de dados com as variáveis necessárias para este estudo.

Coleta de dados e seleção de variáveis

Os dados epidemiológicos, clínicos e imunológicos foram coletados por meio do protocolo de atendimento a contatos de pessoas com hanseníase. Os protocolos são arquivados e utilizados a cada retorno dos contatos, conforme rotina estabelecida no (CREDESH/HC-

UFU). Foram selecionados os protocolos de contatos atendidos no período entre 2002 e 2022, e os dados contidos nos mesmos foram digitados em planilha Excel para estruturação do banco de dados.

A seleção das variáveis candidatas a preditoras do adoecimento do contato foi embasada nos resultados de uma revisão sistemática da literatura desenvolvida pelo grupo de pesquisa para identificar fatores de risco de adoecimento em contatos brasileiros^{9,10}. As variáveis selecionadas foram: sorologia anti-PGL-I IgM (Elisa), qPCR para detecção de DNA de *M. leprae* no sangue, teste de Mitsuda, número de cicatrizes de BCG-ID, faixa etária, sexo, raça/cor, escolaridade, consanguinidade, conjugalidade, classificação operacional do caso índice, forma clínica do caso índice e tempo de acompanhamento até alta/adoecimento (Quadro 1). A variável a ser predita (resposta ou dependente) é o adoecimento do contato durante o período de vigilância do contato, dicotomizada em “Sim” ou “Não”.

Quadro 1 – Variáveis selecionadas para a pesquisa

Variável	Classificação	Resposta
Anti-PGL-I IgM (Elisa)	Categórica	Negativo, positivo
qPCR no sangue	Categórica	Negativo, positivo
Teste de Mitsuda	Categórica	Negativo, positivo
Cicatriz de BCG- ID	Categórica	Ausente, uma, duas
Faixa etária	Categórica	Menor de 18/ 18 a 59 anos/ igual ou maior a 60 anos
Sexo	Categórica	Feminino, masculino
Raça/ cor	Categórica	Branca, parda, preta, amarela, indígena
Escolaridade	Categórica	Sem escolaridade, ensino fundamental, ensino médio, ensino superior
Consanguinidade	Categórica	Sim, não
Conjugalidade	Categórica	Sim, não
Classificação operacional do caso índice	Categórica	Paucibacilar, multibacilar
Forma clínica do caso índice	Categórica	Indeterminada, tuberculoide, dimorfa, virchowiana
Adoecimento	Categórica	Sim, não
Tempo de acompanhamento até alta/adoecimento (meses)	Numérica	0,1, 2...

Descrição das variáveis

Definição dos contatos avaliados: Os contatos de pacientes com hanseníase foram definidos como pessoas que residem ou residiram com o paciente, contatos peridomiciliares, familiares e sociais^{6,7}.

Anti-PGL-I IgM (Elisa): A fim de detectar anticorpos anti-PGL-I IgM séricos do *M. leprae* circulantes foi utilizado o teste de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Valores de Elisa >1,1 foram considerados positivos¹¹.

A sorologia anti-PGL-I tem forte associação com a baciloscopia, e esse teste auxilia na detecção de contatos que tendem a desenvolver hanseníase independente da forma clínica do caso índice^{12,13}.

qPCR no sangue: O ensaio quantitativo de PCR em tempo real (qPCR) visando *M. leprae* foi realizado para viabilizar a amplificação, detecção e quantificação da região genômica específica do bacilo *M. leprae* (RLEP) em um sistema de PCR em tempo real. O exame qPCR positivo no sangue foi relatado como um fator de risco para adoecer, quando associado a outros fatores^{14,15}.

Teste de Mitsuda: O teste de Mitsuda consiste na injeção intradérmica de 0,1 mL de suspensão de lepromina ($6,0 \times 10^7$ bacilos/mL, morta pelo calor, fornecida pelo Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, São Paulo, Brasil), administrada no terço superior da face anterior do antebraço. A leitura foi realizada após 28 dias da administração. Os resultados foram medidos em milímetros para análises quantitativas e qualitativas. Os contatos foram divididos em duas classes categóricas: negativo e positivo. O teste foi considerado positivo se o diâmetro médio fosse maior ou igual a cinco milímetros e negativo se o valor fosse menor que cinco milímetros^{16,17}.

Contagem de cicatrizes de BCG-ID: os contatos que não apresentavam cicatriz de BCG foram orientados a receber aplicação da vacina por via intradérmica caso tivesse sido descartada a possibilidade de hanseníase^{6,7}. O aumento da resposta imune contra a hanseníase após a vacinação já foi demonstrado, e a administração de uma dose adicional de BCG-ID foi relatada como maior efeito protetor^{18,19}.

Acompanhamento dos contatos: os contatos de cada paciente com hanseníase foram acompanhados por pelo menos cinco anos, anualmente caso não apresentassem sinais da doença. O acompanhamento era feito pela equipe multidisciplinar, com realização de exame dermatoneurológico e exames laboratoriais. Os dados epidemiológicos e clínicos foram coletados logo após o diagnóstico do caso índice e durante o acompanhamento, se necessário.

Os resultados foram registrados no protocolo de acompanhamento de contatos de hanseníase padronizado pelo Credesh/HC-UFU.

Variáveis sociodemográficas e epidemiológicas: faixa etária, sexo, raça/cor, escolaridade, consanguinidade, conjugalidade, foram recrutadas por terem sido descritas na literatura como fatores de risco⁹.

Dados do caso índice: classificação operacional do caso-índice e forma clínica do caso índice também tem sido descritas como importantes fatores de risco, pois pacientes de formas multibacilares tem maior chance de transmitir a doença⁹.

Crêterios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: contatos domiciliares de casos novos de hanseníase, atendidos no (Credesh/HC-UFU); contatos peridomiciliares, familiares e sociais de casos novos de hanseníase; contatos que permaneceram em acompanhamento pelo período de cinco anos ou até o adoecimento.

Os critérios de exclusão foram: contatos que abandonaram o acompanhamento; contatos que foram transferidos de serviço; ausência de informa es necessárias referentes a um indivíduo; contatos que estavam em tratamento imunossupressor ou apresentavam comorbidade imunossupressora, contatos que já haviam adoecido anteriormente.

Tratamento e análise dos dados

Os dados coletados foram organizados em uma planilha de dados (MSEXcel[®]) para viabilizar a realiza o da análise estatística. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências absolutas e porcentagens. As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio das medidas de centro (média e mediana) de variabilidade (desvio padrão) e de posi o (mínimo e máximo).

Todas as análises estatísticas dos dados foram realizadas por profissional estatístico (IAR; FHP). Foi utilizado o *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 23.0 para as análises univariada, multivariada e constru o dos escores.

Para constru o do escore de adoecimento e sua posterior valida o, foi utilizada a metodologia de *data splitting*^{20,21,22}. O banco de dados foi subdividido aleatoriamente em duas partes via fun o *sample* do *software* R (versão 4.1.2): conjunto de dados de ajuste (dois terços dos casos elegíveis), que foi usado para construir o modelo de predi o; e conjunto de dados de teste (um terço dos casos elegíveis), que foi utilizado para validar o modelo de predi o construído para a elabora o do escore. O *MedCalc*[®] *Statistical Software version* 20.111 foi utilizado para análise e compara o entre as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) dos modelos de escores aplicados nos conjuntos de teste e de ajuste.

Análise de Regressão Logística

Para a comparação dos grupos adoecido e não-adoecido quanto às variáveis preditoras, foram realizados os testes qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, no caso de variáveis categóricas, e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, já que as variáveis quantitativas não apresentavam distribuição que pudesse seguir o modelo Normal. Para testar a suposição de normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis associadas ao adoecimento com nível de significância menor do que 0,25 ($p < 0,25$) foram incluídas no modelo de regressão logística múltiplo. Utilizou-se o critério *backward* para saída das variáveis do modelo múltiplo e para permanência das variáveis no modelo final adotou-se nível de 5% de significância. Após ajuste do modelo final, avaliou-se a estimativa do *Odds Ratio* (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada por meio da estatística de Hosmer & Lemeshow²³.

Construção do escore de adoecimento

Os fatores preditivos de adoecimento por hanseníase foram usados para criar um escore de risco de adoecimento em contatos de hanseníase a partir do modelo de regressão logística. Para definir o escore de cada fator preditivo, os coeficientes da regressão logística foram padronizados: cada coeficiente de regressão foi dividido pelo valor do menor coeficiente, e esse quociente foi arredondado para o número inteiro mais próximo para facilitar o uso clínico do sistema, de acordo com a metodologia descrita por Barquet e colaboradores^{24,25}.

Para estimar a probabilidade de adoecimento o i -ésimo indivíduo (p_i), utilizou-se a fórmula a seguir, em que b_0, b_1, \dots, b_p são as estimativas não padronizadas para os coeficientes da regressão logística e $X_{1i}, X_{2i}, \dots, X_{pi}$ são os valores para as variáveis explicativas do indivíduo i .

$$p_i = 1 / 1 + \exp - (b_0 + b_1 X_{1i} + b_2 X_{2i} + \dots + b_p X_{pi})$$

Validação do modelo

Utilizando-se o conjunto de teste, a qualidade de predição foi avaliada a partir da construção da *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) e pelo cálculo da *Area under the Curve* (AUC). Os valores de AUC esperados estão entre 0.5 e 1. Quanto mais próximo de 1 é o valor de AUC, melhor a qualidade de predição geral do modelo construído^{21,22}. Foram construídas curvas ROC também do conjunto de ajuste. Ambas as curvas foram analisadas calculando-se a área sob as curvas ROC e seus intervalos de confiança ICs de 95% para

avaliação do desempenho dos modelos nos bancos de teste e de ajuste. Foi também realizada análise por meio do Teste de DeLong para verificar a diferença entre as áreas (AUC). O índice de Youden^{20,26}, que é definido como (sensibilidade + especificidade – 1), foi calculado para definir o melhor ponto de corte no escore. Também foram calculadas as medidas de qualidade de diagnóstico sensibilidade e especificidade, os valores preditivos positivo e negativo, além da acurácia global dos modelos.

RESULTADOS

Análises descritivas do conjunto de teste e do conjunto de ajuste

A Tabela 1 apresenta o resultado da análise descritiva considerando os 600 casos e também a divisão do conjunto de teste (n=400) e do conjunto de ajuste (n=200).

Dentre os 600 contatos avaliados, a maioria era do sexo feminino (63,3%), com mediana de idade de 31 anos no início do acompanhamento e 57% com idade de 18 a 59 anos. A cor de pele mais frequente foi a branca (60,8%). A maioria dos participantes (60%) não tinham algum nível de escolaridade. A maioria dos contatos era intradomiciliar (79,5%) e eram parentes consanguíneos (70,8%).

Em relação aos aspectos imunológicos, a maioria dos contatos apresentava uma cicatriz de BCG-ID (53,8 %) e, em relação à dose de reforço, 63,8% dos contatos receberam uma dose de reforço após a primeira avaliação. O teste de Mitsuda foi negativo em 29,3% dos contatos e 11% dos contatos apresentaram qPCR DNA *M. leprae* positivo no sangue. O teste sorológico IgM anti- PGL-I foi positivo em 20,7% dos contatos. O tempo médio de acompanhamento foi de cinco anos. Durante o acompanhamento, 443 (73,8%) contatos permaneceram saudáveis e 157 (26%) adoeceram.

A respeito do caso-índice, a maioria foi diagnosticada como multibacilar (85,3%) e a forma clínica dimorfa foi a mais prevalente (64,3%). Houve uma média de cinco contatos por caso índice.

Tabela 1 - Distribuição de frequências das características dos 600 contatos de hanseníase.

	Coorte (N=600)	Conjunto de teste (N = 400)	Conjunto de Ajuste (N= 200)
Variável	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Desfecho do contato			
Saudáveis	443 (73,8)	296 (74)	147 (73,5)
Contatos doentes	157 (26,1)	104 (26)	53 (26,5)
Sexo			
Masculino	220 (36,7)	148 (37)	72 (36)
Feminino	380 (63,3)	252 (63)	128 (64)
Raça/cor (n=398)			
Branca/amarela	363 (60,8)	238 (59,8)	125 (62,8)
Parda/preta/indígena	234 (39,2)	160 (40,2)	74 (37,2)
Escolaridade (n=345)			
Sem escolaridade	207 (60)	131 (57)	76 (66,1)
Ensino fundamental	54 (15,7)	48 (20,9)	23 (20)
Ensino médio	47 (13,6)	34 (14,8)	13 (11,3)
Ensino superior	20 (5,8)	17 (7,4)	3 (2,6)
Tipo de contato			
Intradomiciliar	477 (79,5)	311 (77,8)	166 (83)
Extradomiciliar	123 (20,5)	89 (22,3)	34 (17)
Classificação operacional do caso índice			
PB	88 (14,7)	56 (14)	32 (16)
MB	512 (85,3)	344 (86)	168 (84)

Tabela 1 - Distribuição de frequências das características dos 600 contatos de hanseníase. (cont.)

	Coorte (N=600)	Conjunto de teste (N = 400)	Conjunto de Ajuste (N= 200)
Variável	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Forma clínica do caso-índice			
I	5 (0,8)	3 (0,8)	2 (1)
T	26 (4,39)	18 (4,6)	8 (4)
D	381 (64,3)	247 (62,7)	134 (67,7)
V	180 (30,4)	126 (32)	54 (27,3)
Consanguinidade			
Não	175 (29,2)	113 (28,3)	62 (31)
Sim	425 (70,8)	287 (71,8)	138 (69)
Parente de primeiro grau			
Outros	315 (52,6)	203 (50,8)	112 (56)
Pais, filhos e irmãos	285 (47,5)	197 (49,3)	88 (44)
Grau de parentesco			
Tios, sobrinhos ou primos	37 (6,2)	24 (6)	13 (6,5)
Pais ou filhos	234 (39)	158 (39,5)	76 (38)
Irmãos	51 (8,5)	39 (9,8)	12 (6)
Avós ou netos	91 (15,2)	59 (14,8)	32 (16)
Enteado, padrasto, madrasta, cunhados, cônjuge	184 (30,7)	117 (29,3)	67 (33,5)
Outros parentes consanguíneos	3 (0,5)	3 (8)	0 (0)

Tabela 1 - Distribuição de frequências das características dos 600 contatos de hanseníase. (cont.)

	Coorte (N=600)	Conjunto de teste (N = 400)	Conjunto de Ajuste (N= 200)
Variável	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Conjugalidade			
Noivo/namorado/Não se aplica	497 (82,9)	335 (83,8)	161 (80,5)
Casado ou união estável	103 (17,1)	65 (16,3)	39 (19,5)
Cicatriz de BCG			
0	150 (25)	103 (25,8)	47 (23,5)
1	323 (53,8)	213 (53,3)	110 (55)
2	126 (21)	84 (21)	42 (21)
3	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)
Reforço de BCG			
Não	92 (15,3)	64 (16)	28 (14)
Sim	383 (63,8)	253 (63,3)	130 (65)
Não indicado	125 (20,8)	83 (20,8)	42 (21)
Teste de Mitsuda (categórica)			
Negativo	173 (29,3)	113 (28,3)	60 (30)
Positivo	417 (70,7)	277 (69,3)	140 (70)
qPCR no sangue			
Negativo	508 (88,3)	334 (87,9)	174 (91,1)
Positivo	63 (11)	46 (12,1)	17 (8,9)

Tabela 1 - Distribuição de frequências das características dos 600 contatos de hanseníase. (cont.)

	Coorte (N=600)	Conjunto de teste (N = 400)	Conjunto de Ajuste (N= 200)
Variável	Frequência (%)	Frequência (%)	Frequência (%)
Idoso	63 (10,5)	39 (9,8)	24 (12)
Sorologia anti-PGL-I IgM			
Negativo	476 (79,3)	320 (80)	156 (78)
Positivo	124 (20,7)	80 (20)	44 (20)
Faixa etária no início do acompanhamento			
Criança/adolescente	195 (32,5)	135 (33,8)	60 (30)
Jovem/adulto	342 (57)	226 (56,5)	116 (58)
Mediana (mínimo - máximo)	66 (0-223)	66 (0 -190)	63,5 (0-223)

Legenda: PGL-I=*phenolic glycolipid I*; IgM=*Immunoglobulin M*; Elisa=*enzyme-linked immunosorbent assay*; qPCR=*polymerase chain reaction quantitative* BCG=*Bacillus of Calmette Guérin*.

Análise univariada

As variáveis consideradas significativamente associadas à ocorrência do adoecimento em contatos ($p < 0,25$) foram: faixa etária no início do acompanhamento ($p < 0,001$), idade no início do acompanhamento ($p < 0,001$), sexo ($p = 0,013$) tempo de acompanhamento ($p < 0,001$), grau de parentesco ($p = 0,021$), cicatriz de BCG ($p = 0,001$), reforço de BCG-ID ($p = 0,003$), teste de Mitsuda ($p = 0,043$), qPCR no sangue ($p < 0,001$), sorologia anti-PGL-I IgM ($p < 0,001$), escolaridade ($p = 0,085$), forma clínica ($p = 0,186$) e classificação operacional ($p = 0,070$) (Tabela 2). Essas variáveis compuseram o teste de modelo múltiplo de regressão logística.

Tabela 2- Resultados das análises univariadas da associação entre as variáveis candidatas a preditoras e a ocorrência de adoecimento do contato de hanseníase (conjunto de teste, N =400)

Variável	Saudáveis (296)	Doentes (104)	Valor-p
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Masculino	120 (40,5)	28 (26,9)	0,013
Feminino	176 (59,5)	76 (73,1)	
Raça/cor (n=398)			
Branca/amarela	175 (59,5)	63 (60,6)	0,851
Parda/preta/mestiça/indígena	119 (40,5)	41 (39,4)	
Escolaridade (n=345)			
Sem escolaridade	90 (63,4)	41 (46,6)	0,085
Ensino fundamental	25 (17,6)	23 (26,1)	
Ensino médio	19 (13,4)	15 (17)	
Ensino superior	8 (5,6)	9 (10,2)	
Tipo de contato			
Intradomiciliar	230 (77,7)	81 (77,9)	0,969
Extradomiciliar	66 (22,3)	23 (22,1)	
Classificação operacional do caso índice			
PB	12 (41)	9 (8,7)	0,070
MB	284 (95,9)	95 (91,3)	
Forma clínica do caso-índice			
I	2 (0,7)	1 (1)	0,186
T	10 (3,4)	8 (7,7)	
D	188 (64,8)	59 (56,7)	
V	90 (31)	36 (34,6)	
Consanguinidade			
Não	83 (28)	34 (32,7)	0,370
Sim	213 (72)	70 (67,3)	

Tabela 2- Resultados das análises univariadas da associação entre as variáveis candidatas a preditoras e a ocorrência de adoecimento do contato de hanseníase (conjunto de teste, N =400) (cont.)

Variável	Saudáveis (296) n (%)	Doentes (104) n (%)	Valor-p
Parente de primeiro grau			
Outros	154 (52)	49 (47,1)	0,389
Pais, filhos e irmãos	142 (48)	55 (52,9)	
Grau de parentesco			
Tios, sobrinhos ou primos	19 (6,4)	8 (7,7)	0,021
Pais ou filhos	119 (40,2)	39 (37,5)	
Irmãos	23 (7,8)	16 (15,4)	
Avós ou netos	52 (17,6)	7 (6,7)	
Enteado, padrastro, madrastra, cunhados, cônjuge, esposa.	83 (28)	34 (32,7)	
Conjugalidade			
Noivo/namorado/Não se aplica	83(28)	34 (32,7)	0,516
Casado ou união estável	46 (15,5)	19 (18,3)	
Cicatriz de BCG			
Sim	231 (78)	66 (63,5)	0,003
Não	65 (22)	38 (36,5)	
Cicatriz de BCG			
Duas	73 (24,7)	11 (10,6)	0,001
Uma	158 (53,4)	55 (52,9)	
Nenhuma	65 (22)	38 (36,5)	
Teste de Mitsuda (categórica)			
Positivo	218 (73,6)	59 (62,8)	0,043
Negativo	78 (26,4)	35 (37,2)	
qPCR no sangue			
Negativo	260 (91,9)	74 (73,6)	<0,001

Tabela 2- Resultados das análises univariadas da associação entre as variáveis candidatas a preditoras e a ocorrência de adoecimento do contato de hanseníase (conjunto de teste, N =400) (cont.)

Variável	Saudáveis (296) n (%)	Doentes (104) n(%)	Valor-p
Sim	23 (8,1)	23 (23,7)	
Sorologia anti-PGL-I IgM			
Negativo	264 (89,2)	56 (53,8)	<0,001
Positivo	32 (10,8)	48 (46,2)	
Faixa etária no início do acompanhamento			
Criança/adolescente	112 (37,8)	23 (22,1)	<0,001
Jovem/adulto	165 (55,7)	61 (58,7)	
Idoso	19 (6,4)	20 (19,2)	
Idade no início do acompanhamento			
Média ±desvio-padrão	28,6 ± 1,140	38,77 ± 2,073	
Mediana (mínimo - máximo)	28,5 (0- 81)	36 (1-93)	<0,001
Tempo de acompanhamento (meses)			
Média±desvio-padrão	73,0 ± 1,490	37,1 ± 3,255	<0,001 *
Mediana (mínimo - máximo)	66 (0 -190)	28 (0 -158)	

Legenda: * = Valor - p comparando medianas; Legenda: PGL-I=*phenolic glycolipid I*; IgM=*Immunoglobulin M*; qPCR=*polymerase chain reaction quantitative*; BCG=*Bacillus of Calmette Guérin*.

Análise multivariada

As variáveis que permaneceram associadas ao adoecimento na análise multivariada foram: idade no início do acompanhamento, teste de Mitsuda, qPCR no sangue e sorologia anti-PGL-I IgM (Elisa) (Tabela 3).

O modelo indicou que os indivíduos idosos apresentaram 5,5 vezes mais chance de adoecimento em relação às crianças. Os indivíduos com idade entre 18 e 59 anos apresentaram chance de adoecimento de 2,1 vezes em relação aos indivíduos com idade entre 0 e 17 anos. Os contatos com teste de Mitsuda negativo apresentaram chance de adoecimento 2,3 vezes maior em relação aos contatos com teste de Mitsuda positivo. Os contatos com qPCR positivo no sangue apresentaram chance 4,2 maior de adoecer em relação aos contatos com qPCR negativo no sangue. Os contatos com sorologia anti-PGL-I IgM positiva tiveram chance 10,6 vezes maior de adoecimento em relação aos contatos com resultado de Elisa negativo (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise multivariada por meio do modelo de regressão logística avaliando os fatores associados ao adoecimento em 400 contatos de hanseníase (conjunto de teste).

Variável	Coefficiente b	Valor-p	OR	IC 95%
Idade no início do acompanhamento (18 a 59 anos)	0,765	0,026	2,148	[1,096-4,211]
Idade no início do acompanhamento (maior ou igual a 60 anos)	1,713	0,000	5,545	[2,120-4,507]
Teste de Mitsuda (categórica) negativo	0,874	0,005	2,396	[1,308-4,391]
qPCR no sangue positivo	1,444	0,000	4,237	[1,999 -8,981]
Sorologia anti-PGL-I IgM (Elisa) positiva	2,365	0,000	10,649	[5,685- 9,947]

Legenda: OR=*odds Ratio*; IC=intervalo de confiança; PCR= *Polymerase Chain Reaction*; PGL-I=*phenolic glycolipid I*; IgM = *Immunoglobulin M*; Elisa=*enzyme-linked immunosorbent assay*;

Modelos para estimação de risco de adoecimento

A seguir são apresentados os modelos propostos para predizer o risco de adoecimento do contato, os escores gerados, e a comparação entre as curvas ROC dos conjuntos de teste e de ajuste (Tabela 4). Vale ressaltar que foram realizados testes com diversas combinações de variáveis, incluindo variáveis que não permaneceram na análise multivariada, mas que têm importância clínica/operacional de acordo com a revisão de literatura⁹. Os modelos gerados,

mas que não foram escolhidos, estão descritos no Apêndice 1. Os escores considerados mais adequados para avaliação foram denominados de acordo com a sua característica. O modelo 1 foi obtido a partir da análise multivariada com todas as variáveis; o modelo 2 foi obtido a partir dessas variáveis, porém com a exclusão do teste de Mitsuda; os modelos 3 e 4 foram testados considerando variáveis importantes elencadas na revisão de literatura e que tinham maior aplicabilidade prática na rotina dos serviços de saúde, tais como cicatriz de BCG-ID e tipo de contato domiciliar.

Tabela 4 – Comparação entre os Modelos

Características do Modelo		Comparação entre CURVAS ROC				Estatística de Testes diagnósticos					
Variáveis	Valor do escore	AUC estimação	AUC validação	p-valor (DeLong)	Interpretação sobre diferença	<i>Cut-off</i> (Positivo se maior ou igual a)	Sens. (%) *	Espec. (%) *	VPP (%) *	VPN (%) *	Acurácia (%) *
Modelo 1											
Idade (18 a 59 anos)											
Idade (≥ 60 anos)											
Teste de Mitsuda negativo	0 a 8	0,807	0,702	0,0514	Não significativa	2	82,8	67,8	44,2	92,8	71,4
qPCR no sangue positivo											
Sorologia anti-PGL-I IgM positiva											

Tabela 4 – Comparação entre os Modelos (cont.)

Características do Modelo		Comparação entre CURVAS ROC				Estatística de Testes diagnósticos					
Variáveis	Valor do score	AUC estimação	AUC validação	p-valor (DeLong)	Interpretação sobre a diferença	Cut-off (Positivo se maior ou igual a)	Sens. (%) *	Espec. (%) *	VPP (%) *	VPN (%) *	Acurácia (%) *
Modelo 4											
Sorologia anti-PGL-I IgM positiva											
Ausência de cicatriz de BCG	0 a 40	0,745	0,618	0,0208	Significativa	10	59,2	82,7	55	85,1	76,5
Idade (≥ 60 anos)											
Tipo de contato domiciliar											

Legenda: *= valores relacionados ao *cut-off* escolhido; ROC= *Receiver Operating Characteristic Curve*; AUC= *Area under the Curve*; Sens.=sensibilidade; Espec.= especificidade; VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo; PGL-I= *phenolic glycolipid I*; IgM = *Immunoglobulin M*; Elisa=*enzyme-linked immunosorbent assay*; qPCR= *polymerase chain reaction quantitative*; BCG= *Bacillus of Calmette Guérin*.

Tabela 5- Modelos para predição de adoecimento em contatos de hanseníase

Modelo 1			
Variável	Beta (Coeficiente da Regressão logística)	Cálculo*	Pontuação no escore
Idade (18 a 59 anos)	0,765	$0,765/0,765=1$	1
Idade (≥ 60 anos)	1,713	$1,713/0,765=2,22$	2
Teste de Mitsuda negativo	0,874	$0,874/0,765=1,14$	1
qPCR no sangue positivo	1,444	$1,444/0,765=1,88$	2
Sorologia anti-PGL-I IgM positivo	2,365	$2,365/0,765=3,09$	3
Maior Pontuação			8
<i>Cut-off</i>			≥ 2
Modelo 2			
Variável	Beta (Coeficiente da Regressão logística)	Cálculo	Pontuação no escore
Anti-PGL-I IgM positivo	2,234	$2,234 / 0,730 = 3,06$	3
qPCR positivo	1,473	$1,473 / 0,730 = 2$	2
Idade (18 a 59 anos)	0,730	$0,730 / 0,730 = 1$	1
Idade (≥ 60 anos)	1,985	$1,985 / 0,730 = 2,72$	3
Maior pontuação			8
<i>Cut-off</i>			≥ 2
Modelo 3			
Variável	Beta (Coeficiente da Regressão logística)	Cálculo	Pontuação no escore
Anti-PGL-I IgM positivo	2,037	$2,037 / 0,342 = 5,96$	6
Ausência de cicatriz de BCG-ID	0,342 *	$0,342 / 0,342 = 1$	1
Idade (≥ 60 anos)	1,214	$1,214 / 0,342 = 3,54$	4
Maior pontuação			11
<i>Cut-off</i>			≥ 3

Tabela 5- Modelos para predição de adoecimento em contatos de hanseníase (cont.)

Modelo 4			
Variável	Beta (Coeficiente da Regressão logística)	Cálculo	Pontuação no escore
Anti-PGL-I IgM positivo	2,037	$2,037/0,092= 22,14$	22
Ausência de cicatriz de BCG-ID	0,346	$0,346/0,092= 3,76$	4
Idade (≥ 60 anos)	1,217	$1,217/0,092= 13,22$	13
Tipo de contato domiciliar	0,092*	$0,092/0,092= 1$	1
Maior pontuação			40
<i>Cut-off</i>			≥ 10

Legenda: *= Cálculo: Beta (Coeficiente da Regressão logística) da variável dividido pelo menor Beta do conjunto de variáveis; **= incluídos por critérios técnicos/operacionais; PGL-I=*phenolic glycolipid I*; IgM = *Immunoglobulin M*; Elisa=*enzyme-linked immunosorbent assay*; PCR= *polymerase chain reaction*; BCG= *Bacillus of Calmette Guérin*.

O modelo 1 contém as variáveis teste de Mitsuda negativo, qPCR no sangue positivo, sorologia anti-PGL-I IgM positiva, idade (18 a 59 anos), idade (≥ 60 anos). O escore variou de 0 a 8 (Tabela 5). O ponto de corte 2 foi definido de acordo com índice de Youden^{17,23}. A curva ROC foi realizada para verificar o desempenho do modelo no conjunto de teste e no conjunto de ajuste (Figura 1). Obteve-se AUC=0,807 (IC 95%, 0,76-0,84) no conjunto de teste e 0,702 (IC 95%, 0,63-0,76) no conjunto de ajuste. Não houve diferença significativa entre as duas curvas ROC ($p=0,051$).

O modelo 2 contém as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, qPCR no sangue positivo, idade (18 a 59 anos), idade (≥ 60 anos). O escore variou de 0 a 8 (Tabela 5). Observou-se que a probabilidade foi constante em alguns escores, pois não houve intervalo de probabilidade. O melhor ponto de corte ocorreu no escore 2 pelo índice de Youden. Houve grande semelhança entre este modelo e o primeiro. A classificação do modelo foi ascendente, isto é, quanto maior a pontuação, maior probabilidade de adoecimento. A curva ROC foi realizada no conjunto de teste e no conjunto de ajuste (Figura 1). Obteve-se AUC=0,795 (IC

95%, 0,75-0,83) no conjunto de teste e 0,677 (IC 95%, 0,60-0,74) no conjunto de ajuste. Houve diferença significativa entre as curvas ROC dos dois conjuntos ($p=0,0282$) (Tabela 4).

O modelo 3 apresentou as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, idade (≥ 60 anos), e ausência de cicatriz de BCG-ID. O escore variou de zero a 11 (Tabela 5). O ponto de corte foi 6 pelo índice de Youden. Em relação à curva ROC entre os dois conjuntos (Figura 1), obteve-se $AUC=0,737$ (IC 95%, 0,691-0,780) no conjunto de teste e 0,622 (IC 95%, 0,551-0,690) no conjunto de ajuste. Houve diferença significativa entre as duas curvas ROC ($p=0,0321$) (Tabela 4).

O modelo 4 apresentou as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, ausência de cicatriz de BCG-ID, idade (≥ 60 anos) e contato domiciliar. O escore variou de 0 a 40 (Tabela 5). Observou-se baixa frequência por item do escore. Percebeu-se que a pontuação ≥ 10 é o melhor ponto de corte pelo índice de Youden. Em relação à curva ROC, obteve-se $AUC=0,745$ (IC 95%, 0,700-0,787) no conjunto de teste e 0,618 (IC 95%, 0,547-0,686) no conjunto de ajuste (Figura 1). Houve diferença significativa entre as duas curvas ROC (Valor $p=0,0208$).

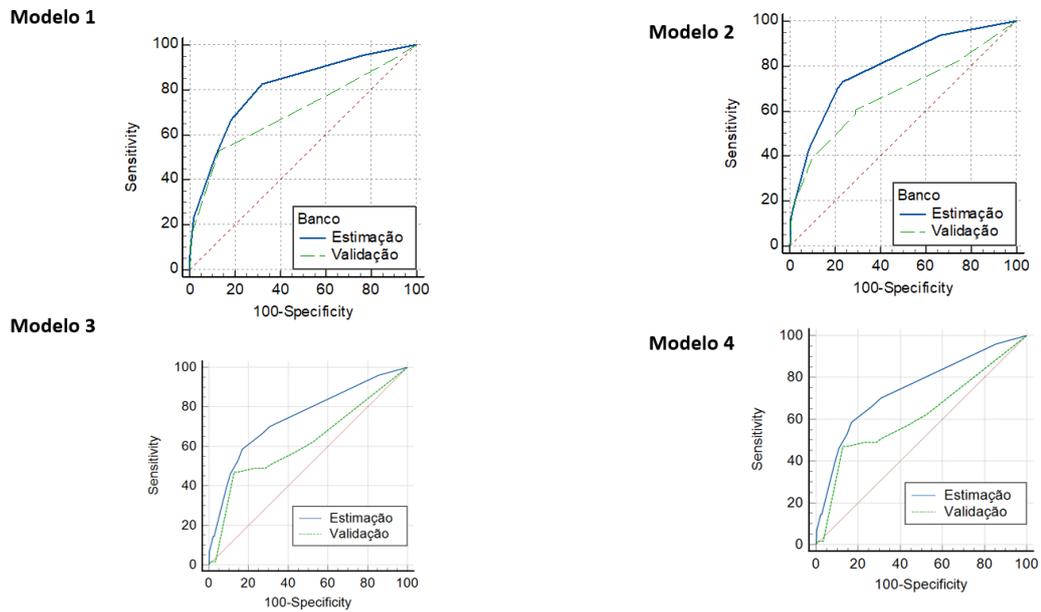
Em relação à qualidade dos modelos, o modelo 1 apresentou alta sensibilidade (82,8%), especificidade de 67,8% e valor preditivo negativo (VPN) alto, de 92,8%.

O modelo 2 apresentou as variáveis anti-PGL-I IgM positiva, qPCR no sangue positivo, idade (18 a 59 anos), idade (≥ 60 anos). Neste modelo, o contato possui 51,8 % de chance de adoecimento caso tenha a pontuação maior ou igual a 2, com uma especificidade de 76,7% e 73,2% de sensibilidade. Caso o contato pontue com valor menor que dois, ele teria uma chance de 89,3% de não adoecer (Tabela 4).

O modelo 3 apresentou as variáveis sorologia anti- PGL-I positiva, qPCR no sangue positivo, idade (≥ 60 anos), identificando contatos com 60% de chance de adoecer ao receber a pontuação maior ou igual a três, com 89,2% de especificidade e 46,2% de sensibilidade.

O modelo 4 contém as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, ausência de cicatriz de BCG-ID, idade (≥ 60 anos) e tipo de contato domiciliar. Ele evidenciou que contatos com pontuação maior ou igual a 10 apresentam 55% de chance de adoecimento, de acordo com o valor preditivo positivo (VPP). Apresentou especificidade e VPP inferiores ao modelo 3. O modelo 1 apresentou, além de um bom valor de AUC no conjunto de teste ($AUC=0,80$), um melhor valor de AUC no conjunto de ajuste ($AUC= 0,702$), em comparação com os outros modelos. Além disto, apresentou diferença não significativa entre as áreas (p -valor De Long). Não houve diferença entre os modelos com inclusão do teste de Mitsuda (Tabela 4).

Figura 1 – Comparação entre Curvas ROC (conjunto de teste e de ajuste).



Legenda: Modelo 1: AUC=0,807 (IC 95%, 0,76-0,84) no conjunto de teste e 0,702 (IC 95%, 0,63-0,76) no conjunto de ajuste. Diferença entre as duas curvas ROC ($p=0,051$); Modelo 2: AUC=0,795 (IC 95%, 0,75-0,83) no conjunto de teste e 0,677 (IC 95%, 0,60-0,74) no conjunto de ajuste. Diferença significativa entre as curvas ROC ($p=0,0282$); Modelo 3: AUC=0,737 (IC 95%, 0,691-0,780) no conjunto de teste e 0,622 (IC 95%, 0,551-0,690) no conjunto de ajuste. Diferença entre as duas curvas ROC ($p=0,0321$); Modelo 4: AUC=0,745 (IC 95%, 0,700-0,787) no conjunto de teste e 0,618 (IC 95%, 0,547-0,686) no conjunto de ajuste. Diferença entre as duas curvas ROC (Valor $p=0,0208$).

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi elaborar e validar modelos de predição de risco de adoecimento a partir de evidências obtidas por meio de revisão de literatura e dados de protocolo de um programa de vigilância de contatos de hanseníase.

Observou-se na análise descritiva que contatos domiciliares e consanguíneos de pacientes diagnosticados como multibacilares, compuseram a maior parte da população estudada; 20% dos contatos apresentavam sorologia positiva e 26 % adoeceram durante o período de acompanhamento. Não houve diferença relevante entre o conjunto de teste e o conjunto de ajuste e eles são semelhantes quanto à distribuição de frequência das variáveis de estudo, o que era esperado, dado que a seleção dos casos para o conjunto de ajuste foi obtida por método estatístico de aleatorização dos indivíduos, que permite a normalidade dos dados e aumenta a eficiência dos modelos estatísticos.

Dentre as variáveis utilizadas para a composição dos modelos, o exame sorológico anti-PGL-I IgM, a qPCR para detecção de DNA de *M. leprae* no sangue e o teste intradérmico de Mitsuda destacaram-se expressivamente nas análises, principalmente a sorologia anti-PGL-I IgM. Todos os modelos identificaram a sorologia positiva como maior fator de risco para adoecimento, o que comprova a importância desse exame para o monitoramento dos contatos.

A soropositividade ao anti-PGL-I IgM tem se mostrado como um bom preditor de adoecimento em contatos de hanseníase, em especial de formas multibacilares, ainda que o resultado positivo não seja sinônimo de doença ou sinal de que o contato certamente irá adoecer^{11,27-32}. Ademais, tem sido relatado que contatos soropositivos apresentam maior chance de comprometimento neural, considerando-se a sorologia como o exame de triagem mais importante para definir o acometimento neural em contatos de hanseníase^{15,33}. Essas evidências corroboram a relevância da sorologia na vigilância de contatos.

A qPCR permite a detecção de células bacterianas a partir da amplificação de fragmentos de DNA e pode ser obtido por amostras de sangue, raspados celulares, biópsia de pele, nervo e secreção nasal. A qPCR positiva no sangue foi associada ao adoecimento e acometimento neural em contatos, mas não é indicado usá-la isoladamente como preditora de risco de adoecimento devido ao alto custo e necessidade de mão de obra especializada^{4,11,35,36,37}.

O teste de Mitsuda foi identificado como um marcador de imunidade celular que auxiliava na classificação dos doentes e também na identificação da resposta imunológica que o contato poderá desenvolver frente ao contato com o bacilo^{13,14, 31,37,38,39}. Apenas o modelo 1 foi elaborado considerando o teste de Mitsuda negativo, que demonstrou uma chance 2,39 vezes

maior de adoecimento comparado aos contatos com teste de Mitsuda positivo. Este teste não foi considerado nos outros modelos pois não é mais disponibilizado no Brasil. Em relação à vigilância de contatos de hanseníase, por meio do teste de Mitsuda, pode-se identificar aqueles contatos que provavelmente teriam respostas de imunidade celular menos efetivas em relação à hanseníase, o que contribui diretamente para a vigilância epidemiológica dos contatos. Além disso, pode ser um teste com melhor custo-efetividade para se avaliar a imunidade celular, quando comparado a outros testes imunológicos⁴⁰.

A imunoprofilaxia com BCG-ID ainda é a intervenção mais eficaz na prevenção da hanseníase entre os contatos hanseníase, sendo ainda mais importante quando há administração de duas doses da vacina¹⁹ e pode conferir proteção de até 61% contra o adoecimento^{9,18}. A variável cicatriz de BCG-ID foi incorporada aos modelos, dada sua relevância na literatura e a existência de dados consistentes como preditora de adoecimento em caso de ausência de cicatriz^{18,30,39,41}. Também foi incorporada pelo fato de favorecer a aplicação prática de um modelo preditor de risco de adoecimento, pois a vacinação já é rotina estabelecida no atendimento a contatos de pacientes com hanseníase^{6,7}.

Houve expressiva associação encontrada entre adoecimento e idosos, haja vista que os contatos idosos no início do acompanhamento tiveram chance de adoecimento 5 vezes maior em relação aos contatos com idade entre 0 a 17 anos. Uma das hipóteses seria a dificuldade em se diagnosticar em tempo hábil um paciente, considerando-se que vários são identificados após anos de adoecimento e já com incapacidades físicas instaladas¹.

Um estudo brasileiro relatou maior risco de adoecimento em contatos idosos⁴² e outro estudo realizado no Brasil⁴³ identificou particularidades na população idosa em relação às demais faixas etárias, destacando-se maiores proporções de casos multibacilares, de casos novos com GIF2 e baixa detecção por exame de contatos. Os autores evidenciaram a necessidade do controle da hanseníase nessa população, visando contribuir para a interrupção da transmissão da doença. Identificaram também que a forma virchowiana foi mais frequente nos idosos do que nas demais faixas etárias, com possível influência da imunossenescência, em que há o declínio natural do sistema imunológico, que provoca aumento da susceptibilidade às doenças, redução da efetividade da vacinação e maior incidência de comorbidades. Este estudo corroborou a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil de se realizar o exame sistemático de hanseníase em idosos, pois foi identificado que os indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos apresentavam chance duas vezes maior de adoecer de forma multibacilar em relação aos indivíduos de outras faixas etárias⁴⁴.

Dentre as variáveis sociodemográficas, alguns autores identificaram como fatores de risco ser do sexo masculino⁴⁵, de raça parda/preta^{45,46,47,48} e com baixa escolaridade^{45,46,47,48,49}. Esperava-se, portanto, que fosse encontrada associação neste estudo, o que não foi observado. O mesmo ocorreu com as variáveis relacionadas ao caso índice, como a classificação operacional e forma clínica^{8,9}.

Observou-se que as diversas variáveis avaliadas têm associação com adoecimento em contatos, porém que a junção entre elas pode tornar mais assertiva a predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase em comparação com avaliações isoladas. Por esse motivo, a proposta deste estudo foi analisar os melhores modelos, escolhidos dentre os diferentes testados.

O modelo 1 contém as variáveis teste de Mitsuda negativo, qPCR no sangue positivo, sorologia anti-PGL-I IgM positiva, idade (18 a 59 anos) e idade (≥ 60 anos) foi um bom modelo para triagem, para detectar os contatos com menor probabilidade de adoecimento. Pelo fato de possuir um alto VPN (92,8%), torna-se um modelo que tem alta probabilidade de dizer que um contato com pontuação menor ou igual a dois tem pouca probabilidade de adoecer, ou seja, de um contato ser classificado como saudável e realmente manter-se saudável em relação à hanseníase, identificando, portanto, contatos com menor risco de adoecimento

O modelo 2 contém as variáveis anti-PGL-I IgM positiva, qPCR no sangue positivo, idade (18 a 59 anos) e idade (≥ 60 anos), apresentou melhores propriedades nas estatísticas de teste de diagnóstico ao se comparar com o modelo 1 em relação à classificação dos contatos, de forma geral, pois teve um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (73,2 e 76,7%), mas também com um maior valor de VPN (89,3%).

O modelo 3 contém as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, qPCR no sangue positivo, idade (≥ 60 anos), e por apresentar especificidade de quase 90%, pode ser usado como modelo confirmatório. Se o contato for classificado como positivo por esse modelo (*cut-off* ≥ 3), a probabilidade de adoecimento é alta, pois o modelo tem um bom VPP (60%), além de ter maior acurácia (78%). Esse é o modelo que consegue prever melhor se um contato com escore positivo virá a adoecer, ao se comparar com outros modelos.

O modelo 4, que contém as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, ausência de cicatriz de BCG-ID, idade (≥ 60 anos) e tipo de contato domiciliar foi, após o modelo 3, o que teve melhor especificidade (82,7%) e VPP (55%), ao se comparar com os outros modelos.

Os modelos apresentaram AUC com desempenho razoável (acima de 0,7) e bom (acima de 0,8). O modelo 1 se destacou em relação ao desempenho, seguido pelo modelo 3. Considerou-se o modelo 3, devido à melhor especificidade, melhor valor preditivo positivo e

maior acurácia, como um bom teste para identificar contatos com maior probabilidade de adoecimento, em especial aqueles com pontuação maior ou igual a três. Dessa forma, consideramos que este modelo seria o mais adequado para estimar o risco de adoecimento entre os contatos de hanseníase.

Vale ressaltar a importância da sorologia anti-PGL-I IgM para a composição dos modelos de predição de risco sendo um fator essencial para a elaboração dos mesmos e para a triagem de contatos com maior risco de adoecimento. A sorologia vem sendo apontada por diversos autores como um eficiente preditor de risco de adoecimento e, portanto, torna-se imprescindível sua utilização para vigilância de contatos de hanseníase^{8,9,11,27-32}.

Alguns escores foram elaborados nos últimos anos em outros países, utilizando-se variáveis genéticas e epidemiológicas^{50,51}. No Brasil, alguns estudos identificaram o risco de adoecimento por meio de combinação de variáveis^{13,14,52}. Este é um dos estudos pioneiros no Brasil sobre modelos com escore de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase. Outro estudo brasileiro⁵³ com uma amostra de casos novos diagnosticados em 2011 e seus respectivos contatos domiciliares, acompanhados em 2011, 2012 e 2016 apresentou um modelo com a integração de ensaios moleculares e sorológicos no diagnóstico da hanseníase, com alta especificidade e sensibilidade (maiores que 90%). Foi utilizada metodologia a partir de algoritmo Random Forest (RF) em uma amostra de 114 contatos no período inicial e 44 contatos no período final. Contudo, não houve aplicação do algoritmo em outra população. A hanseníase é uma doença negligenciada, por isso são necessários esforços adicionais da comunidade científica para que novos métodos e tecnologias possam ser inseridos para o controle e prevenção da doença¹.

No presente estudo, optou-se por estabelecer modelos de predição de risco que pudessem ser aplicados no acompanhamento dos contatos, com recursos práticos, operacionais e reconhecidos cientificamente.

O trabalho apresentou algumas limitações, pois não foi mensurado o tempo de convívio com o caso-índice que é considerada uma variável importante. Outra limitação é que conjunto de ajuste poderia ser utilizado em uma população de outra unidade de saúde ou de outra região. Por questões operacionais não foram selecionados dados de outra população. Dessa forma, separou-se para validação uma parte do conjunto de dados que o modelo não “conhecia”, haja vista que o conjunto de teste foi ajustado apenas com a outra parte dos contatos para o conjunto de ajuste. A estratégia utilizada foi baseada em método já empregado em outros estudos, chamado de *data splitting*, ou estimação e validação *split-sample* a fim de viabilizar este tipo de análise^{20,21,22}, sendo também utilizada para validar modelos.

Apesar das limitações, observou-se que os modelos, em especial o modelo 3 teve um bom desempenho para estimar na primeira avaliação, contatos com maior risco de adoecimento, auxiliando na vigilância de contatos. Ainda que o modelo se utilize de um teste laboratorial, como a sorologia anti-PGL-I, este modelo pode ser utilizado nos estabelecimentos de saúde e auxiliar na definição dos contatos que precisarão ser acompanhados com mais critérios e dos contatos que poderiam de um tempo mais espaçado de acompanhamento ou apenas de orientações sobre a doença. Por conter apenas três variáveis preditoras, ele contempla o princípio epistemológico da parcimônia, o que contribui para a funcionalidade durante a aplicação do escore de adoecimento.

Por fim, ressalta-se como forças do estudo, o tempo de acompanhamento dos contatos, o registro dos protocolos, a coleta de dados e as várias análises realizadas para se chegar aos modelos aqui apresentados. Há perspectivas de que os resultados sejam úteis para avanços do conhecimento nessa área que ainda carece de mais pesquisas aprofundadas. Sabe-se que a redução da carga da doença vai além do tratamento medicamentoso⁵⁴, por isso um dos pilares da Estratégia Global de Hanseníase 2021-2030 é ampliar a prevenção da hanseníase juntamente com a detecção ativa integrada de casos⁵⁵. A utilização de um modelo de predição de risco pode contribuir para a detecção ativa e tem potencial aplicação para a Saúde Pública, principalmente os modelos com maior praticidade de utilização.

CONCLUSÃO

Foram apresentados e validados quatro modelos de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase. O modelo 3, que contempla como fatores de risco as variáveis anti-PGL-I IgM positiva, ausência de cicatriz de BCG-ID e idade ≥ 60 anos, foi considerado o melhor modelo para prever o adoecimento de contatos de hanseníase residentes no Brasil. A elaboração de modelos de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase pode colaborar para um direcionamento no manejo dos contatos de hanseníase e sistematização de protocolos de avaliação de contatos. Outra perspectiva é que a aplicação do escore pode contribuir para a seleção de grupos de contatos que possam ser submetidos à quimioprofilaxia. Para isso, sugere-se que mais estudos sejam realizados em outros grupos de contatos para melhor avaliação de sua aplicabilidade e seu impacto para o controle da doença, vigilância e gerenciamento de contatos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *Weekly epidemiological record*. WER 2022; 97(36):429–450.
2. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007;25:165–72.
3. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, Li W, Nair RG. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(6):856-64.
4. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IM. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1412–20.
5. Hambridge T, Nanjan Chandran SL, Geluk A, Saunderson P, Richardus JH. *Mycobacterium leprae* transmission characteristics during the declining stages of leprosy incidence: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(5):e0009436.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 67, de 7 de julho de 2022. Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase.
8. Niitsuma EN, Bueno IC, Arantes EO, Carvalho AP, Xavier Junior GF, Fernandes GD, Lana FC. Factors associated with the development of leprosy in contacts: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24:e210039.
9. Alecrin ES, Oliveira AL, Guimarães NS, Lyon S, Martins MA, Rocha MO. Factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022;64: e55.
10. Alecrin, E.S.; Guimarães, N.S.; Oliveira, A.L.G.; Lyon, S.; Martins, M.A.P.; Rocha, M.O.C.; Risk factors associated with illness in leprosy contacts: a systematic review protocol. *SaudColetiv (Barueri)* 2021;11(66):6599-610.
11. Lobato J, Costa MP, Reis Ede M, Gonçalves MA et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev*. 2011; 82(4):389–401.
12. Lyon S, Silva RC, Lyon AC, Grossi MA, Lyon SH, Azevedo ML, et al. Association of the ML Flow serologic test to slit skin smear. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41:23–6.
13. Goulart IM, Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:101–5.

14. Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, *et al.* Mycobacterium leprae DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:447–52.
15. Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EF, Pereira RC, Goulart LR, *et al.* Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:e0006494
16. Beiguelman B. A reação de Mitsuda depois de oitenta anos. *Hansenol Int.* 1999; 24 :144–161.
17. International leprosy Congress, 6, 1953. Madrid. Technical Resolutions: classification. *Int.J. lepr.* 1953;504-516.
18. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:162–70.
19. Gomes RR, Antunes DE, Dos Santos DF, Sabino EFP, Oliveira DB, Goulart IM. BCG vaccine and leprosy household contacts: Protective effect and probability to becoming sick during follow-up. *Vaccine.* 2019;37(43):6510-6517.
20. Snee RD. Validation of regression models: methods and examples. *Technometrics.* 1977;19(4):415–428.
21. Steyerberg EW. Validation in prediction research: the waste by data splitting. *J Clin Epidemiol.* 2018; 103:131–133.
22. Coley RY, Liao Q, Simon N, Shortreed SM. Empirical evaluation of internal validation methods for prediction in large-scale clinical data with rare-event outcomes: a case study in suicide risk prediction. *BMC Med Res Methodol.* 2023;23(1):33.
23. Hosmer Jr., D.W, Lemeshow, S. Applied logistic regression. New York. John Wiley & Sons; 2000;2.
24. Barquet N, Domingo P, Caylà JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Villadrich P, *et al.* Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. *JAMA.* 1997;278(6):491-6.
25. Coura-Vital W, Araújo VE, Reis IA, Amancio FF, Reis AB, Carneiro M. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(12):e3374.
26. Luo J, Xiong C. Youden index and Associated Cut-points for Three Ordinal Diagnostic Groups. *Commun Stat Simul Comput.* 2013;42(6):1213-1234.
27. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, *et al.* Simple and Fast Lateral Flow Test for Classification of Leprosy Patients and Identification of Contacts with High Risk of Developing Leprosy. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1991–5.
28. Moura RS, Calado KL, Oliveira ML, Bühner-Sékula S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:11–8.

29. Bühner-Sékula S. PGL-I leprosy serology. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:3-5.
30. Düppre NC, Camacho LA, Sales AM, Illarramendi X, Nery JA, Sampaio EP, *et al.* Impact of PGL-I Seropositivity on the Protective Effect of BCG Vaccination among Leprosy Contacts: A Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1711.
31. Araujo S, Rezende MM, Sousa DC, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, *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. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48:739-45.
32. TiemiNagao-Dias A, de Macedo AC, Rodrigues RO, Pedroza FH, Albuquerque AA, Moreira FA, *et al.* Serum Anti-PGL-I IgG, IgM, and IgA in a 3-Year Follow-up Study of 4–15-Year-old Leprosy Contacts. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:e193-8.
33. Luppi AM, Ferreira GE, Prudêncio DL, Antunes DE, Araújo L, Dos Santos DF, *et al.* High-resolution ultrasonography for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. *PLoS One.* 2023;23(5):e0285450.
34. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborcht PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev.* 2006;77:189–202.
35. Santos GG, Marcucci G, Guimarães Júnior J, Margarido LC, Lopes LH. Pesquisa de *Mycobacterium leprae* em biópsias de mucosa oral por meio da reação em cadeia da polimerase. *An Bras Dermatol.* 2007;82:245-9.
36. Carvalho RS, Foschiani IM, Costa MR, Marta SN, da Cunha Lopes Virmond M. Early detection of *M. leprae* by qPCR in untreated patients and their contacts: results for nasal swab and palate mucosa scraping. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(10):1863-1867.
37. Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, *et al.* *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:447–52.
38. Arruda MS, Arruda OS, Astolfi CS, Opromolla DV. Fernandez and Mitsuda reactions in patients with leprosy and their contacts. *Hansen Int.* 1985;10:23–31.
39. Sarno EN, Duppre NC, Sales AM, Hacker MA, Nery JA, Matos HJ. Leprosy exposure, infection and disease: a 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107:1054–9.
40. Alecrim ES, Chaves AT, Pôrto LAB, Grossi MA, Lyon S, Rocha MO. Reading of the Mitsuda test: comparison between diameter and total area by means of a computerized method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e5.
41. Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9:209–22.
42. Manta FS, Barbieri RR, Moreira SJ, Santos PT, Nery JA, Duppre NC, *et al.* Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011-2018. *Sci Rep.* 2019;9(1):16675.

43. Rocha MC, Nobre ML, Garcia LP. Epidemiological characteristics of leprosy in elderly Brazilians and comparison with other age groups (2016-2018). *Cad Saude Publica*. 2020;36(9):e00048019.
44. Brasil. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Nota informativa conjunta nº 01 de 2016. Nota informativa conjunta - alerta para o exame sistemático de hanseníase na população masculina e em idosos.
45. Pescarini JM, Strina A, Nery JS, Skalinski LM, Andrade KV, Penna ML, et al. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006622.
46. Leano HA, Araújo KM, Bueno IC, Niitsuma EN, Lana FC. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev Bras Enferm*. 2019; 72:1405-15.
47. Silva MD, Oliveira PT, Queiroz AA, Alvarenga WA. Leprosy in Brazil: an integrative review on sociodemographic and clinical characteristics. *RSD* 2020;9(11): e82491110745.
48. Santos DS, Duppre NC, Sales AM, Nery JA, Sarno EN, Hacker MA. Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: Cohort at the Souza Araújo Outpatient Clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987-2010. *J Trop Med*. 2013;2013:596316.
49. Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JA, Sarno EN, et al. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e1013.
50. Wang N, Wang Z, Wang C, Fu X, Yu G, Yue Z, et al. Prediction of leprosy in the Chinese population based on a weighted genetic risk score. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(9): e0006789.
51. Long SY, Sun JY, Wang L, Long H, Jiang HQ, Shi Y, et al. Predictive nomogram for leprosy using genetic and epidemiological risk factors in Southwestern China: Case-control and prospective analyses. *EBioMedicine*. 2021;68:103408.
52. Barreto JG, Bisanzio D, Frade MA, Moraes TM, Gobbo AR, de Souza GL, et al. Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. *BMC Infect Dis*. 2015;15:527.
53. Gama RS, Souza ML, Sarno EN, Moraes MO, Gonçalves A, Stefani MM, Garcia RM, Fraga LA. A novel integrated molecular and serological analysis method to predict new cases of leprosy amongst household contacts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(6):e0007400.
54. Larocca LM, Chaves MM. Multiple dimensions of healthcare management of leprosy and challenges to its elimination. *Rev Esc Enferm USP*. 2020;54:e03649. Portuguese, English.
55. WHO. World Health Organization. Towards zero leprosy. Global leprosy (Hansen's Disease) strategy 2021–2030. 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE1- Testagem de modelos para elaboração de escore de risco de adoecimento em contatos de hanseníase

Testagem 1

Modelo	Variáveis	AUC estimação	AUC validação	p-valor (DeLong)	Interpretação sobre a diferença	Observações
1	Elisa, qPCR, BCG*, idade, sexo	0,801	0,689	0,0535**	Não significativa	
2	Elisa, qPCR, idade, sexo	0,800	0,687	0,0475	Significativa	Bom gráfico de médias e desvio padrão
3	Elisa, Mitsuda, idade, sexo	0,757	0,598	0,0039	Significativa	
4	Elisa, Mitsuda, qPCR, idade, sexo	0,809	0,672	0,0169	Significativa	Modelo multivariado+ sexo
5	Elisa, Mitsuda, qPCR, BCG*, idade, sexo	0,812	0,684	0,0254	Significativa	
6	Elisa, Mitsuda, BCG*, idade, sexo	0,762	0,620	0,0123	Significativa	

APÊNDICE1- Testagem de modelos para elaboração de escore de risco de adoecimento em contatos de hanseníase (cont.)

Testagem 1

Modelo	Variáveis	AUC estimação	AUC validação	p-valor (DeLong)	Interpretação sobre a diferença	Observações
7	Elisa, Mitsuda, BCG*, qPCR, tipo de contato, idade e sexo	0,812	0,677	0,0181	Significativa	

Legenda: ROC= *Receiver Operating Characteristic Curve*; AUC= *Area under the Curve*; PGL-I=*phenolic glycolipid I*; IgM=*Immunoglobulin M*; Elisa=*enzyme-linked immunosorbent assay*; PCR=*polymerase chain reaction*; BCG=*Bacillus of Calmette Guérin*.

*valor de escore negativo; **melhor proximidade entre as curvas ROC.

APÊNDICE1- Testagem de modelos para elaboração de escore de risco de adoecimento em contatos de hanseníase (cont.)

Testagem 2

Modelo	Variáveis	AUC estimação	AUC validação	p-valor (DeLong)	Interpretação sobre a diferença	Observações
1 Análise Multivariada	Elisa, qPCR, Mitsuda, idade (idoso, adulto)	0,807	0,702	0,0514	Não significativa	
2 Revisão	Elisa, qPCR, Mitsuda, tipo de contato* idade (idoso, adulto)	---	---	---	---	Escore de 1 a 54
3 Modelo prático 1	Elisa, qPCR, tipo de contato, idade (idoso, adulto)	----	---	---	---	Escore de 1 a 293
4 Modelo prático 2	Elisa, BCG, tipo de contato, idade (idoso, adulto)	---	---	---	---	Escore de 1 a 34

Legenda: PGL-I= *phenolic glycolipid I*; IgM= *Immunoglobulin M*; Elisa= *enzyme-linked immunosorbent assay*; PCR= *polymerase chain reaction*; BCG= *Bacillus of Calmette Guérin*; ROC = *Receiver Operating Characteristic Curve*; AUC= *Area under the Curve*.

* valor de escore negativo; ** melhor proximidade entre as curvas ROC. *A variável tipo de contato possui o β muito pequeno, por isso o escore ficou com valores altos. Além de não ser significativa, comprometeu a construção do escore, sendo necessário retirá-la.

- Considerações sobre a variável cicatriz de BCG: Quando colocamos essa variável no modelo multivariado, a associação perde a significância na presença de outras variáveis ($p=0,386$) do modelo. E o beta do modelo de regressão fica negativo, de modo que, caso ela seja mantida no modelo pelo critério de relevância de literatura, o fato do indivíduo não ter cicatriz vai computar como um ponto negativo, ou seja, vai reduzir o escore dele de risco para o adoecimento. O que é contra-intuitivo.
- Como a variável BCG não foi significativa no modelo múltiplo e ainda apareceu com sinal negativo, ela deve ser excluída da análise, mesmo sendo relevante pela literatura.
- Apenas no Modelo Prático 2, em que o PCR foi retirado do escore, foi que a variável BCG obteve significância, o que pode levar a presumir que na ausência do Teste PCR, a BCG passa a ter significância no escore final, em que há o agrupamento de mais variáveis.
- O mesmo aconteceu com a variável “classificação operacional do caso-índice”
- Diante dos fatos, optamos por colocar como critérios para os modelos 2, 3 e 4 que as variáveis que não tiveram significância, mas que estivessem na literatura, só fossem incluídas nos modelos se tivessem valor de Beta positivo.
- Ainda assim, a variável que teve Beta positivo “tipo de contato”, fez com que os escores 2, 3 e 4 ficassem com valores muito altos.

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este trabalho teve como objetivo geral avaliar os fatores e graus de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase. Os objetivos específicos foram: (a) identificar fatores de risco para adoecimento entre contatos de hanseníase por meio de revisão sistemática da literatura; (b) estratificar e agrupar os fatores de risco para adoecimento entre contatos de hanseníase; (c) elaborar instrumento de avaliação de risco para desenvolvimento de hanseníase entre contatos de hanseníase; (d) validar instrumento para estratificar o risco para adoecimento entre contatos de hanseníase.

Como resultado da revisão sistemática, foram identificados como maiores fatores de risco de adoecimento entre contatos de hanseníase no Brasil: soropositividade para anticorpos anti-glicolípídios fenólicos (anti-PGL-I); teste de Mitsuda negativo; ausência de cicatriz de Bacillus Calmette-Guérin (BCG-ID); reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) positiva no sangue; ser criança ou idoso; raça parda/ negra; ser cônjuge; ser parente consanguíneo; apresentar baixo nível de escolaridade; possuir tempo de contato maior que cinco anos; ser contato domiciliar, bem como elementos relacionados ao caso índice (índice baciloscópico; condições genéticas, relações familiares). Identificou-se ainda, alguns fatores combinados, principalmente sorologia anti- PGL-I IgM; teste de Mitsuda e cicatriz de BCG-ID (ALECRIN *et al.*, 2021; 2022).

Os objetivos c e d foram contemplados no terceiro trabalho, que será encaminhado para submissão em revistas científicas. Foram apresentadas quatro propostas de modelos de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase. No geral, os modelos contemplaram as seguintes variáveis: sorologia anti-PGL-I positiva; teste de Mitsuda negativo; qPCR positiva no sangue; ausência de cicatriz de BCG-ID; idade entre 18 e 59 anos; idade maior ou igual a 60 anos e tipo de contato domiciliar. A sorologia anti-PGL-I IgM positiva destacou-se expressivamente como principal fator de risco, com a maior pontuação em todos os modelos, o que indica a importância de sua utilização no monitoramento de contatos de hanseníase.

Para validação dos modelos utilizou-se a metodologia de *data splitting*, em que o banco de dados é subdividido aleatoriamente de forma que seja estabelecido um conjunto de dados de ajuste (dois terços dos casos elegíveis), e conjunto de dados de teste (um terço dos casos elegíveis). O conjunto de dados de ajuste foi usado para construir os modelos de predição, e o conjunto de dados de teste foi utilizado para validar os modelos de predição construídos (SNEE; 1977; STEYERBERG 2018; COLEY *et al.*, 2023).

O modelo 1 contém as variáveis teste de Mitsuda negativo, qPCR no sangue positivo, sorologia anti-PGL-I IgM positivo, idade (18 a 59 anos) e idade (≥ 60 anos), foi um bom modelo para triagem, para detectar os contatos com menor probabilidade de adoecimento. Pelo fato de possuir um alto VPN (92,8%), torna-se um modelo que tem alta probabilidade de dizer que um contato com pontuação menor ou igual a dois tem pouca probabilidade de adoecer, ou seja, de um contato ser classificado como saudável e realmente manter-se saudável em relação à hanseníase, identificando, portanto, contatos com menor risco de adoecimento. O ponto de corte 2 foi definido de acordo com índice de Youden. A curva ROC foi realizada para verificar o desempenho do modelo no conjunto de teste e no conjunto de ajuste (Figura 1). Obteve-se AUC=0,807 (IC 95%, 0,76-0,84), no conjunto de teste, e 0,702 (IC 95%, 0,63-0,76), no conjunto de ajuste. Não houve diferença significativa entre as duas curvas ROC ($p=0,051$).

O modelo 2 contém as variáveis anti-PGL-I IgM positiva, qPCR no sangue positivo, idade (18 a 59 anos) e idade (≥ 60 anos), apresentou melhores propriedades nas estatísticas de teste de diagnóstico ao se comparar com o modelo 1 em relação à classificação dos contatos. Apresentou equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (73,2 e 76,7%), e também com um maior valor de VPN (89,3%). O melhor ponto de corte ocorreu no escore 2 pelo índice de Youden. Houve grande semelhança entre este modelo e o primeiro. A classificação do modelo foi ascendente, isto é, quanto maior a pontuação, maior probabilidade de adoecimento. Obteve-se AUC=0,795 (IC 95%, 0,75-0,83), no conjunto de teste, e 0,677 (IC 95%, 0,60-0,74), no conjunto de ajuste. Houve diferença significativa entre as curvas ROC dos dois conjuntos ($p=0,0282$).

O modelo 3 contém as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, qPCR no sangue negativo e idade (≥ 60 anos), por apresentar especificidade de quase 90%, pode ser usado como modelo confirmatório. Se o contato for classificado como positivo por esse modelo (*cut-off* ≥ 3), a probabilidade de adoecimento é alta, pois o modelo tem um bom VPP (60%), além de ter maior acurácia (78%). O ponto de corte foi 6 pelo índice de Youden. Em relação à curva ROC entre os dois conjuntos, obteve-se AUC=0,737 (IC 95%, 0,691-0,780), no conjunto de teste, e 0,622 (IC 95%, 0,551-0,690), no conjunto de ajuste. Houve diferença significativa entre as duas curvas ROC ($p=0,0321$) Esse é o modelo que conseguiu prever melhor se um contato com escore positivo virá a adoecer, ao ser comparado com outros modelos.

O modelo 4, que contém as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, ausência de cicatriz de BCG-ID, idade (≥ 60 anos) e tipo de contato, foi, após o modelo 3, o que teve melhor especificidade (82,7%) e VPP (55%), ao ser comparado com os outros modelos. O escore variou de 0 a 40. Percebeu-se que a pontuação ≥ 10 é o melhor ponto de corte pelo índice de Youden.

Em relação à curva ROC, obteve-se AUC=0,745 (IC 95%, 0,700-0,787), no conjunto de teste, e 0,618 (IC 95%, 0,547-0,686), no conjunto de ajuste (Figura 1). Houve diferença significativa entre as duas curvas ROC ($p=0,0208$).

Considerou-se o modelo 3, devido à melhor especificidade, melhor valor preditivo positivo e maior acurácia, como um bom teste para identificar contatos com maior probabilidade de adoecimento, em especial aqueles com pontuação maior ou igual a três. Dessa forma, esse modelo seria o mais adequado para estimar o risco de adoecimento entre os contatos de hanseníase. Além disso, é um modelo mais viável em relação a custos, por dispor apenas da sorologia anti-PGL-I IgM como insumo no momento da avaliação.

Alguns autores identificaram a importância de emprego de técnicas para auxiliar na vigilância de contatos, afirmando que “*a aplicação de técnicas avançadas de modelagem epidemiológica é inestimável para ajudar a analisar e interpretar dados novos e existentes nesta área(...)*” (RICHARDUS *et al.*, 2005).

Em 2022 foram inseridos, no Brasil, como exames de apoio ao diagnóstico, o teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM contra o *M. leprae* e o teste de biologia molecular para detecção de *M. leprae* em biópsia de pele ou nervo (qPCR) como exames de apoio ao diagnóstico (BRASIL, 2022). Isso é promissor, pois pode viabilizar a aplicação de modelos de predição de risco. Por outro lado, a limitação em relação à produção do Teste de Mitsuda praticamente inviabiliza a aplicação do Modelo 1.

A quimioprofilaxia dos contatos de hanseníase é uma das estratégias que tem sido explorada como possibilidade de controle da doença. Uma revisão sistemática identificou que a redução da incidência de hanseníase, com o uso de uma dose de rifampicina nos dois primeiros anos, foi de 56,5%, sendo que, no seguimento de um a quatro anos, a redução foi de 34,9% (FERREIRA *et al.*, 2017). Em uma metanálise, objetivando identificar a intervenção profilática mais eficaz para a prevenção da hanseníase, concluiu-se que a vacinação com BCG-ID foi a melhor, seguida da vacinação combinada com BCG e dose única de rifampicina (TAWFIK *et al.*, 2021). Entretanto, em estudo realizado no Canadá, identificou-se falta de consenso entre os especialistas canadenses em doenças infecciosas em relação à quimioprofilaxia em contatos de hanseníase e triagem de contatos domiciliares (BOODMAN, *et al.*, 2022).

Um modelo de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase pode constituir um instrumento benéfico para melhor estratificação dos contatos e discriminação dos casos que necessitariam de quimioprofilaxia, caso venha a ser indicada futuramente.

Numa perspectiva geral do trabalho, a revisão sistemática foi importante, pois o melhor conhecimento dos fatores de risco e proteção relacionados à doença colaborou para a estruturação dos modelos de risco e, além disso, fornece base científica para a tomada de decisão no manejo da hanseníase em contatos e pode subsidiar o desenvolvimento de estratégias de monitoramento da doença e outras pesquisas.

Ressaltam-se como pontos fortes deste estudo, o tempo de acompanhamento dos contatos por 20 anos, o registro dos protocolos bem estruturados, a coleta de dados e as várias análises realizadas para se chegar aos modelos aqui apresentados e a cooperação multiprofissional consistente com o objetivo de buscar avanços na temática de vigilância em hanseníase.

Sugere-se que seja avaliada a viabilidade da implantação de protocolos de vigilância que contemplem modelos de predição de risco e estudos de custo-efetividade, para utilização nos serviços de saúde. Espera-se que os resultados aqui apresentados sejam úteis para avanço do conhecimento nessa área que ainda carece de mais pesquisas aprofundadas.

7. CONCLUSÕES

As conclusões deste estudo foram:

Relacionadas aos objetivos a e b: É possível estabelecer quais são os fatores de risco relacionados ao adoecimento em contatos de hanseníase. A compreensão dos fatores de risco pode contribuir substancialmente para o controle da doença, que é uma meta mundial. A proposta de inovações para a atenção aos contatos de hanseníase é importante para um sistema de vigilância efetivo e gerenciamento de contatos.

Relacionadas aos objetivos c e d: Foram apresentadas quatro propostas de modelos de predição de risco de adoecimento em contatos. O modelo 3, que contempla como fatores de risco as variáveis sorologia anti-PGL-I IgM positiva, ausência de cicatriz de BCG-ID e idade ≥ 60 anos, foi considerado o melhor. Por meio dos modelos gerados, demonstrou-se que existe a probabilidade de definir graus de risco de adoecimento neste grupo.

A elaboração de modelos de predição de risco de adoecimento em contatos de hanseníase pode colaborar para um direcionamento no manejo e sistematização de protocolos de avaliação desses contatos.

Outra perspectiva é que a aplicação de instrumento para predição de risco de adoecimento pode contribuir para a seleção de grupos de contatos que possam ser submetidos à quimioprofilaxia. Para isso, sugere-se que mais estudos sejam realizados em outros grupos de contatos para melhor avaliação de sua aplicabilidade e seu impacto para o controle da doença, vigilância e gerenciamento de contatos.

REFERÊNCIAS

ALECRIN, E. S.; GUIMARÃES, N. S.; DE OLIVEIRA, A. L. G.; LYON, S.; MARTINS, M. A. P.; ROCHA, M. O.C. Fatores de risco associados ao adocimento em contatos de hanseníase: um protocolo de revisão sistemática. **Saúde Coletiva (Barueri)** v. 11, n. 66, p. 6599-6610, 2021. Disponível em:< <https://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/saud ecoletiva/article/view/1666>> Acesso em 21.set.2022

ALECRIN, E. S.; GUIMARÃES, N. S.; DE OLIVEIRA, A. L. G.; LYON, S.; MARTINS, M. A. P.; ROCHA, M. O.C. Factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: a systematic review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 64, p. 55, set. 2022. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946202264055>> Acesso em: 21.set.2022.

AMORIM, F.M.; NOBRE, M.L.; FERREIRA, L.C.; NASCIMENTO, L.S.; MIRANDA, A.M.; MONTEIRO, G.R.G.; DUPNIK, K.M.; DUTHIE, M.S.; REED, S.G.; JERONIMO, S.M.B. Identifying Leprosy and Those at Risk of Developing Leprosy by Detection of Antibodies against LID-1 and LID-NDO. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 9, p. e0004934, 22 set. 2016.

ANDRADE, A.R.C. **Incidência de hanseníase nos contatos submetidos ao teste sorológico ML Flow em municípios de Minas Gerais**. 2012. 124f.Tese – (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

ARAUJO, S.; FREITAS, L.O.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M. 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, 23 ago. 2016.

ARAUJO, S.; REZENDE, M.M.F.; SOUSA, D.C. R.; ROSA, M.R; SANTOS, D.C.; GOULART, L. R.; GOULART, Isabela Maria Bernardes. 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**, v. 48, n. 6, p. 739-745, dez. 2015.

BAKKER, MIRJAM I.; HATTA MOCHAMMAD; KWENANG, AGNES; VAN MOSSEVELD, PETRA; FABER WILLIAMR., KLATSER, P.R.; OSKAM, LINDA. Risk factors for developing leprosy-a population-based cohort study in Indonesia. **Leprosy Review**, v. 77, p. 48-61; mar. 2006.

BANERJEE, Surajita; SARKAR, Kamalesh; GUPTA, Soma; MAHAPATRA, Prasanta Sinha; GUPTA, Siddhartha; GUHA, Samudra; BANDHOPADHAYAY, Debasis; GHOSAL, Chaitry; PAINE, Suman Kalyan; DUTTA, Rathindra Nath. 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. 1, p. 252, 24 ago. 2010.

BARINI, ORESTES. Medicina baseada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 294, dez. 2001. Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/QrKWZjhhp5gZM3zkPp8zZZx/#>. Acesso em: 27 abr. 2021.

BARQUET, N.; DOMINGO P.; CAYLÀ J.A.; GONZÁLEZ J.; RODRIGO C.; FERNÁNDEZ-VILADRICH, P.; MORAGA-LLOP, F.A.; MARCO, F.; VÁZQUEZ, J.; SÁEZ-NIETO J.A.; CASAL, J.; CANELA, J.; FOZ, M.. Prognostic factors in meningococcal disease, *Jama*, v. 278, n. 6, p. 491, 13 ago. 1997.

BARRETO, M.L.; PEREIRA, S.M.; FERREIRA, A.A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. *Jornal de Pediatria*, v. 82, n. 3, p. s45-s54, jul. 2006.

BEIGUELMAN, B. A reação de Mitsuda oitenta anos depois. *Hansenologia Internationalis*, v. 24, n. 2, p. 144-61, jul/dez.1999. Disponível em: <http://hansen.bvs.ilsl.br/textoc/hansenint/v21_aov29/1999/PDF/v24n2/v24n2a02.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2017.

BOIGNY, R.N., SOUZA, E.A.; FERREIRA, A.F.; CRUZ, J.R.; GARCÍA, G.S.M.; PRADO, N.M.B.L.; SILVA, G.V.; BARBOSA, J.C.; SILVA, R.L.; OLIVEIRA, M.L.W. D.R.; NOBRE, M.L.; RAMOS JÚNIOR, A.N. Falhas operacionais no controle da hanseníase em redes de convívio domiciliar com sobreposição de casos em áreas endêmicas no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 4, p. e2019465, 29 jul. 2020.

BOVOLINI, G.M.; SILVA, E.A.; SOUZA, V.N.B.; Desempenho dos antígenos PGL-1, LID-1 e NDO-LID para diagnóstico sorológico de hanseníase em pacientes e contatos domiciliares: revisão de literatura. *Hansenologia Internationalis* [Internet]. vol. 44 p.1-14. 30 nov. 2019. Disponível em: <<https://periodicos.saude.sp.gov.br/hansenologia/article/view/36253>>. Acesso em 04 jul. 2023.

BRASIL, M. T. L.; OLIVEIRA, L. R. D.; RÍMOLI, N. S.; CAVALLARI F, S.; GONÇALVES, O. S.; LESSA, Z. L.; ROTTA, O. Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. *Revista Brasileira Epidemiologia*, v. 6, n. 3, p. 262-71, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase** /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 54 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil- análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação**. Vol.44 nº 11. Editora Ministério da Saúde. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--11----Hanseníase.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Diário Oficial União, 2013.

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

BRASIL. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Nota informativa conjunta nº 01 de 2016. **Nota informativa conjunta - alerta para o exame sistemático de hanseníase na população masculina e em idosos.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. (b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 67, de 7 de Julho de 2022. **Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase.** Brasília, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico de hanseníase 2023.** Número especial; jan.2023. Editora Ministério da Saúde. Brasília, 2023. Disponível em: < https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim_hanseniase-2023_internet_completo.pdf > Acesso em 24 de Abril de 2023.

BRENNAN, P. J.; BARROW, W.W. Evidence for species-specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases:** official organ of the International Leprosy Association, v. 48, n. 4, p. 382- 387, Dec.1980.

BRITTON, Warwick J. Immunology of leprosy. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 87, n. 5, p. 508-514, set. 1993.

BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy. **The Lancet**, v. 363, p.1209-1219, Apr. 2004.

BÜHRER-SÉKULA, S.; SMITS, H. L.; GUSSENHOVEN, G. C.; VAN INGEN, C. W.; KLATSER, P. R. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 58, n. 2, p. 133-136, feb. 1998.

BÜHRER-SÉKULA, S.; SMITS, H.L.; GUSSENHOVEN, G.C.; VAN LEEUWEN, J.; AMADOR, S.; FUJIWARA, T., KLATSER, P.R.; OSKAM, L. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 5, p. 1991-1995, May. 2003. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734239> > Acesso em: 12 set. 2019.

CARDONA-CASTRO N.M.; RESTREPO-JARAMILLO S.; GIL DE LA OSSA M.; BRENNAN P.J. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 7, p. 703-707, nov. 2005.

CARVALHO A.P.M.; FABRI A.C.O.; OLIVEIRA R.C.; LANA F.C.F. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 1, may. 2015.

CARVALHO, R.S.; FOSCHIANI, I.M.; COSTA, M.R.S.N.; MARTA, S.N.; VIRMOND, M.C. L. Early detection of *M. leprae* by qPCR in untreated patients and their contacts: results for nasal swab and palate mucosa scraping. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, n. 10, p. 1863-1867, 14 jul. 2018.

CASTORINA-SILVA, R. **Estudo do comportamento dos testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase**. 2008. 161p. Tese (Doutorado em ciências da saúde) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2008.

CHIRWA, T.; FLOYD, S.; FINE, P. Estimating the extent of household contact misclassification with index cases of disease in longitudinal studies using a stochastic simulation model. **Global Health Action**, v. 6, n. 1, p. 19614-19621, 24 jan. 2013.

COLE, S. T.; HONORE, N.; EIGLMEIER, K. Preliminary analysis of the genome sequence of *Mycobacterium leprae*. **Leprosy Review**, v. 71, p. 162-168, 2000.

COLE, S.T.; SUPPLY, P., HONORÉ, N. Repetitive sequences in *Mycobacterium leprae* and their impact on genome plasticity. **Leprosy Review**, v. 72, n.4, p. 449-61, 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Carta Circular n 039/2011/ COMEP/CNS/GB/MS. **Uso de dados de prontuários para fins de Pesquisa** [internet]. Brasília, DF; 2011. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/images/commissoes/conep/documentos/CARTAS/ CartaCircular039.pdf>>. Acesso em: 12 ago 2020.

CONVIT, J.; AVILA, J.L.; GOIHMAN, M.; PINARDI, M.E. A test for the determination of competency in clearing bacilli in leprosy patients. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 46, n. 6, p. 821, 1972.

COSTA, H.C.; SOUZA, L.C.D.D.; MARTINI, J.P.; FERRAZOLI, L.; MARTINS, M.C.; OPROMOLLA, D.V.A.; GIUDICE, A.C.D. Estudo comparativo das variantes do método de coloração de micobactérias. **Hansenologia Internationalis**, v. 13, n. 2, p. 37-41, 1988.

COURA-VITAL W.; ARAÚJO V.E.; REIS, I.A; AMANCIO, F.F.; REIS, A.B.; CARNEIRO, M. Fatores prognósticos e sistema de pontuação para óbito por leishmaniose visceral: um estudo de coorte histórica no Brasil. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 12, p. e3374, 11 dez. 2014.

CRUZ, R.C.S.; BÜHRER-SÉKULA, S.; PENNA, G.O.; MORAES, M.E.A.; GONÇALVES, H.S.; STEFANI, M.M.A; PENNA, M.L.F.; PONTES, M.A.A.; TALHARI, S. Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): adverse effects approach. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 377–384, mar. 2018.

DEPS, P.; COLLIN, S.M. *Mycobacterium lepromatosis* as a Second Agent of Hansen's Disease. **Frontiers In Microbiology**, v. 12, p. 1-7, 10 set. 2021.

DEPS, P.D.; ALVES, B.L.; GRIPP, C.G.; ARAGÃO, R.L.; GUEDES, B.; FILHO, J.B.; ANDREATTA, M.K.; MARCARI, R.S.; PRATES, I.; RODRIGUES, L.C. Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: a case control study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 74, n. 4, p. 338, 2008.

DEPS, P.D.; GUEDES, B.V.; BUCKER FILHO, J.; ANDREATTA, M.K.; MARCARI R.S.; RODRIGUES, L.C. Characteristics of known leprosy contact in a high endemic area in Brazil. **Leprosy review**, v. 77, n. 1, p. 34-40, mar. 2006.

DOUGLAS, J.T.; CELLONA, R.V.; FAJARDO, T.T. JR.; ABALOS, R.M.; BALAGON M.V.; KLATSER, P.R. 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, sep.2004.

DÜPPRE, N.C.; CAMACHO, L.A.; SALES, A.M.; ILLARRAMENDI, X.; NERY, J.A.; SAMPAIO, E.P.; SARNO, E.N; BÜHRER-SÉKULA S. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, p. e1711, 19 jun.2012.

DÜPPRE, N.C.; CAMACHO, L.A.B.; CUNHA, S.S.; STRUCHINER, C.J.; SALES, A.M.; NERY, J.A.C.; SARNO, E.N. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 102, n. 7, p. 631-638, jul. 2008

DURÃES, S. M. B.; GUEDES, L. S.; CUNHA, M. D.; CAVALIERE, F. A. M.; OLIVEIRA, M. L. W. D. R. Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, p. S295–S300, nov. 2005.

DURÃES, S.M.B.; GUEDES, L.S.; CUNHA, M.D.; MAGNANINI, M.M.F.; OLIVEIRA, M.L.W.R. Estudo epidemiológico de 107 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias - Rio de Janeiro, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 3, p. 339-345, jun. 2010.

DUTHIE, M.S.; RAYCHAUDHURI, R.; TUTTERROW, Y.L.; MISQUITH, A.; BOWMAN, J.; CASEY, A.; BALAGON, M.F.; MAGHANOY, A.; BELTRAN-ALZATE, J.C.; ROMERO-ALZATE, M. A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 79, n. 2, p. 233-239, jun. 2014.

FEENSTRA, S.G.; NAHAR, Q.; PAHAN, D.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J.H. A qualitative exploration of social contact patterns relevant to airborne infectious diseases in northwest Bangladesh. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 424-34, dez. 2013.

FERREIRA, S.M.B.; YONEKURA, T.; IGNOTTI, E.; OLIVEIRA, L. B.; TAKAHASHI, J.; SOARES, C.B. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. **Jbi Database of Systematic Reviews and Implementation Reports**, v. 15, n. 10, p. 2555-2584, out. 2017.

FERREIRA, M.A.A. **Evolução das taxas de detecção de casos de hanseníase em menores de 15 anos no estado de Minas Gerais de 2001 a 2010.** 2012. 95 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

FINE, P.E.; PONNIGHAUS, J.M.; MAINE, N.; CLARKSON J.A.; BLISS, L. Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. **The Lancet**, v. 328, n. 8505, p. 499-502, 30 ago.1986.

FINE, P.E.; STERNE, J.A.; PÖNNIGHAUS, J.M.; BLISS, L.; SAUI, J.; CHIHANA, A.; MUNTALI, M.; WARNDORFF, D.K. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. **American journal of Epidemiology**, v. 146, n. 1, p. 91-102, 01 jul. 1997.

FOSS, N.T. **Imunologia.** In: TALHARI S.; NEVES R.G. Hanseníase. 3ª ed. Manaus: Tropical, 1997, p. 97-102.

FREITAS, L.R.; DUARTE, E.C.; GARCIA, L.P. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. **Tropical medicine & international health**, v. 19, n. 10, p. 1216, 19 oct. 2014.

FROES J.R.; L. A. R.; TRINDADE, M.A.B.; SOTTO, M.N. Immunology of leprosy. **International Reviews of Immunology**, v. 41, n. 2, p. 72-83, 26 nov. 2020.

GAMA, R.S.; LEITE, L.A.; COLOMBO, L.T.; FRAGA, L.A.O. Prospects for new leprosy diagnostic tools, a narrative review considering ELISA and PCR assays. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200197, 25 nov. 2020.

GARCIA, D.R.; IGNOTTI, E.; CORTELA, D.C.B.; XAVIER, D.R.; BARELLI, C.S.G. de AP. Análise espacial dos casos de hanseníase, com enfoque à área de risco, em uma unidade básica de saúde no município de Cáceres (MT). **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 21, n. 2, p. 168–172, abr. 2013.

GOULART, I.M. B.; SOUZA, D.O.B.; MARQUES, C.R.; PIMENTA, V.L.; GONÇALVES, M.A.; GOULART, L.R. 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, jan. 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**, v. 35, n. 4, p. 363-375, ago. 2002.

HACKER, M.A; DUPPRE, N. C.; NERY, J.A.C.; SALES, A.M; SARNO, E.N. Characteristics of leprosy diagnosed through the surveillance of contacts: a comparison with index cases in rio de janeiro, 1987-2010. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 1, p. 49-54, dez. 2012. (a)

HACKER, M.A.; SALES, A.M.; ILLARRAMENDI, X.; NERY, J.A.; DUPPRE, N.C.; BASTOS, F.I.; SARNO, E.N. A profile of patients treated at a national leprosy outpatient

referral clinic in Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2007. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 31, n. 6, p. 485-491, jun. 2012. (b)

HAIR JR., Joseph F; BABIN, Barry; MONEY, Arthur H; SAMOUEL, Phillip. **Fundamentos de métodos de pesquisa em administração**. Porto Alegre: Bookman, 2005.

HAN, X.Y.; AUNG, F.M.; CHOON, S.E.; WERNER, B. Analysis of the leprosy agents *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis* in four countries. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 142, n. 4, p. 524-532, 1 out. 2014.

HAN, X.Y.; JESSURUN, J. Severe Leprosy Reactions Due to *Mycobacterium lepromatosis*. **The American Journal Of The Medical Sciences**, v. 345, n. 1, p. 65-69, jan. 2013.

HUNTER, S.W.; BRENNAN, P.J. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **Journal Of Bacteriology**, v. 147, n. 3, p. 728-735, set. 1981.

HUNTER, S.W.; FUJIWARA, T.; BRENNAN, P.J. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. **The Journal of biological chemistry**, v.257, p.15072-78, 25 dec. 1982.

IMBIRIBA, E.N.; SILVA NETO, A.L.; SOUZA, W.V.; PEDROSA, V.; CUNHA, M.G.; GARNELO, L. Desigualdade social, crescimento urbano e hanseníase em Manaus: abordagem espacial. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 4, p. 656-665, 2009.

INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 6, 1953. Madrid. **Technical resolutions:classification**. International journal of Leprosy, p.504-516,1953.

JESUDASAN, K.; BRADLEY, D.; SMITH, P.G.; CHRISTIAN, M. Incidence rates of leprosy among household contacts of "primary cases". **Indian journal of leprosy**, v. 56, n. 3, p. 600-614, jul- sep. 1983.

KERR, L.; KENDALL, C.; SOUSA, C.A.B.; FROTA, C.C.; GRAHAM, J; RODRIGUES, L.; FERNANDES, R.L.; BARRETO, M.L. Human–armadillo interaction in Ceará, Brazil: potential for transmission of *mycobacterium leprae*. **Acta Tropica**, v. 152, p. 74-79, dez. 2015.

KERR-PONTES, L.R.S.; MONTENEGRO, A.C.; BARRETO, M.L.; WERNECK, G.L.; FELDMEIERS, H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. **International journal of epidemiology**, v. 33, n. 2, p. 262-269, apr. 2004.

KHADGE, S.; BANU, S.; BOBOSHA, K.; SCHIP, J. J.V.D.P.V; GOULART, I.M.; THAPA, P.; KUNWAR, C.B.; VAN MEIJGAARDEN, K.E.; EEDEN, S.J.F.V.D.; WILSON, L. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. **Bmc Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 477-89, 28 oct. 2015.

LAPA, T.; XIMENES, R.; SILVA, N.N.; SOUZA, W.; ALBUQUERQUE, M.F.M.; CAMPOZANA, G. Vigilância da hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 5, p. 1153-1162, out. 2001.

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A.M.M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-179, jul. 2012.

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - part 2. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 389-401, 2014.

LEANO, H.A.M.; ARAÚJO K.M.D.F.A.; BUENO I.C.; NIITSUMA E.N.A.; LANA, F.C.F. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, p. 1405–1415, set. 2019.

LOBATO, J.; COSTA, M.P.; REIS E.M.; GONÇALVES, M.A.; SPENCER, J.S.; BRENNAN, P.J.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Leprosy Review**, v. 82, n. 4, p. 389-401, 2011.

LOCKWOOD, D.N.J.; SUNEETHA, S. Hanseníase: uma doença muito complexa para um paradigma simples de eliminação. **Boletim da Organização Mundial da Saúde**, v. 83, p. 230, mar. 2005.

LUPPI, A.M.; FERREIRA G.E.; PRUDÊNCIO, D.L.; ANTUNES, D.E.; ARAÚJO, L.; DOS SANTOS, D.F.; NOGUEIRA-BARBOSA, M.H.; GOULART, I.M.B. High-resolution ultrasonography for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. **Plos One**, v. 18, n. 5, p. e0285450, 23 maio 2023.

LYON, S.; GROSSI, M.A. **Hanseníase**. Rio de Janeiro: Medbook, 2013. 520p.

MANTA, F.S.N.; BARBIERI, R.R.; MOREIRA, S.J.M.; SANTOS, P.T.S.; NERY, J.A. C.; DUPPRE, N.C.; SALES, A.M.; PACHECO, A.G.; HACKER, M.A.; MACHADO, A.M. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: a follow-up study, 2011-2018. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 16675, 13 nov. 2019.

MARTINEZ, A.N.; RIBEIRO-ALVES, M.; SARNO, E.N.; MORAES, M.O. Evaluation of qPCR-Based Assays for Leprosy Diagnosis Directly in Clinical Specimens. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 10, p. e1354, 11 out. 2011.

MARTINEZ, A. N.; TALHARI, C.; MORAES, M.O.; TALHARI, S. PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: from the laboratory to the clinic. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 4, p. 2655, 10 apr. 2014.

MEIMA, A.; SMITH, W.C.; VAN OORTMARSSSEN, G.J.; RICHARDUS, J.H.; HABBEMA, J.D. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 5, p. 373-380, may. 2004.

MERLE, C.S.C.; CUNHA, S.S.; RODRIGUES, L.C. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. **Expert review of vaccines**, v. 9, n. 2, p. 209-222, feb. 2010.

MOET, F.J.; MEIMA, A.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J.H. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. **Leprosy Review**, vol. 75, n.4, p. 310-26, dec. 2004.

MOET, F. J.; PAHAN, D.; SCHURING, R.P.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J.H. 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, fev. 2006.

MONOT, M.; HONORÉ, N.; GARNIER, T.; ARAOZ, R.; COPPÉE, J.Y.; LACROIX, C.; SOW, S.; SPENCER, J.S.; TRUMAN, R.W.; WILLIAMS, D.D.; GELBER, R.; VIRMOND, M.; FLAGEUL, B.; CHO, S.N.; JI, B.; PANIZ-MONDOLFI, A.; CONVIT, J.; YOUNG, S.; FINE, P.E.; RASOLOFO, V.; BRENNAN, P.J.; COLE, S.T. On the origin of leprosy. **Science**, v. 308, n. 5724, p. 1040-1042, 13 may. 2005.

MUNGROO, M.R.; KHAN, N.A.; SIDDIQUI, R. Mycobacterium leprae: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 149, p. 104475, dez. 2020.

NIITSUMA, E.N.A.; BUENO, I.C.; ARANTES, E.O.; CARVALHO, A.P.M.; XAVIER JUNIOR, G.F.; FERNANDES, G.D.R.; LANA, F.C.F. Factors associated with the development of leprosy in contacts: a systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210039, 30 jun. 2021.

OPROMOLLA, D.V.A. **Noções de hansenologia**. Centro de Estudos “Dr. Reynaldo Quagliato”: Bauru, 2000.

OSKAM, L.; SLIM, E.; BÜHRER-SÉKULA, S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. **Leprosy review**, v. 74, n. 3, p. 196-205, sep. 2003.

OTTENHOFF, T.H. Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, v. 62, n.1, p. 108-121, 1994.

PASSOS VÁZQUEZ, C.M.; MENDES NETTO, R.S.; FERREIRA BARBOSA, K.B.; RODRIGUES DE MOURA, T.; ALMEIDA, R.P.; DUTHIE, M.S.; RIBEIRO DE JESUS, A. Micronutrients influencing the immune response in leprosy. **Nutrición hospitalaria**, v. 29, n. 1, p. 26-36, 1 jan. 2014.

PESCARINI, J.M.; STRINA, A.; NERY, J. S.; SKALINSKI, L.M.; ANDRADE, K.V.F.; PENNA, M. L.F.; BRICKLEY, E.B.; RODRIGUES, L.C.; BARRETO, M.L.; PENNA, G.O. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 7, p. e0006622, 9 jul. 2018.

PLOEMACHER, T.; FABER, W.R.; MENKE, H.; RUTTEN, V.; PIETERS, T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n.4, p.e0008276, 27 apr. 2020.

RANQUE, B.; ALCAÏS, A.; THUC, N.V.; WOYNARD, S.; THAI, V.H.; HUONG, N. T.; BA, N.N.; KHOA, P. X.; SCHURR, E.; ABEL, L. A Recessive Major Gene Controls the

Mitsuda Reaction in a Region Endemic for Leprosy. **The Journal Of Infectious Diseases**, v. 192, n. 8, p. 1475-1482, 15 oct. 2005.

REES, R. J.; YOUNG, D. B. The microbiology of leprosy. In: HASTINGS, R. C.; OPROMOLLA, D. V. A. L. Leprosy. Edinburgh: Churchill Livingstone, Cap. 3, p. 35-52, 1985.

REIS, E.M.; ARAUJO, S.; LOBATO, J.; NEVES, A.F.; COSTA, A.V.; GONÇALVES, M.A.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M.B. 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, maio 2014.

RICHARDUS, J.H.; MEIMA, A.; VAN MARREWIJK, C.J.; CROFT, R.P.; SMITH, T.C. Close contacts with leprosy in newly diagnosed leprosy patients in a high and low endemic area: comparison between Bangladesh and Thailand. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, v. 73, n.4, p.249-57, dez. 2005.

RICHARDUS, J.H.; OSKAM, L. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. **Clinics in dermatology**, v. 33, n. 1, p. 19-25, jan-fev. 2015.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases: official organ of the International Leprosy Association**, v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966.

RODRIGUES, T.S.V.; GOMES, L.C.; CORTELA, D.C.B.; SILVA, E.A.; SILVA, Cristiane A.L.; FERREIRA, S.M.B. Factors associated with leprosy in children contacts of notified adults in an endemic region of Midwest Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 5, p. 593-599, set. 2020.

RODRIGUES, L.C.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet infectious diseases**, v. 11, n. 6, p. 464-470, 11 jun. 2011.

SALES, A.M.; LEON, A.P.; DÜPPRE, N.C.; HACKER, M.A.; NERY, J.A.C.; SARNO, E.N.; PENNA, M.L.F. Leprosy among Patient Contacts: a multilevel study of risk factors. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 3, p. e1013, 15 mar. 2011.

SAMPAIO, S. P.; RIVITTI, E. A. Hanseníase. In: _____ . Dermatologia. São Paulo; Artes Médicas, 2002, cap. 40: Hanseníase, p. 467-487.

SANTOS, A.R.; MIRANDA, A.B.; SARNO, E.N.; SUFFYS, P.N.; DEGRAVE, W. M. Use of PCR-mediated amplification of Mycobacterium leprae DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. **Journal of Medical Microbiology**, v. 39, n. 4, p. 298-304, 1 out. 1993.

SANTOS, D.F.; MENDONÇA, M.R.; ANTUNES, D.E.; SABINO, E.F.P.; PEREIRA, R. C.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M.B. Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 5, p. e0006494, 21 maio 2018.

SANTOS, D. S.; DUPPRE, N.C.; SALES, A. M.; NERY, J. A.C.; SARNO, E. N.; HACKER, M. A. Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: cohort at the souza araujo outpatient clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987-2010. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2013, p. 1-8, 2013.

SANTOS, G.G.; MARCUCCI, G.; GUIMARÃES JÚNIOR, J.; MARGARIDO, L.C.; LOPES, L.H. Pesquisa de Mycobacterium leprae em biópsias de mucosa oral por meio da reação em cadeia da polimerase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 3, p. 245–249, maio 2007.

SANTOS, D.F.; MENDONÇA, M.R.; ANTUNES, D.E.; SABINO, E.F.P.; PEREIRA, R.C.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M.B. Revisiting primary neural leprosy: clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 11, p. 1-14, 27 nov. 2017.

SARNO, E.N.; DÜPPRE, N.C.; SALES, A.M.; HACKER, M.A.; NERY, J.A.; MATOS, H.J. Leprosy exposure, infection and disease: a 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 8, p. 1054-1059, dez. 2012.

SERRANO-COLL, H.; MORA, H.R.; BELTRÁN, J.C.; DUTHIE, M.S.; CARDONA-CASTRO, N. Social and environmental conditions related to Mycobacterium leprae infection in children and adolescents from three leprosy endemic regions of Colombia. **Bmc Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 520, 13 jun. 2019.

SEHGAL, V.N.; JAIN, M.K.; SRIVASTAVA, G. Evolution of the Classification of Leprosy. **International Journal Of Dermatology**, v. 28, n. 3, p. 161-167, abr. 1989.

SHARMA, R.; SINGH, P.; LOUGHRY, W.J.; LOCKHART, J.M.; INMAN, W.B.; DUTHIE, M.S.; PENA, M.T.; MARCOS, L.A.; SCOLLARD, D.M.; COLE, S.T. Zoonotic Leprosy in the Southeastern United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2127-34, dez. 2015.

SILVA, M.B.; PORTELA, J.M.; LI, W.; JACKSON, M.; GONZALEZ-JUARRERO, M.; HIDALGO, A.S.; BELISLE, J.T.; BOUTH, R.C.; GOBBO, A.R.; BARRETO, J.G. Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006532, 28 jun. 2018.

SILVA, C.P.G; MIYAZAKI, M.C.O.S. Hanseníase e a nutrição: uma revisão da literatura. **Hansenologia Internationalis (Online)**, v. 37, n. 2, p. 69-74, 2012.

SINGH, P.; BENJAK, A.; SCHUENEMANN, V.J.; HERBIG, A.; AVANZI, C.; BUSO, P.; NIESELT, K.; KRAUSE, J.; VERA-CABRERA, L.; COLE, S.T. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of Mycobacterium lepromatosis. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 112, n. 14, p. 4459-4464, 23 mar. 2015.

SMITH, W.C.S. What is the best way to use BCG to protect against leprosy: When, for whom, and how often. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, v. 72, n. 1, p. 48-9, mar. 2004.

SOMOSKÖVI, A.; HOTALING, J.E.; FITZGERALD, M.; O'DONNELL, D.; PARSONS, L.M.; SALFINGER M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. *Chest*. 2001 Jul;120(1):250-7. doi: 10.1378/chest.120.1.250.

STEFANI, M.M.A.; MACHADO, P.R. **Imunologia na hanseníase**. In: TALHARI, S.; PENNA, G. O.; GONÇALVES, H. S.; OLIVEIRA, M. L. W. Hanseníase. Rio de Janeiro: Di Livros, 2015.

TAWFIK, G.M.; BIALA, M.; YOUSEF, Y.M.; TIWARI, R.; DOBS, M.; LOTFY, C.I.; FARRAG, D.A.; HUE, A.T.; YOTSU, R.R.; HUY, N.T. Efficacy of chemoprophylaxis and immunoprophylaxis in leprosy prevention: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 27, n. 12, p. 1754-1761, dez. 2021.

TEIXEIRA, C.S.S.; PESCARINI, J.M.; ALVES, F.J.O.; NERY, J.S.; SANCHEZ, M.N.; TELES, C.; ICHIHARA, M.Y.T.; RAMOND, A.; SMEETH, L.; PENNA, M.L.F. Incidence of and Factors Associated With Leprosy Among Household Contacts of Patients With Leprosy in Brazil. **Jama Dermatology**, v. 156, n. 6, p. 640, 1 jun. 2020.

TIEMINAGAO-DIAS, A.; MACEDO, A.C.; RODRIGUES, R.O.; PEDROZA, F.H.C.; ALBUQUERQUE, A. A.; MOREIRA, F.A.; MATEUS, C.S.; TAVARES, C.M.; ALMEIDA, T. L.P. Serum Anti-PGL-1 IgG, IgM, and IgA in a 3-Year Follow-up Study of 4–15-Year-old Leprosy Contacts. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 38, n. 9, p. e193-198, set. 2019.

TERESA, Mother. **Reaching Out In Love: Stories told by Mother Teresa**. Continuum Intl Pub Group. 2000.164 p

TRUMAN, R.W.; SINGH, P.; SHARMA, R.; BUSO, P.; ROUGEMONT, J.; PANIZ-MONDOLFI, A.; KAPOPOULOU, A.; BRISSE, S.; SCOLLARD, D.M.; GILLIS, T.P. Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States. **New England Journal Of Medicine**, v. 364, n. 17, p. 1626-1633, 28 abr. 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA. **Diretrizes para normalização de trabalhos acadêmicos**. 2. ed. Belo Horizonte: Biblioteca Universitária - Sistema de Bibliotecas da UFMG, 2023.

VAN HOOIJ, A.; EEDEN, S.J.F.D.; KHATUN, M.; SOREN, S.; FRANKEN, K.L.M.C.; ROY, J.C.; ALAM, K.; CHOWDHURY, A.S.; RICHARDUS, J.H.; GELUK, A. BCG-induced immunity profiles in household contacts of leprosy patients differentiate between protection and disease. **Vaccine**, v. 39, n. 50, p. 7230-7237, dez. 2021.

VÁZQUEZ, C. M. P.; NETTO, R. S. M.; BARBOSA, K. B. F.; DE MOURA, T. R.; DE ALMEIDA, R.P.; DUTHIE, M.S.; DE JESUS, A. R. Micronutrients influencing the immune response in leprosy. **Nutricion Hospitalaria**, n. 1, p. 26-36, 1 jan. 2014.

WAGENAAR, I.; VAN MUIDEN, L.; ALAM, K.; BOWERS, R.; HOSSAIN, M. A.; KISPOTTA, K.; RICHARDUS, J.H. Diet-Related Risk Factors for Leprosy: a case-control study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 5, p. e0003766, 12 maio 2015.

WALDMAN, E.A.; GOTLIEB, S.L.D. Glossário de epidemiologia. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 7, p. 5-27, 1992.

WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st century. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 1, p. 80-94, Jan. 2015.

WHITE, S.J.; STONE, M. M.; HOWLAND, C. Genetic factors in leprosy: a study of children in Uganda. **Journal of Hygiene**, v. 80, n. 02, p. 205-216, Apr. 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group** [meeting held in Geneva from 12 to 16 October 1981]. 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on Leprosy**. World Health Organ. Tech. Rep. Ser., n. 968, p.1-61, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia, 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>> Acesso em 01/03/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly Epidemiological Record. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives**, nº 36, v.95, p.417–440, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global leprosy (Hansen disease) update, 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control. Weekly epidemiological record**. WHO; 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9636-421-444>>. Acesso em 10 nov 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a strategic framework for integrated control and management of skin-related neglected tropical diseases**. Geneva: World Health Organization; 2022. (a). Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240051423>> Acesso em: 26/04/2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly Epidemiological Record**, v. 97, nº 36, 2022, p. 429–452, 9 set. 2022. (b).

YAMAMURA, M.; UYEMURA, K.; DEANS, R. J.; WEINBERG, K.; REA, T. H.; BLOOM, B. R.; MODLIN, R. L. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. **Science**, v. 254, n. 5029, p. 277-279, 11 out. 1991.

ZODPEY, S.P.; AMBADEKAR, N.N.; THAKUR, A. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case–control study in Yavatmal District, India. **Public Health**, v. 119, n. 3, p. 209-216, mar. 2005.

ZODPEY, S. P. Protective effect of bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: A meta-analysis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 73, n. 2, p. 86, mar- abr. 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE 1- Codificação das variáveis para coleta de dados.

	Variável	Classificação	Resposta					
			Código	Código	Código	Código	Código	Código
1	Consanguinidade	dicotômica	1=Não	2=Sim				
2	Grau de parentesco	categórica	1=Pais ou filhos	2=Irmãos	3= avós ou netos	4= tio, sobrinho, primo	5= outros parentes consanguíneos	6=Enteado, padrasto, madrasta, cunhados
3	Conjugalidade	categórica	1=Casado	2=União estável	3= Noivo/namorado	4=amasiado		
4	Tempo de convivência/exposição (meses)	numérica	0 a ...					
5	Sexo	dicotômica	1=Feminino	2=Masculino				
6	Idade	numérica	0 a ...					
7	Tipo de contato	Categórica	1 = domiciliar	2= extradomiciliar-	3=intradomiciliar- íntimo	4=extradomiciliar- íntimo	5=ocupacional	
8	Forma clínica do caso – índice *	Categórica	1= I	2= T	3= DT 4= DD 5= DV	6 = V		
9	Classificação operacional	Categórica	1= paucibacilar	2= multibacilar				
10	Índice Bacilos cópico do caso - índice	numérica	0 a..					
11	Cicatriz de BCG	numérica	0 a...					
12	Reforço de BCG	categórica	1= não	2= sim	3= não indicado			

APÊNDICE 1- Codificação das variáveis para coleta de dados (cont.)

	Variável	Classificação	Resposta					
13	Teste de Mitsuda	categórica	1= negativo	2= positivo				
14	Teste de Mitsuda	numérica	0 a 10 mm					
15	Baciloscopia	numérica	0 a...					
16	PCR raspado dérmico	categórica	1= negativo	2= positivo				
17	PCR biópsia de pele	categórica	1= negativo	2= positivo				
18	PCR no sangue	categórica	1= negativo	2= positivo				
19	ELISA (Anti-PGL1 IgM)	categórica	1= negativo	2= positivo				
20	ELISA (Anti-PGL1 IgM)	Numérica	0 a ...					
21	Adoecimento	dicotômica	1= não	2= sim				
22	Adoecimento coprevalência	categórica	1= não	2= sim				
23	Tempo de acompanhamento até adoecer – incidência (meses)	Numérica	0 a...					
24	Raça/ cor *	categórica	1= branca	2= parda- 2	3= preta	4= amarela	5= indígena -5	6=mestiço
25	Escolaridade*	categórica	1=Sem escolaridade	2=Ensino Fundamental incompleto	3=Ensino fundamental completo	4=Ensino médio incompleto	5=Ensino Médio completo	6= Ensino superior - 7=Pós Graduação
26	Outras pessoas doentes na família*	dicotômica	1= não	2=sim				

ANEXOS

Anexo 1- Aprovação do Comitê de Ética

<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: Avaliação dos fatores e graus de risco associados ao adoecimento em contatos de hanseníase.
Pesquisador: Manoel Otávio da Costa Rocha
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 64257722.1.0000.5149
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG
Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 5.797.829
Apresentação do Projeto:
Trata-se de estudo observacional retrospectivo com dados de prontuário de indivíduos contatos domiciliares de casos novos de hanseníase e contatos peridomiciliares e sociais de casos novos de hanseníase atendidos no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária (CREDESH) de Uberlândia, Minas Gerais.
O projeto possui a seguinte hipótese: é possível identificar os graus de risco associados ao adoecimento em comunicantes de hanseníase. Para isso, utilizará como:
- Critérios de inclusão:
a) contatos domiciliares de casos novos de hanseníase atendidos no CREDESH;
b) contatos peridomiciliares e sociais de casos novos de hanseníase atendidos no CREDESH;
c) contatos que permaneceram em acompanhamento no CREDESH pelo período mínimo de 4 anos.
- Critérios de exclusão:
a) contatos que abandonaram o acompanhamento;
b) contatos que foram transferidos de serviço;
c) ausência de informações necessárias referente a um indivíduo;
d) contatos que estavam em tratamento imunossupressor ou apresentavam comorbidade imunossupressora.
Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.797.829

Para o seu desenvolvimento o estudo consta das seguintes etapas: revisão sistemática da literatura; criação e validação de instrumento para estratificar o risco para adoecimento entre comunicantes de hanseníase; e avaliação do instrumento proposto. A seleção das variáveis terá o embasamento de revisão sistemática da literatura e raciocínio clínico/operacional. Será construído um modelo de regressão logística para prever o adoecimento em contatos de indivíduos acometidos pela hanseníase. O banco de dados será subdividido aleatoriamente em duas partes: conjunto de dados de ajuste (dois terços dos casos elegíveis), utilizado para construir o modelo de predição; e conjunto de dados de teste (terço dos casos elegíveis), utilizado para validar o modelo de predição construído para a elaboração do sistema de pontuação. A partir do estabelecimento das variáveis, será possível estimar o N necessário para modelagem do escore. Para cada variável candidata à preditora a ser avaliada serão coletados dados de ao menos 15 contatos de hanseníase. Dessa forma, serão necessários, pelo menos, 375 contatos para a investigação. Do banco de dados total, dois terços dos indivíduos serão incluídos nas análises para a construção do modelo e um terço para a validação do modelo. Para viabilizar a estruturação do escore, será necessário que ao menos 5% da amostra seja de contatos que adoeceram no período de acompanhamento.

Quanto às questões éticas, serão seguidas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos conforme a Resolução 466/12 "Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos" e as normas da Carta Circular nº 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS, de 30 de setembro de 2011, que dispõe sobre uso de dados de prontuários para fins de pesquisa, dispensando o uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Avaliar os fatores e graus de risco associados ao adoecimento em comunicantes de hanseníase.

Objetivos secundários:

- a) identificar fatores de risco para adoecimento entre comunicantes de hanseníase por meio de revisão sistemática da literatura;
- b) estratificar e agrupar os fatores de risco para adoecimento entre comunicantes de hanseníase;
- c) elaborar instrumento de avaliação de risco para desenvolvimento de hanseníase entre

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa III **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.797.829

contatos de hanseníase;

d) validar instrumento para estratificar o risco para adoecimento entre comunicantes de hanseníase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto apresenta como potencial risco, a quebra de sigilo, mesmo que involuntária e não intencional. Mas, para isso, os pesquisadores asseguram que serão tomadas medidas para amenizar esse risco e garantir o sigilo dos dados. Já como benefícios, espera-se que com a realização do projeto possa se ter disponível um melhor entendimento sobre os fatores de risco no grupo de comunicantes, o que poderá trazer impactos consideráveis para o controle da doença na população, contribuindo para a adequada indicação de quimioprofilaxia dos contatos e melhor planejamento do tempo de seguimento desses indivíduos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto será desenvolvido no Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária (CREDESH) de Uberlândia-MG, o qual emitiu anuência para o seu desenvolvimento em parceria com o Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. O projeto apresenta orçamento de baixo custo e solicita dispensa de TCLE com a justificativa de se trabalhar com banco de dados oriundo de prontuários do serviço de saúde supracitado. Ademais, o projeto é relevante para a área da saúde, conforme parecer da Câmara Departamental CLM-52/2022 e atende os preceitos éticos.

O projeto está previsto para ser realizado de junho de 2022 a junho de 2023, considerando que a sua parte inicial trata de revisão sistemática da literatura. Ressalta-se da importância dos pesquisadores atentarem-se pelos prazos finais da pesquisa considerando o bom desenvolvimento das demais etapas de pesquisa, uma vez que o prazo previsto para submissão do Comitê de Ética encontra-se em atraso. Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos pesquisadores comunicar toda e qualquer alteração do projeto, inclusive sobre sua finalização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos utilizados e os documentos estão adequados.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.797.829

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos, S.M.J. favoráveis à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1963044.pdf	17/10/2022 13:02:44		Aceito
Outros	TCUD.pdf	17/10/2022 13:01:27	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Protocolo_Pesquisa.pdf	03/08/2022 11:27:12	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa_assinado.pdf	03/08/2022 11:25:00	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	03/08/2022 11:24:18	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	DECLARACAO_COOPERACAO.pdf	25/07/2022 18:18:00	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	PARECER.pdf	25/07/2022 18:16:50	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Declaração de concordância	TERMO_ANUENCIA.pdf	25/07/2022 18:15:43	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	25/07/2022 18:15:22	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.757.829

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Dezembro de 2022

Assinado por:

**Crissia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))**