

Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri

**Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID,
NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase**

Belo Horizonte - MG
Escola de Enfermagem da UFMG
2015

Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri

**Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID,
NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana.

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Correa-Oliveira

Coorientador no exterior: Prof. Dr. Malcolm S. Duthie

Belo Horizonte - MG
Escola de Enfermagem da UFMG
2015

F124a Fabri, Angélica da Conceição Oliveira Coelho.
Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-
LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase [manuscrito]. / Angélica
da Conceição Oliveira Coelho Fabri. -- Belo Horizonte: 2015.
124f.: il.
Orientador: Francisco Carlos Félix Lana.
Coorientador: Rodrigo Corrêa-Oliveira, Malcolm S. Duthie.
Área de concentração: Enfermagem e Saúde.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem.

1. Hanseníase/prevenção & controle. 2. Mycobacterium leprae. 3.
Testes Sorológicos. 4. Estudos Transversais. 6. Dissertações Acadêmicas. I.
Lana, Francisco Carlos Félix. II. Corrêa-Oliveira, Rodrigo. III. Duthie,
Malcolm S. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem. V. Título.

NLM: WC 335

Escola de Enfermagem da UFMG
Colegiado de Pós-Graduação em Enfermagem
Av. Alfredo Balena, 190 | 30130-100
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
+ 55 31 3409-9836 | 31 3409-9889
caixa postal: 1556 | colpgrad@enf.ufmg.br



UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

ATA DE NÚMERO 58 (CINQUENTA E OITO) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA ANGÉLICA DA CONCEIÇÃO OLIVEIRA COELHO FABRI PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 14 (quatorze) dias do mês de agosto de dois mil e quinze, às 09:00 horas, realizou-se no Anfiteatro de Pós-Graduação - 432 da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da tese "ANÁLISE COMPARATIVA DA REATIVIDADE ANTI-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA E PGL-1 EM HANSENÍASE", da aluna **Angélica da Conceição Oliveira Coelho Fabri**, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Prevenção e Controle de Agravos à Saúde". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Francisco Carlos Félix Lana (orientador), Isabela Maria Bernardes Goulart, Maria Aparecida de Faria Grossi, Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau e Geraldo Moura Batista Pereira, sob a presidência do primeiro. Abrindo a sessão, o Senhor Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

- APROVADA;
- APROVADA COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;
- REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Senhor Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 14 de agosto de 2015.

Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana
Orientador (Esc.Enf/UFMG)

Profª. Drª. Isabela Maria Bernardes Goulart
(Universidade Federal de Uberlândia)

Profª. Drª. Maria Aparecida de Faria Grossi
(SES-MG)

Profª. Drª. Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau
(ICB/UFMG)

Prof. Dr. Geraldo Moura Batista Pereira
(FIOCRUZ/RJ)

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação

HOMOLOGADO em reunião do CPG
Em 14/09/15

Profª. Tânia Couto Machado Chiarini
Coordenadora do Colegiado
de Pós-Graduação
Escola de Enfermagem - UFMG

Dedico este trabalho

a todos que me

incentivaram e me

apoiaram ao longo

desta caminhada,

especialmente

meus pais,

Vicente e Edir.





Agradecimentos

A Deus, por iluminar, guiar meus sonhos e tornar possível esta conquista.

Aos meus familiares, em especial meus pais, pelo amor, carinho, dedicação e por compreender os momentos de ausência, que foram necessários para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada por me educar a sonhar alto e a lutar para concretizá-lo. Vocês são meus exemplos de garra, coragem e superação.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana, por sempre acreditar no meu potencial, pelo incentivo constante, por compartilhar seus conhecimentos e ensinamentos.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Rodrigo Correa-Oliveira, pelo incentivo, carinho, orientação, paciência, dedicação e por não medir esforços em ajudar.

Ao meu coorientador no exterior, Prof. Dr. Malcolm S. Duthie, pela acolhida em Seattle, pelo carinho, orientação, paciência e comprometimento com a minha formação.

A Prof^a. Dra. Isabela, pelo acolhimento em Uberlândia, por compartilhar seus conhecimentos e tornar possível o estudo com os casos novos de hanseníase e contatos domiciliares de casos de hanseníase.

A Prof^a. Dra. Mery Náiali de Abreu pelo apoio de estatística.

Ao meu namorado, Paulo César, pelo amor, carinho, companheirismo e incentivo. Obrigada por compreender a minha ausência, por ser paciente e acreditar nos meus sonhos.





A família Barreto, especialmente Badeco, Cleusa e Normet, pelo amor, força, incentivo e torcida.

Aos integrantes do grupo de pesquisa NEPHANS pelo apoio durante as etapas desta pesquisa.

Aos pesquisadores e alunos do Centro de Pesquisa René Rachou.

Aos funcionários do CREDESH/UFU, em especial, ao doutorando Sérgio Araújo, pela participação na etapa de padronização do protocolo, bem como análise laboratorial das amostras de casos novos de hanseníase e contatos domiciliares de casos de hanseníase.

Ao Prof. Dr. Henrique Teixeira pelo acolhimento no Centro de Tecnologia Celular e Imunologia Aplicada da UFJF, aprendizado, confiança e incentivo.

Ao Prof. Dr. Rodrigo e Prof^a. Dra. Elita, pela amizade, incentivo e apoio logístico no laboratório de Bioquímica da UFJF.

A Ana Márcia pelo apoio durante as análises laboratoriais, pela paciência, carinho e amizade.

A amiga, Ana Paula pela amizade, participação, apoio, dedicação e companheirismo.

A amiga Fernanda pela amizade, incentivo, apoio e contribuição na formatação da Tese.

A Fabiana, Gabi, Nayara, Ísis, Adriana, Maria Paula, Sílvia e Isabela pela amizade e companheirismo durante esta longa caminhada.





Aos professores e amigos da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora, em especial, Girlene, Elisa, Kelli e Thiago pelo incentivo, amizade, carinho e por compreender minha ausência.

As minhas alunas, Thayenne, Anna Carolina, Thamires e Maggie.

A Andréia e a Lucilene do Colegiado de Pós-graduação da EEUFMG pela paciência, compreensão e apoio.

A Dra. Maria do Socorro pelo aprendizado, companhia, força e amizade durante o doutorado sanduíche em Seattle.

A todos os funcionários do Infectious Disease Research Institute, em especial a Hong, pelo aprendizado, carinho e amizade.

A todas as pessoas que aceitaram participar da pesquisa, em especial a população da microrregião de Almenara, Minas Gerais.

Ao CNPQ pelo apoio financeiro durante a realização do doutorado sanduíche no exterior.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente participaram da concretização deste sonho. Meu agradecimento!



*“Onde você quer chegar?
Ir alto.
Sonhe alto,
queira o melhor do melhor,
queira coisas boas para a vida.
pensamentos assim trazem para nós
aquilo que desejamos.*

*Se pensarmos pequeno,
coisas pequenas teremos*

*Mas se desejarmos fortemente o melhor e,
principalmente, lutarmos pelo melhor.
O melhor vai se instalar em nossa vida.”*

Paulo Roberto Gaefke



RESUMO

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

A infecção subclínica pode ser avaliada por meio de teste sorológico, que determina imunoglobulinas circulantes. O objetivo do presente estudo foi analisar a reatividade de diferentes antígenos em casos novos de hanseníase, contatos domiciliares de casos e em população de área endêmica, com o intuito de identificar o melhor antígeno para o diagnóstico sorológico da hanseníase e detecção de indivíduos infectados pelo *Mycobacterium leprae*. Trata-se de um estudo transversal de natureza exploratória e analítica. A reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 foi avaliada por meio do *enzyme-linked immunosorbent assay*. Foram analisadas amostras de sangue total em papel de filtro *Whatman* de 2494 indivíduos da população de sete municípios da microrregião de Almenara e de soro de 94 casos novos de hanseníase e 104 contatos domiciliares de casos residentes no município de Uberlândia. O Banco de Dados foi criado no *Software Epi Info* versão 3.5.1 e análise realizada no *software Statistical Package for the Social Sciences for Windows* 18 e no *GraphPad Prism* versão 5. Para análise estatística foram utilizados os seguintes testes: *Kolmogorov-Smirnov*, *Kruskal-Wallis one-way (H)*, *Mann-Whitney (U)* com correção de *Bonferroni*, *kappa*, *Spearman (rho)*, teste Qui-quadrado de *Pearson* e regressão logística binária. Foi observado maior soropositividade no grupo de casos multibacilares (MB), em contatos domiciliares de casos MB e nos indivíduos residentes nos municípios de Almenara e Jequitinhonha. Obteve-se correlação positiva entre a sorologia e o índice baciloscópico, concordância substancial e significativa no grupo de casos novos de hanseníase e correlação positiva para todos os antígenos testados. Os testes anti-LID-1 e anti-NDO-LID apresentaram melhor performance para identificar os contatos domiciliares e ou indivíduos da população infectados pelo *M. leprae*. O PGL-1 nativo teve maior positividade do que o NDO-HSA para todas as formas clínicas da hanseníase e no grupo de contatos domiciliares. A prevalência de soropositividade na população foi superior à taxa de detecção de casos de hanseníase em todos os municípios avaliados. A faixa etária, a renda familiar, residir em município endêmico, conhecer alguém que teve ou tem hanseníase, ter ou ter tido caso de hanseníase na família e residir ou ter residido com caso de hanseníase são fatores que podem explicar a diferença de soropositividade anti-NDO-LID. Apenas a faixa etária e conhecer alguém que teve ou tem hanseníase é capaz de explicar a diferença de soropositividade anti-NDO-HSA. E em relação ao LID-1 nenhuma variável foi explicativa. Todos os antígenos analisados podem auxiliar na diferenciação e caracterização da hanseníase MB e na identificação de indivíduos expostos ao *M. leprae*, porém o NDO-LID apresentou melhor performance na identificação desses indivíduos e dos casos paucibacilares, quando comparado aos testes envolvendo os antígenos LID-1 e NDO-HSA separadamente, portanto fornece benefício adicional a esses antígenos e poderia ser utilizado como ferramenta auxiliar na vigilância epidemiológica da hanseníase.

DESCRITORES: Testes Sorológicos. NDO-LID. LID-1. NDO-HAS. PGL-1. *Mycobacterium leprae*. Hanseníase/prevenção & controle.

ABSTRACT

FABRI, A. C. O. C. **Comparative analysis of the reactivity anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA and PGL-1 in leprosy.** 2015. 124 p. Thesis (Nursing Doctorate) – Nursing School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

The subclinical infection can be evaluated by serologic test which determine circulating immunoglobulins. The aim of this study was to analyze the reactivity of different antigens in leprosy cases, household contacts of index cases and the population of the endemic area to identify the best antigen for the diagnosis of leprosy and detection of individuals infected with *Mycobacterium leprae*. It is a cross-sectional study of exploratory and analytical nature. The reactivity anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HAS e PGL-1 were evaluated using the enzyme-linked immunosorbent assay. The whole blood in Whatman filter paper of 2494 individuals from the general population of seven municipalities in the micro-Almenara and serum of 94 patients with leprosy and 104 household contacts of patients residing in Uberlândia were analyzed. The database was created in Epi Info software version 3.5.1 and analysis in the software Statistical Package for Social Sciences for Windows 18 and GraphPad Prism version 5. For statistical analysis the following tests were used: Kolmogorov-Smirnov, Kruskal Wallis one-way (H), Mann-Whitney (U) with Bonferroni correction, kappa, Spearman (rho), chi-square test of Pearson and binary logistic regression. Identified higher seropositivity in the group of MB patients, household contacts of MB patients and in individuals living in the municipalities of Almenara and Jequitinhonha. Observed positive correlation between serology test and bacterial index, substantial agreement and significant in patients positive and positive correlation for all antigens. The LID-1 and NDO-LID antigens showed greater ability to identify household contacts or the general population infected with *M. leprae*, but the performance of the NDO-LID was better. The native PGL-1 had higher seropositivity than the NDO-HSA for all clinical forms of leprosy and household contacts. The seropositivity prevalence in the general population was higher than the detection rate of leprosy cases in all evaluated municipalities. The age, family income, living in a city endemic, knowing someone who had or has leprosy, had or have the case in the family and live or lived with leprosy case are factors that can explain the anti-NDO-LID seropositivity difference. Only the age range and know someone who had or has leprosy is able to explain the anti-NDO-HSA seropositivity difference. And for the LID-1 no variable explained the anti-LID-1 seropositivity difference. All serological tests analyzed can assist in the differentiation and characterization of MB leprosy and the identification of individuals exposed to *M. leprae*, but NDO-LID performed better in identifying these individuals and PB patients, when compared to the tests involving the LID-1 and NDO-HSA antigens separately, therefore provides additional benefit to these antigens and could be used as an auxiliary tool in epidemiological surveillance of leprosy.

DESCRIPTORS: Serologic tests. NDO-LID. LID-1. NDO-HAS. PGL-1. Leprosy. *Mycobacterium leprae*. Prevention and control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	-	Desenho metodológico da pesquisa.....	35
Figura 2	-	Sorologia anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase, segundo classificação de Ridley-Jopling.....	55
Figura 3	-	Sorologia anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase, segundo classificação operacional.....	56
Figura 4	-	Sorologia anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase, contatos domiciliares e população.....	58
Figura 5	-	Testes anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 entre casos novos de hanseníase, contatos domiciliares e população.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Distribuição da população, segundo município de residência – microrregião de Almenara – MG – 2010.....	50
Tabela 2	- Caracterização sócio-demográfica da população – microrregião de Almenara – MG – 2010.....	51
Tabela 3	- Distribuição dos casos novos de hanseníase e contatos domiciliares, segundo classificação de <i>Ridley e Jopling</i> e classificação operacional – Uberlândia – MG – 2014.....	52
Tabela 4	- Caracterização da população, segundo tipo de contato com a hanseníase – microrregião de Almenara – MG – 2010.....	53
Tabela 5	- Caracterização da população, segundo situação vacinal de BCG-ID – microrregião de Almenara – MG – 2010.....	53
Tabela 6	- Proporção de soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1, segundo casos novos de hanseníase, contatos domiciliares e população – microrregião de Almenara e Uberlândia – MG – 2014.....	54
Tabela 7	- Soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1, segundo índice baciloscópico dos casos novos de hanseníase - Uberlândia – MG – 2014.....	56
Tabela 8	- Concordância dos testes anti-NDO-HSA, LID-1, NDO-LID e PGL-1 na população, nos contatos domiciliares e casos novos de hanseníase – microrregião de Almenara e Uberlândia – MG – 2014.....	57
Tabela 9	- Correlação entre os testes anti-NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 na população, nos contatos domiciliares e casos novos de hanseníase – microrregião de Almenara e Uberlândia – MG – 2014.....	59
Tabela 10	- Distribuição da prevalência de soropositividade anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA na população, segundo município e taxa de detecção média do período de 1998 a 2009 – microrregião de Almenara – MG – 2014.....	61
Tabela 11	- Distribuição da soropositividade anti-NDO-LID e NDO-HSA por 100.000 habitantes, segundo município e taxa de detecção média do período de 1998 a 2009 – microrregião de Almenara – MG – 2014.....	62
Tabela 12	- Análise bivariada dos fatores associados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014.....	64

Tabela 13 -	Análise da associação da soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA segundo número de cicatriz vacinal de BCG-ID estratificada por faixa etária – microrregião de Almenara – MG – 2014.....	66
Tabela 14 -	Análise múltipla dos fatores associados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014.....	68
Tabela 15 -	Modelo final da análise múltipla dos fatores relacionados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BB	- Borderline - Borderline
BCG-ID	- <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> - intradérmica
BL	- Bordeline – Lepromatoso
BSA	- <i>Bovine Serum Albumin</i>
BT	- Bordeline - Tuberculoide
CEDS	- Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária
CH	- Caso de Hanseníase
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPqRR	- Centro de Pesquisa René Rachou
CREDESH/UFU	- Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase da Universidade Federal de Uberlândia
CTCIA	- Centro de Tecnologia Celular e Imunologia Aplicada
DO	- Densidade Ótica
EI	- Índice ELISA
ELISA	- <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FIOCRUZ	- Fundação Oswaldo Cruz
H	- teste de <i>Kruskal-Wallis one-way</i>
H ₂ SO ₄	- Ácido Sulfúrico
HD	- Hanseníase Dimorfa
CD	- Contatos Domiciliares
HI	- Hanseníase Indeterminada
HT	- Hanseníase Tuberculoide
HV	- Hanseníase Virchowiana
IB	- Índice Baciloscópico
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	- Intervalo de confiança
Ig	- Imunoglobulina
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
LID-1	- <i>Leprosy IDRI diagnostic 1</i>
LL	- Lepromatoso - Lepromatoso

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

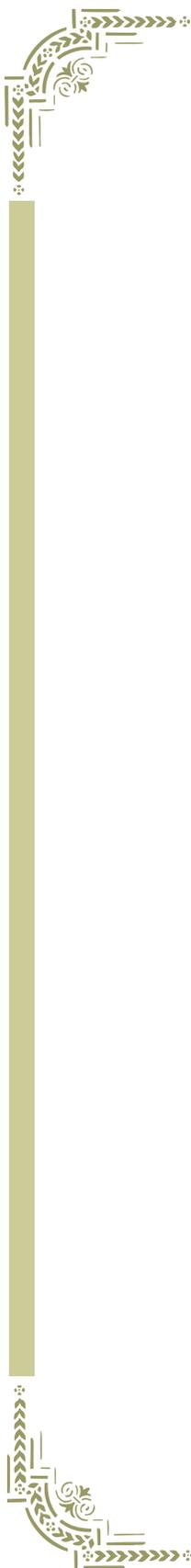
<i>M. leprae</i>	- <i>Mycobacterium leprae</i>
MB	- Multibacilares
MG	- Estado de Minas Gerais
ML Flow	- Teste do Fluxo Lateral para o <i>Mycobacterium leprae</i>
MS	- Ministério da Saúde
NDO-HSA	- <i>Natural disaccharide linked to human serum albumin via octyl</i>
NDO-LID	- <i>Natural disaccharide octyl - Leprosy IDRI Diagnostic 1</i>
NEPHANS	- Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase
NTP-BSA	- <i>Natural Trisaccharide Linked to Bovine Serum Albumin Via an Phenyl</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPD	- <i>o-phenylenediamine</i>
OR	- <i>Odds ratio</i>
<i>p</i>	- Valor de <i>p</i>
PB	- Paucibacilares
PBS	- <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PBST	- <i>Phosphate-Buffered Saline Tween 20</i>
PGL-1	- <i>Phenolic Glycolipid 1</i>
PNCH	- Programa Nacional de Controle da Hanseníase
Pop	- População
PQT	- Poliquimioterapia
ρ	- coeficiente de correlação de <i>Spearman</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TT	- Tuberculoide-tuberculoide
U	- teste de <i>Mann-Whitney</i>
UFJF	- Universidade Federal de Juiz de Fora
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	- <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	17
1 INTRODUÇÃO	20
1.1 OBJETIVOS.....	24
1.1.1 Objetivo geral	24
1.1.2 Objetivos específicos	24
2 REFERENCIAL TEÓRICO	26
2.1 HANSENÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E AÇÕES DE CONTROLE.....	26
2.2 TESTE SOROLÓGICO ANTI-PGL-1 NATIVO OU SINTÉTICO, LID-1 E NDO-LID EM HANSENÍASE.....	29
3 POPULAÇÃO, MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	35
3.2 CENÁRIO DE ESTUDO.....	36
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	37
3.3.1 População	38
3.3.2 Casos novos de Hanseníase e Contatos Domiciliares	39
3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	40
3.5 COLETA DE DADOS DA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA.....	41
3.5.1 Percurso no setor censitário	42
3.5.2 Seleção dos participantes	42
3.5.3 Entrevista	43
3.5.4 Coleta de sangue	43
3.6 COLETA DE DADOS DOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES.....	44
3.7 <i>ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY</i> – ELISA.....	44
3.8 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	46
3.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	47
3.10 FINANCIAMENTO.....	48

SUMÁRIO

4	RESULTADOS	50
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	50
4.2	HISTÓRICO DE CONTATO COM A HANSENÍASE E IMUNOPROFILAXIA.....	52
4.3	RESULTADO DOS TESTES anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1.....	53
4.4	PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE ANTI-LID-1, NDO-LID E NDO-HSA NA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA, MINAS GERAIS.....	61
5	DISCUSSÃO	73
5.1	TESTE SOROLÓGICO ANTI-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA E PGL-1 EM CASOS NOVOS DE HANSENÍASE, CONTATOS DOMICILIARES DE CASOS DE HANSENÍASE E POPULAÇÃO.....	73
5.2	PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE ANTI-LID-1, NDO-LID E NDO-HSA NA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA, MINAS GERAIS.....	77
6	CONCLUSÕES	84
7	RECOMENDAÇÕES	87
	REFERÊNCIAS	89
	APÊNDICES	102
	ANEXOS	121



Apresentação

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um estudo que faz parte da pesquisa intitulada “Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença”, dos “Estudos complementares para subsidiarem intervenções visando o controle da hanseníase em municípios do *cluster* N° 4”, descrito atualmente pelo Ministério da saúde como *Cluster* N° 6 e do estudo “Caracterização imunológica e molecular de pacientes com hanseníase e seus comunicantes para identificação do grupo de risco”.

Além disso, esta pesquisa dá continuidade ao estudo “Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) na população da microrregião de Almenara- Minas Gerais” que teve como finalidade analisar a prevalência de IgM contra o antígeno sintético ao PGL-1, *natural trisaccharide linked to bovine serum albumin via an phenyl* (NTP-BSA), e sua relação com sexo, faixa etária, taxa de detecção da hanseníase, histórico vacinal, fatores sócioeconômicos e condições de moradia.

A partir dos resultados observados na microrregião de Almenara, foi realizada uma nova investigação, no mesmo cenário, envolvendo diferentes antígenos e imunoglobulinas M e G, pois no estudo anterior foi identificado baixa prevalência de IgM anti-NTP-BSA (1,03%) e esperava-se que fosse alta, particularmente nos municípios com maiores coeficientes de detecção de casos novos de hanseníase. A análise da reatividade a outros antígenos pode contribuir para a identificação daquele que é capaz de captar o maior número de indivíduos expostos e ou infectados pelo *M. leprae* na população de regiões com diferentes níveis endêmicos.

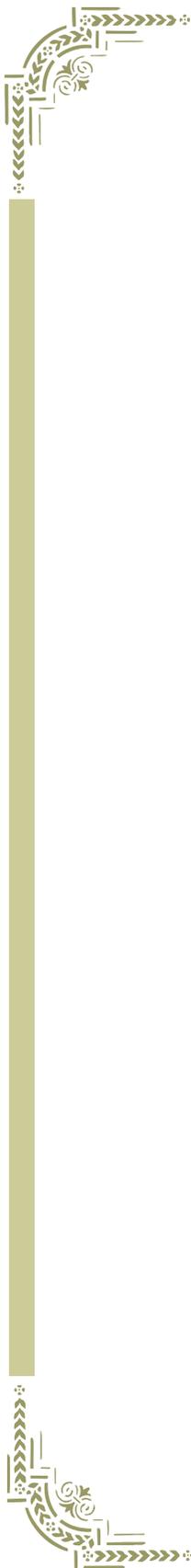
Além disso, foi levado em consideração a importância estratégica desse cenário para o controle da endemia hanseníase no Estado de Minas Gerais (MG) e por estar incluída no *cluster* 6 identificado pelo Ministério da Saúde (MS), que engloba um conjunto de casos de regiões dos estados do Espírito Santo, Minas Gerais e Bahia.

Este trabalho teve como finalidade trazer novos elementos para análise da epidemiologia da hanseníase na microrregião de Almenara e analisar a reatividade de diferentes antígenos em casos novos de hanseníase, contatos domiciliares de casos de hanseníase e população. Contou com o apoio da Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária (CEDS) da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, da Gerência Regional de Saúde de Pedra Azul, do Centro de Pesquisa René Rachou (CPqRR) e da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), bem como das Secretarias de Saúde dos municípios de

Almenara, Jequitinhonha, Jacinto, Santo Antonio do Jacinto, Santa Maria do Salto, Monte Formoso e Felisburgo.

Acrescenta-se, ainda, que contou com o apoio do Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase da Universidade Federal de Uberlândia (CREDESH/UFU), pois optou-se por analisar a performance dos diferentes antígenos no grupo de casos novos de hanseníase e de contatos domiciliares de casos de hanseníase, bem como comparação desta performance com o da população da microrregião de Almenara.

O projeto se insere nos eixos “Epidemiologia, determinantes sociais e distribuição espacial da hanseníase e da infecção pelo *Mycobacterium leprae*” e “Processo de exposição, infecção e adoecimento em hanseníase” do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase (NEPHANS). O NEPHANS é um grupo que se apresenta como um espaço de diálogo transdisciplinar entre diferentes áreas do conhecimento, de forma a investigar aspectos conceituais e metodológicos da pesquisa em hanseníase, com ênfase nas áreas de epidemiologia, determinantes sociais, análise espacial, imunologia, biologia molecular, comunicação, educação em saúde e avaliação de serviços de saúde na perspectiva de produzir evidências capazes de subsidiar o desenvolvimento e aplicação de novas tecnologias e estratégias para o controle da hanseníase no plano individual e coletivo.



Introdução

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença causada pelo *M. leprae*, parasita intracelular obrigatório, que apresenta longo período de incubação e se manifesta principalmente pelos sinais e sintomas dermatoneurológicos (HASTINGS *et al.*, 1986) e devido a esta característica ocorre tipicamente em adultos. No entanto, as crianças são consideradas um grupo de alto risco para a infecção e desenvolvimento da hanseníase (IMBIRIBA *et al.*, 2008), principalmente, se estão expostas no ambiente domiciliar ou peridomiciliar (BARBIERI; MARQUES, 2009). A detecção da hanseníase em menores de 15 anos é um forte indicador de transmissão recente por fontes ativas de infecção (BARRETO *et al.*, 2011).

O homem é considerado hospedeiro natural do *M. leprae*, com relevância epidemiológica (MONOT *et al.*, 2005). O trato respiratório superior é considerado a principal porta de entrada e saída do *M. leprae* (MARTINEZ *et al.*, 2011; PATROCÍNIO *et al.*, 2005), porém a pele de casos multibacilares (MB) sem tratamento também pode eliminar o *M. leprae* no meio ambiente, mas ainda não está claro se é capaz de produzir infecção ativa (JOB *et al.*, 2008).

Trata-se de uma doença passível de tratamento e cura, porém a sua evolução sem tratamento pode possibilitar a ocorrência de incapacidades físicas e deformidades, que podem gerar prejuízos psicológicos, sociais e econômicos. Além disso, pode contribuir para a manutenção do estigma e do preconceito relacionados à doença (BRASIL, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2010).

Apesar da redução do número de casos, a hanseníase persiste como relevante problema de saúde pública em diversos países, dentre eles, o Brasil que lidera os países endêmicos das Américas e é o segundo colocado em números de casos absolutos da doença no mundo. Em 2013, apresentou 31.044 casos novos (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2014), o que corresponde a um coeficiente de detecção geral 16,14 casos/100.000 habitantes. Dentre os casos novos da doença 64,4% foram diagnosticados com a forma multibacilar e 6,4% apresentaram grau 2 de incapacidade física (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2014). Tal coeficiente de detecção é considerado alto segundo parâmetros do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a), o que faz com que seja necessária a criação de estratégias de intervenção para o efetivo controle da doença no país.

As principais estratégias adotadas para o controle da hanseníase, no Brasil, são a descentralização do programa de controle da hanseníase para atenção básica (BRASIL, 2007), diagnóstico precoce, tratamento oportuno dos casos diagnosticados, vigilância dos contatos

domiciliares, baseado no exame dermatoneurológico, e aplicação intradérmica da vacina com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG-ID) (BRASIL, 2010a), que confere uma proteção de 56% (DUPPRE *et al.*, 2008) a 74% contra a doença (GOULART *et al.*, 2008).

Além disso, com a finalidade de melhorar a operacionalização do controle e eliminação da hanseníase, no Brasil, foi criada como estratégia a identificação de *clusters*, que delimitam áreas de maior risco para a doença. No total foram identificados 26 *clusters*, sendo que os *clusters* 6, 7, 18, 20 e 23 contemplam municípios de Minas Gerais (BRASIL, 2010b).

O diagnóstico da hanseníase é clínico (LASTORIA; ABREU, 2014; RICHARDUS; OSKAM, 2015), sendo, portanto, dependente dos sinais e sintomas característicos da doença (RICHARDUS; OSKAM, 2015). Existem alguns testes laboratoriais complementares, utilizados nos serviços de saúde, que auxiliam no diagnóstico e na diferenciação das formas clínicas, como a baciloscopia, a histopatologia e o teste de Mitsuda (ARAÚJO, 2003; CONTIN *et al.*, 2011), no entanto, esses testes isoladamente não são 100% sensíveis e específicos para a correta classificação clínica de todas as formas da hanseníase (CONTIN *et al.*, 2011).

O diagnóstico tardio e a transmissão ativa da hanseníase são os principais fatores que podem dificultar o efetivo controle e eliminação da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2010) e a capacidade operacional dos serviços de saúde pode influenciar a realização do diagnóstico precoce (LANZA; LANA, 2011).

O desenvolvimento de testes laboratoriais sensíveis para diagnosticar casos de hanseníase com poucos sintomas ou assintomáticos e para prever a progressão da doença entre os indivíduos expostos, tem sido considerado prioridade em pesquisa, pois o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno são elementos-chave para a quebra da cadeia de transmissão da hanseníase (LASTORIA; ABREU, 2014).

Dentre os testes imunológicos existentes podemos citar os que utilizam o *Phenolic Glycolipid 1* (anti-PGL-1) (LOBATO *et al.*, 2011), o *Natural disaccharide linked to human serum albumin via octyl* (NDO-HSA), que é semisintético ao PGL-1 (DUTHIE *et al.*, 2014a; LOBATO *et al.*, 2011), o anti *Leprosy IDRI diagnostic 1* (anti-LID-1) (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2011; DUTHIE *et al.*, 2014a; QIONG-HUA *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014); e o conjugado *Natural disaccharide octyl - Leprosy IDRI Diagnostic 1* (anti-NDO-LID) (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014a; DUTHIE *et al.*, 2014b). Estes testes vêm sendo utilizados, mas ainda não existe um que pode ser considerado o padrão ouro para o diagnóstico da hanseníase.

O teste para identificação de IgM anti-PGL-1, tanto o nativo quanto o sintético, é o mais avaliado e melhor padronizado na hanseníase (LASTORIA; ABREU, 2014; STEFANI, 2008), apresenta alta especificidade e o seu resultado positivo se correlaciona com o índice baciloscópico (IB) e com os casos MB. No entanto, tem reduzido valor sorodiagnóstico para casos paucibacilares (PB), uma vez que apresentam IB baixo ou ausente e é caracterizado por apresentar uma resposta imune principalmente celular, ao invés de resposta imune humoral (STEFANI, 2008).

O LID-1 é uma proteína de fusão das proteínas recombinantes ML0405 e ML2331 que mantém a atividade diagnóstica de ambas. A resposta de anticorpo da classe IgG ao LID-1 correlaciona-se positivamente com a carga bacilar e com a forma MB, assim como no teste anti-PGL-1 (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2011a). O LID-1 pode possibilitar um diagnóstico de infecção pelo *M. leprae* antes do aparecimento dos sinais que permitem o diagnóstico clínico da doença, sendo assim, pode ser considerado capaz de contribuir para o diagnóstico precoce da hanseníase (DUTHIE *et al.*, 2007).

O NDO-LID é um conjugado originado da combinação dos antígenos LID-1 e PGL-1 sintético (NDO). Nos testes envolvendo o NDO-LID são dosadas as imunoglobulinas G e M. Esta análise é feita com o objetivo de que este conjugado possa fornecer resultado complementar ao obtido individualmente pelo LID-1 e NDO-HSA, pois, apesar de manter a capacidade de detecção de anticorpos dos antígenos individualmente ele parece ser mais adequado para maior detecção de anticorpos. Assim como o PGL-1 e LID-1, apresenta correlação com o IB e com a forma MB (DUTHIE *et al.*, 2014a).

O resultado positivo do teste anti-PGL-1, assim como o desenvolvimento clínico da doença, vai depender de alguns fatores, como, a carga bacilar do caso de hanseníase (MOURA *et al.*, 2008), tempo de exposição e condições socioeconômicas desfavoráveis, bem como precárias condições de moradia (CARVALHO *et al.*, 2015). Por outro lado a vacinação com BCG-ID induz resposta imune celular contra a hanseníase, aumentando a resistência do organismo (BAGSHAWE *et al.*, 1989; SEHGAL; SARDANA, 2007). Considera-se que estes fatores também possam interferir no resultado dos testes anti-LID-1 e NDO-LID, porém é necessária a realização de mais estudos para validar esta hipótese.

A prevalência de soropositividade dos testes de IgM anti-PGL-1 pode refletir, aproximadamente, a taxa de infecção em uma dada população (BAUMGART *et al.*, 1993), dos testes anti-LID-1, além de refletir a taxa de infecção pelo *M. leprae*, podem contribuir para diagnosticar a hanseníase de seis a oito meses antes das manifestações dos primeiros sintomas da doença (DUTHIE, *et al.*, 2007).

O NDO-LID, também possibilita identificar indivíduos infectados pelo *M. leprae* e pode aumentar o potencial de detecção precoce de sintomas clínicos da hanseníase em relação ao LID-1 e NDO-HSA (DUTHIE, *et al.*, 2014a). Ressalta-se a possibilidade dos indivíduos infectados participarem da disseminação e propagação do *M. leprae* para indivíduos susceptíveis em comunidades endêmicas (ARAÚJO *et al.*, 2012).

A utilização de testes sorológicos, portanto, possibilita a identificação dos indivíduos infectados, que apresentam um maior risco de adoecer (ARAÚJO *et al.*, 2012; DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE, *et al.*, 2014a) e que podem estar envolvidos na manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase em áreas endêmicas (ARAÚJO *et al.*, 2012).

A partir disso, elegeu-se como hipótese do estudo que o teste anti-NDO-LID é o mais adequado para identificar indivíduos da população e contatos domiciliares infectados pelo *M. leprae* e casos novos de hanseníase.

Este estudo subsidia informações relevantes para a melhor compreensão do comportamento epidemiológico da hanseníase, que servirão para a reorientação das estratégias de ação e operacionalização dos serviços que buscam controlar a hanseníase, pois conhecer a prevalência de infecção e o comportamento da reatividade de diferentes antígenos e os fatores relacionados possibilita o melhor direcionamento das ações de controle, o que contribui para uma maior efetividade epidemiológica. Acrescenta-se ainda a importância da incorporação de novas tecnologias nos programas de controle para a identificação de indivíduos com maior risco de adoecer, objetivando seu acompanhamento e monitoramento.

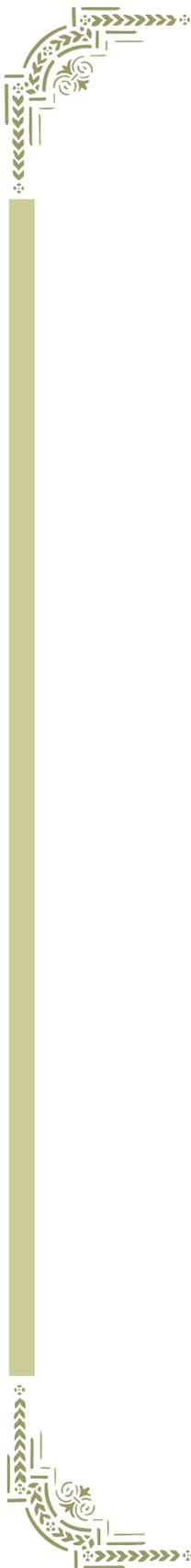
1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar a reatividade de diferentes antígenos em casos novos de hanseníase, contatos domiciliares sadios de casos de hanseníase e em população de área endêmica.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a soropositividade dos testes nos casos novos de hanseníase, contatos domiciliares sadios e população;
- b) Avaliar a correlação e a concordância entre os testes anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1;
- c) Avaliar a correlação entre a soropositividade dos testes anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 dos casos novos de hanseníase e a forma clínica de *Ridley Jopling* e índice baciloscópico;
- d) Avaliar a relação entre a soropositividade dos testes anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA e as variáveis sociodemográficas, o contato prévio com algum caso de hanseníase, o coeficiente de detecção da hanseníase, e o *status* vacinal com BCG-ID no grupo da população;
- e) Avaliar a prevalência de infecção pelo *M. leprae* na população.



***Referencial
Teórico***

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HANSENÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E AÇÕES DE CONTROLE

O diagnóstico da hanseníase é clínico e o teste laboratorial é complementar e deve ser utilizado quando houver dúvidas na classificação das formas clínicas e para confirmação diagnóstica. O teste laboratorial não é utilizado de forma isolada, pois não é suficiente para o diagnóstico da doença (LASTORIA; ABREU, 2014).

O exame clínico consiste na avaliação dermatoneurológica, em que o profissional procura identificar, por meio de inspeção de toda a superfície corporal do paciente alterações de pele e áreas com perda de sensibilidade e/ou com comprometimento de nervos periféricos. Além disso é avaliada a sensibilidade dos olhos, mãos e pés e realizado teste da força muscular dos olhos, membros superiores e inferiores. São considerados casos de hanseníase aqueles que apresentam pelo menos um dos três sinais da doença: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade; e ou acometimento de nervo(s) periférico(s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e ou baciloscopia positiva de esfregaço intradérmico (BRASIL, 2010a).

Os testes laboratoriais complementares utilizados em hanseníase são a baciloscopia, Mitsuda e a histopatologia (CONTIN *et al.*, 2011). A leitura da baciloscopia é baseada na contagem do número de bacilos após coloração pelo método de *Ziehl-Neelsen* e o resultado é categorizado de 0 a 6 (RIDLEY; JOPLING, 1962).

A resposta do teste de Mitsuda é avaliada por meio da medição em mm da pápula formada após 4 semanas da injeção intradérmica de antígeno de Mitsuda (SCOLLARD *et al.*, 2006). O resultado é considerado positivo quando a pápula formada apresenta um diâmetro igual ou superior a 5mm (DHARMENDRA; LOWER, 2012).

Para os exames histopatológicos são utilizadas biópsias cutâneas ou do ramo sensitivo dos nervos periféricos (ARAÚJO, 2003). A análise das amostras de biópsia são consideradas “padrão ouro” para o diagnóstico da hanseníase (SCOLLARD *et al.*, 2006) e deve ser realizada por um patologista.

A classificação da hanseníase pode ser baseada na classificação de Madri, na de *Ridley e Jopling* e na operacional da Organização Mundial da Saúde (OMS). A classificação de Madri foi proposta em 1953 e divide a hanseníase em duas formas polares imunologicamente estáveis, a forma tuberculoide (HT) e a forma lepromatosa, (HL) e dois

grupos imunologicamente instáveis, o grupo indeterminado (HI) e o grupo dimorfo (HD) e está baseada em quatro critérios, o clínico, o bacteriológico, o imunológico e o histológico (BRASIL, 1960).

A Classificação Espectral ou classificação de *Ridley e Jopling* foi proposta em 1966 e está baseada também nos quatro critérios anteriormente descritos, porém baseia-se eminentemente, no critério histopatológico e sugere a possibilidade das formas caminharem no espectro da doença, ora ao polo de resistência (Tuberculoide-tuberculoide), ora ao polo susceptível (Lepromatoso-Lepromatoso). Os subtipos são Tuberculoide-Tuberculoide (TT), Borderline - Tuberculoide (BT), Bordeline - Borderline (BB), Borderline - Lepromatoso (BL) e Lepromatoso - Lepromatoso (LL) (RIDLEY; JOPLING, 1966).

A classificação simplificada com fins operacionais terapêuticos é baseada fundamentalmente em aspectos clínicos por meio do número de lesões apresentadas pelo caso de hanseníase, sendo classificados como PB casos com até cinco lesões de pele e como MB aqueles que apresentam um número superior a cinco lesões e ou baciloscopia positiva (BRASIL, 2010a).

O tratamento utilizado é a poliquimioterapia (PQT) que foi implantada gradualmente no Brasil a partir de 1986 trazendo grandes avanços para o controle da endemia. A adoção da PQT juntamente com a reorientação da prática assistencial e a reorganização do sistema de informação no Brasil possibilitaram a redução das fontes de infecção e conseqüentemente preveniram o surgimento de casos novos na comunidade em proporções significativamente diferentes do que ocorria no período de monoterapia, alterando completamente o seu padrão epidemiológico (ANDRADE, 2006).

Entretanto, há muito o que avançar, pois o Brasil em 2013, contribuiu com 14,40% do total de casos novos registrados no mundo e 93,83% do total de casos novos registrados na América e apresentou uma taxa de detecção de 16,14 casos/100.000 habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2014), que é considerada alta, segundo parâmetros do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a).

A atual meta para a redução da carga da hanseníase está pautada na redução do número de casos detectados entre os menores de 15 anos e redução da taxa de detecção de casos novos com grau 2 de incapacidade física, em pelo menos 35%, até o final do ano de 2015, tendo como parâmetros o ano de 2010. Espera-se que esta medida estimule a implementação de atividades que visem à realização de diagnóstico precoce e tratamento oportuno com PQT, que pode contribuir para a redução da ocorrência de novos casos e

promover um impacto na redução da transmissão da doença nas comunidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2009).

No Brasil, em 2008, a Coordenação do Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) assumiu o controle com o objetivo de saúde pública, privilegiando o acompanhamento epidemiológico pela taxa de detecção de casos novos. Além disso, recomendou o acompanhamento da situação epidemiológica também por meio da análise dos demais indicadores da força de morbidade, magnitude e perfil epidemiológico, bem como de indicadores operacionais (BRASIL, 2010a).

Outra estratégia assumida pela PNCH, em 2008, foi a identificação de conglomerados de casos, denominados de *clusters*, que delimitam áreas de maior risco, onde se concentram a maioria dos casos, o que permite a orientação do programa de controle com enfoque em espaços geograficamente contínuos e contribui para maior efetividade epidemiológica (BRASIL, 2008).

Atualmente são descritos 26 *clusters*, identificados a partir da análise dos casos notificados no período de 2007 a 2009. Nas áreas de *cluster* a taxa de detecção média de casos de hanseníase, no período 2007 a 2009, foi de 56,16/100 mil habitantes, valor superior ao restante do Brasil, que foi de 10,40 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2010b).

Além disso, dentre as ações de controle e vigilância epidemiológica da hanseníase está a medida imunoprolifática, que se dá por meio da administração intradérmica da BCG-ID, vacina disponível que ainda é a melhor vacina para a prevenção da hanseníase (RICHARDUS; OSKAM, 2015).

No Brasil, a BCG-ID é oficialmente recomendada para contatos domiciliares de casos de hanseníase, sem presença de sinais e sintomas da doença, no momento da avaliação, independentemente de serem contatos de casos PB ou MB. A aplicação da vacina BCG-ID depende da história vacinal e segue as seguintes recomendações: contato sem cicatriz aplica-se uma dose; contato com uma cicatriz aplica-se uma dose e contato com duas cicatrizes não é indicado aplicar nenhuma dose (BRASIL, 2010a).

A eficácia da vacina BCG-ID na proteção contra a hanseníase em diferentes locais de estudo, varia de 20% a 90%, com evidências de proteção em uma idade jovem e resultados inconsistentes em idade mais avançada (RICHARDUS; OSKAM, 2015). Estudos realizados no Brasil, apontam uma proteção global contra a doença de 56 (DUPPRE *et al.*, 2008) a 74%. O risco estimado da ocorrência de hanseníase é 3,7 vezes maior nos contatos domiciliares sem presença de cicatriz de BCG-ID (GOULART *et al.*, 2008).

Indivíduos com ausência de cicatriz de BCG-ID, teste de Mitsuda negativo e Teste do Fluxo Lateral para o *Mycobacterium leprae* (ML Flow) positivo apresentam risco relativo 24,47 vezes maior de adoecer. A combinação desses, portanto, pode ser utilizada para identificar contatos com alto risco de adoecer, bem como ser utilizada para padronização de protocolos para o monitoramento de contatos de hanseníase nos programas de controle (GOULART *et al.*, 2008).

Importante destacar que, muitos esforços vêm sendo direcionados para identificação de novas medidas profiláticas, que sejam efetivas na hanseníase. Neste contexto, destaca-se a avaliação do uso de quimioprofilaxia nos grupos de contatos de casos de hanseníase. Há evidências de que a quimioprofilaxia é efetiva na prevenção da hanseníase em áreas endêmicas e, portanto, pode contribuir para a redução de novos casos da doença (SMITH; SMITH, 2000).

A quimioprofilaxia dos contatos domiciliares com infecção subclínica pode ser utilizada como uma estratégia de prevenção (ARAÚJO *et al.*, 2012) e tem sido avaliada como uma forma efetiva de reduzir a incidência da hanseníase (DOUGLAS *et al* 2004; SMITH ; SMITH, 2000; RICHARDUS; OSKAM, 2015).

As drogas utilizadas como medida quimioprofilática são a rifampicina, acedapsona e dapsona (REVEIZ; BUENDÍA; TÉLLEZ, 2009). As evidências científicas acumuladas ao longo dos anos apontam para a eficácia da quimioprofilaxia com rifampicina em dose única (RICHARDUS; OSKAM, 2015).

A dose única de rifampicina em contatos domiciliares de casos de hanseníase apresenta um efeito protetor de 58% e o uso combinado desta droga com a BCG-ID confere proteção de 80% de todas as formas clínicas da hanseníase. Considera-se, portanto, que esta estratégia pode ser eficiente na redução da incidência da doença (SCHURING; RICHARDUS; PAHAN; OSKAM, 2009) e que deveria ser considerada na formulação de políticas de saúde pública (REVEIZ, BUENDÍA; TÉLLEZ, 2009).

2.2 TESTE SOROLÓGICO ANTI-PGL-1 NATIVO OU SINTÉTICO, LID-1 E NDO-LID EM HANSENÍASE

O teste sorológico pode se constituir em uma ferramenta complementar para identificar indivíduos infectados pelo *M. leprae* e com risco de adoecer e, portanto, melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento precoce e desta forma contribuir para prevenção de incapacidades físicas e reduzir significativamente a transmissão da hanseníase (DUTHIE *et*

al., 2007). Dentre os testes sorológicos utilizados em hanseníase destacam-se aqueles envolvendo os antígenos PGL-1 nativo e sintético, o LID-1 e o NDO-LID.

O PGL-1 é um antígeno específico do *M. leprae* (HUNTER; BRENNAN, 1981; KOSTER *et al.*, 1987) e apresenta uma porção terminal 3,6 – di-O-metil-glucose que é a chave para a alta especificidade da resposta humoral (MADEIRA, 2000). Estudos prévios, demonstraram que a sororeatividade anti-PGL-1 é observada em casos de hanseníase, mas não em pacientes com tuberculose ou outras infecções micobacterianas (BRETT *et al.*, 1983; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; CHO *et al.*, 1983; SPENCER; BRENNAN, 2011), indicando que não há reatividade cruzada com os glicolipídeos de outras micobactérias como a da tuberculose e úlcera de Buruli (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). Além disso, não foi identificada reatividade cruzada com antígenos de leishmaniose visceral (MOURA *et al.*, 2014).

O LID-1 é uma proteína de fusão, que é derivada das proteínas recombinantes ML0405 e ML2331, que são específicas do *M. leprae*, por meio da amplificação do DNA por PCR, purificação em gel de agarose e após ser digerido, o DNA de ML0405 e ML2331 é ligado individualmente em locais diferentes da *Escherichia coli* e os clones são induzidos a produzir o LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2008). A análise da reatividade das imunoglobulinas contra o antígeno LID-1 demonstrou que são principalmente da classe G (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2011) ao passo que contra o antígeno NDOLID, que é um conjugado do sintético mimético ao PGL-1 e a proteína LID-1, foram observadas reatividade das classes IgM e IgG (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014b).

A especificidade da reação antígeno-anticorpo em casos de hanseníase no polo multibacilar para o PGL-1 é de 98% e a sensibilidade varia de 80% a 100%, sendo a reatividade a este antígeno principalmente de IgM, diferentemente de casos no polo paucibacilar, que apresentam níveis de imunoglobulinas específicas em níveis baixos de detecção, sensibilidade - 15 a 40% (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Estudo realizado em área hiperendêmica do Brasil indicou uma sensibilidade do LID-1 para o diagnóstico da hanseníase de 89% e especificidade de 42%. A baixa especificidade provavelmente está relacionada à presença de um grande número de indivíduos assintomáticos infectados com o *M. leprae* (SOUZA *et al.*, 2014). Por outro lado, o NDO-LID apresenta especificidade de 93,3% tanto para MB quanto para PB e sensibilidade de 95,7% para MB e 73,7% para PB (DUTHIE *et al.*, 2014a).

Os títulos de anticorpos variam de acordo com a forma clínica apresentada pelo caso de hanseníase, sendo que são maiores nas formas LL e menores nas formas TT,

aumentando à medida que a doença evolui do polo TT para polo LL (DUTHIE *et al.*, 2011a; DUTHIE *et al.*, 2014a; LOBATO *et al.*, 2011). Acrescenta-se que os casos com elevado IB apresentam altos títulos de IgM anti-PGL-1 (DUTHIE *et al.*, 2014b; GROSSI *et al.*, 2008a; LOBATO *et al.*, 2011), de IgG anti-LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2011a) e de IgM e IgG anti-NDO-LID (DUTHIE *et al.*, 2014a; DUTHIE *et al.*, 2014b).

A análise da reatividade de IgM anti-PGL-1 contribui para uma correta classificação dos casos de hanseníase (BRITO *et al.*, 2008; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2007; GROSSI *et al.*, 2008b) e auxilia na diferenciação entre casos PB e MB (ARAÚJO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2014b; LOBATO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2010; STEFANI *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

Ao ser utilizada como instrumento adicional na classificação operacional da hanseníase, em Minas Gerais, esses ensaios possibilitaram modificar a classificação dos casos novos de hanseníase, de forma a reduzir o número de casos tratados como MB, desta forma, contribuiu para redução do uso de medicamentos e número de atendimentos. (GROSSI *et al.*, 2008a).

A análise da reatividade de IgG contra o LID-1 também é capaz de auxiliar o diagnóstico e a classificação operacional da hanseníase (DUTHIE *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2011; DUTHIE *et al.*, 2014b) e de IgM e IgG contra o NDO-LID é capaz de auxiliar na detecção rápida e consistente de hanseníase MB (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014b) e monitoramento desses casos, além de aumentar a sensibilidade e especificidade do teste sorológico anti-PGL-1 (DUTHIE *et al.*, 2014b).

O LID-1 pode contribuir para o diagnóstico sorológico da hanseníase (RADA *et al.*, 2012), mais especificamente, da hanseníase MB (DUTHIE *et al.*, 2008) de forma precoce (DUTHIE *et al.*, 2007). A reatividade ao LID-1 permite diagnosticar a hanseníase de 6 a 8 meses antes do diagnóstico clínico da doença. Assim, a triagem de anticorpos anti LID-1, seja na população ou em grupos em situação de risco, pode acelerar significativamente o tratamento de casos de hanseníase e, também, reduzir as taxas de transmissão, por diminuir o número de indivíduos que apresentam alta carga bacteriana (DUTHIE *et al.*, 2007).

Os testes sorológicos auxiliam na determinação do tipo mais adequado de PQT (CONTIN *et al.*, 2011; GROSSI *et al.*, 2008b; LOBATO *et al.*, 2011; LYON *et al.*, 2008) e pode contribuir para a redução de possíveis danos subsequentes dos nervos e evolução de incapacidades físicas (LOBATO *et al.*, 2011). Podem ser utilizados para auxiliar a tomada de decisão relacionada ao tratamento, quando o exame de baciloscopia não está disponível

(BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2007; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2009), pois há boa concordância entre sorologia e IB (CONTIN *et al.*, 2011; LIMEIRA *et al.*, 2013; LYON *et al.*, 2008).

A sorologia pode ser uma medida útil da eficácia do tratamento (DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2011; RADA *et al.*, 2012), visto que parece ocorrer declínio dos níveis de anticorpos anti-PGL-1 após a PQT (FOSS, 1997; LOBATO *et al.*, 2011; ZENHA; FERREIRA; FOSS, 2009), bem como redução e desaparecimento de anticorpos contra LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2007; RADA *et al.*, 2012) e NDO-LID (DUTHIE *et al.*, 2014b). Destaca-se, que a resposta de IgG contra o LID-1 declina mais rapidamente do que IgM anti-PGL-1 ou anti-NDO-BSA (DUTHIE *et al.*, 2011).

Apesar da queda evidente, alguns indivíduos podem persistir com níveis elevados de anticorpos anti-PGL-1 após o fim da PQT (BACH *et al.*, 1986; DOUGLAS *et al.*, 1988; KLATSER *et al.*, 1989), o que pode ser justificado pela dificuldade dos macrófagos em eliminar completamente o bacilo morto e ou seus fragmentos do organismo, mesmo após a conclusão do tratamento em casos MB (JOB *et al.*, 2008).

A análise da reatividade de anticorpo contra o PGL-1 também pode ser útil para avaliar a exposição ao antígeno e ser utilizada como ferramenta para diagnóstico precoce da hanseníase em contatos domiciliares (FURINI *et al.*, 2011), pois permite identificar os contatos com um alto risco de desenvolver a doença (ARAÚJO *et al.*, 2012; BRASIL *et al.*, 2003; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003) e indivíduos com infecção subclínica (ARAÚJO *et al.*, 2012; KAMPIRAPAP, 2008; LOBATO *et al.*, 2011). A reatividade de anticorpo da classe IgM e IgG contra o NDO-LID permite detectar um número significativo de infectados em estágio precoce (DUTHIE *et al.*, 2014b).

Sabe-se que contatos domiciliares com soropositividade anti-PGL-1 (DOUGLAS *et al.*, 2004; DÜPPRE *et al.*, 2012), anti-LID1 (DUTHIE *et al.*, 2007) e anti-NDO-LID (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014a) apresentam maior risco de desenvolver a hanseníase (CARDOSO *et al.*, 2013; DOUGLAS *et al.*, 2004; DÜPPRE *et al.*, 2012; DUTHIE *et al.*, 2007; DUTHIE *et al.*, 2014a) e que o risco de desenvolver a forma MB é 34,4 vezes maior do que naqueles com resultado de sorologia negativo (DOUGLAS *et al.*, 2004).

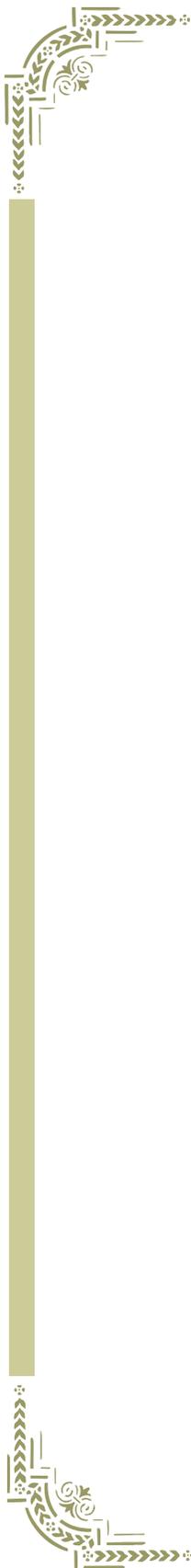
A soropositividade para anti-PGL-1 é considerada alto fator de risco para o desenvolvimento da doença nos contatos domiciliares (ARAÚJO *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008), principalmente naqueles de caso de hanseníase MB (ARAÚJO *et al.*, 2012). A análise sucessiva da reatividade de anticorpos pode ser útil, pois o aumento dos títulos de anticorpos anti-PGL-1 (NDO-BSA) e anti-LID-1 poderia ser utilizado para identificar os

contatos domiciliares dos casos de hanseníase que necessitam de um maior monitoramento ou ser um indicador de realização do exame clínico (QIONG-HUA *et al.*, 2013).

Pessoas em situação de risco devem ser acompanhadas cuidadosamente (BAKKER *et al.*, 2004; DÜPPRE *et al.*, 2012) ou ser foco das estratégias de intervenção, tais como tratamento profilático para evitar casos novos de hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2012; BAKKER *et al.*, 2004). Reforça-se que, os contatos domiciliares de casos de hanseníase além de apresentarem infecção subclínica, podem também estar envolvidos ativamente na disseminação e propagação do *M. leprae* para indivíduos suscetíveis em regiões endêmicas (ARAÚJO *et al.*, 2012), fator preocupante, uma vez que podem estar contribuindo para manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase.

A soropositividade anti-PGL-1 e a prevalência de hanseníase oculta entre contatos domiciliares e crianças em idade escolar sugere a existência de focos de infecção ativa e que o *M. leprae* está circulando nessa população. Há sugestão de que o anti-PGL-1 pode funcionar como uma ferramenta para identificar crianças em idade escolar com um maior risco de desenvolver a hanseníase (BARRETO *et al.*, 2011) e a utilização desse teste sorológico na infância pode contribuir, ainda, para a identificação de contatos com maior risco de desenvolver a doença (FERREIRA; ANTUNES, 2008).

Destaca-se ainda, que a realização de inquéritos clínicos e sorológicos entre os escolares em áreas hiperendêmicas contribui para identificar casos de hanseníase em um estágio inicial, quando eles não apresentam incapacidades físicas, impedindo a propagação da infecção na comunidade e contribuindo para quebra da cadeia de transmissão (BARRETO *et al.*, 2012).



***População, Materiais
e Métodos***

3 POPULAÇÃO, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico com delineamento transversal de natureza exploratória e analítica, que buscou avaliar a reatividade de diferentes antígenos no grupo de casos novos de hanseníase, contatos domiciliares de casos de hanseníase e população de área endêmica, na perspectiva de identificar o melhor antígeno para a detecção de indivíduos infectados pelo *M. leprae* na população e contatos domiciliares, bem como em casos de hanseníase PB. O desenho metodológico do presente estudo está descrito na figura 1.

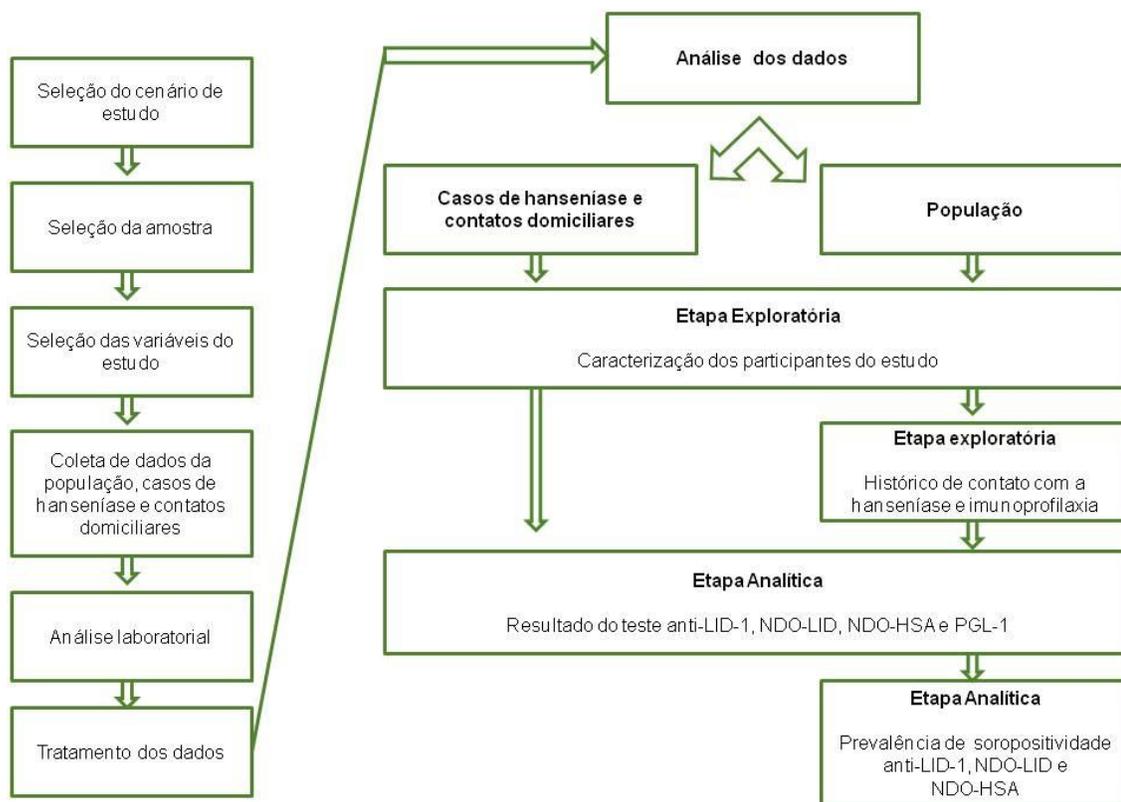


Figura 1 – Desenho metodológico da pesquisa

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

3.2 CENÁRIO DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada em sete municípios da Microrregião de Almenara, pertencente à Mesorregião Jequitinhonha, situada no nordeste de Minas Gerais e na cidade de Uberlândia, pertencente a Mesorregião do Triângulo Mineiro.

A Microrregião de Almenara é composta por 16 municípios: Almenara, Bandeira, Divisópolis, Felisburgo, Jacinto, Jequitinhonha, Joáma, Jordânia, Mata Verde, Monte Formoso, Palmópolis, Rio do Prado, Rubim, Salto da Divisa, Santa Maria do Salto e Santo Antônio do Jacinto. Apresenta uma população total de 179.658 habitantes, sendo a população feminina composta por 87.891 habitantes e a masculina por 91.767 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2010).

Compreende uma área aproximada de 15.452,364 Km², sendo que a zona urbana abriga 70% da população total (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2007). O município de Almenara é o mais importante dentro da microrregião, situa-se a 745 km de Belo Horizonte e conta com uma população total de 38.775 habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2010).

Trata-se de uma microrregião pertencente ao *cluster* 6 (BRASIL, 2010b) considerada prioritária para o controle da hanseníase pelo Ministério da Saúde e pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Em 2009, apresentou um coeficiente de detecção geral de 44,32 casos/100.000 habitantes, sendo que 59,3% dos casos foram diagnosticados com a forma clínica multibacilar e 6,2% com grau 2 de incapacidade física. Acrescenta-se a taxa de detecção em menores de 15 anos que foi de 16,73/100.000 (MINAS GERAIS, 2010). Observa-se, portanto, coeficiente de detecção geral e em menores de 15 anos considerados hiperendêmicos e médio número de casos detectados com grau 2 de incapacidade física, segundo os parâmetros do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a) e maior proporção de formas clínicas MB.

Esta situação confirma a hipótese de diagnóstico tardio, sugerindo uma falha nos serviços de saúde responsáveis pelas ações de prevenção e controle da doença na microrregião em captar todos os doentes existentes (AMARAL; LANA, 2008; LANA *et al.*, 2004; LANA *et al.*, 2006; LANZA, 2009), constituindo-se, portanto, em um cenário propício para apreender o objeto desta pesquisa.

Para a seleção dos municípios da Microrregião de Almenara que constituíram o cenário desta pesquisa foram considerados os seguintes critérios: apresentar altas taxas de

detecção de casos novos de hanseníase (Almenara, Felisburgo, Jacinto e Santa Maria do Salto); ser município silencioso, sem registro de casos há mais de 10 anos (Monte Formoso); e ter maior capacidade operacional com menor número de casos (Jequitinhonha e Santo Antônio do Jacinto).

A cidade de Uberlândia está situada a 541 km de Belo Horizonte, tem uma população de 619,536 habitantes, é considerada de média endemicidade e pertence ao *cluster* de número 9. Em 2009, apresentou uma taxa de detecção geral de 8,02/100.000 habitantes e em menores de 15 anos de 1,73 casos/100.000. Além disso, 70,9% dos casos foram diagnosticados com a forma clínica multibacilar e 9,8% com grau 2 de incapacidade física (MINAS GERAIS, 2010).

A cidade de Uberlândia foi selecionada devido a sua importância epidemiológica, por ser referência nas ações de controle da hanseníase dentro da Unidade Regional de Uberlândia e por ter um Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase da Universidade Federal de Uberlândia (CREDESH/UFU), que realiza pesquisas na área e tem um banco de amostras de soros de casos novos de hanseníase e contatos domiciliares, necessário para padronização do protocolo de análise da reatividade de diferentes antígenos, utilizado no presente estudo. Foram estabelecidas parcerias com os pesquisadores e professores da Universidade Federal de Uberlândia, que contribuíram com a realização da pesquisa neste cenário.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A base populacional do estudo foi constituída por indivíduos da população com mais de 07 anos de idade residentes nas zonas urbanas dos municípios selecionados da microrregião de Almenara. Além disso, fizeram parte dessa pesquisa casos novos de hanseníase e contatos domiciliares de casos de hanseníase residentes na cidade de Uberlândia.

A opção por utilizar apenas a população com idade superior a 07 anos deve-se ao conhecimento clínico-epidemiológico referente ao longo período de incubação da doença e a não ocorrência usual de casos em menores de 07 anos, bem como pela facilidade da coleta de sangue. Optou-se por trabalhar com residentes na zona urbana da microrregião de Almenara pelo fato de que 70% da população concentra-se nesta área (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2007) e ainda por uma questão operacional, em razão da dificuldade de acesso à zona rural, dada a sua dispersão pelas extensas áreas geográficas dos municípios e a distância das sedes, representada, principalmente, pelas

condições das estradas rurais. Portanto, objetivou-se facilitar o processo de coleta e otimizar os recursos.

3.3.1 População

Para o cálculo amostral da população foram levados em consideração: número de casos de hanseníase diagnosticados e notificados no período de 1998 a 2006, taxa de detecção de casos novos no período, taxa de detecção esperada para município silencioso no período (AMARAL, 2008), população e população de crianças/adolescentes de 07 a 17 anos residentes na zona urbana dos oito municípios da microrregião de Almenara no ano 2000 (FABRI *et al.*, 2014).

Além disso, para o cálculo amostral foram divididos dois grupos, baseados em dados populacionais e número de setores censitários urbanos. O primeiro grupo englobou os municípios de Almenara, Jequitinhonha e Jacinto, por serem maiores e apresentarem um número maior de setores censitários, e o segundo grupo compreendeu os municípios de Santo Antônio do Jacinto, Santa Maria do Salto, Felisburgo e Monte Formoso, por serem menores e apresentarem reduzido número de setores censitários (FABRI *et al.*, 2014).

Todos os dados populacionais e dos domicílios do ano 2000 - desagregados por setores censitários - foram retirados das bases de dados do Censo 2000 do IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2003). O cartograma e os mapas dos setores censitários urbanos foram disponibilizados gratuitamente pelo IBGE.

A concentração dos casos de hanseníase é observada de forma diversificada nos municípios. Assim, com o intuito de garantir a mesma probabilidade de soropositividade, nos municípios maiores optou-se por calcular a amostra por setores censitários e nos demais por município. Portanto, para o cálculo amostral das cidades de Almenara, Jequitinhonha e Jacinto inicialmente foram considerados dados do estudo de Amaral e Lana (2008) para dividir os setores dessas cidades em quatro estratos de acordo com os quartis da taxa de detecção de hanseníase na população por setores censitários no período de 1998 a 2006 e, para o cálculo amostral dos municípios de Felisburgo, Santa Maria do Salto, Santo Antônio do Jacinto, e Monte Formoso, considerou-se a taxa de detecção da hanseníase na população por município no período de 1998 a 2006.

Em seguida, foram estimadas as taxas médias de detecção de hanseníase dentro de cada um dos quatro estratos para os municípios de Almenara, Jequitinhonha e Jacinto e dentro

de cada município para Felisburgo, Santa Maria do Salto, Santo Antônio do Jacinto e Monte Formoso. Considerando essas proporções, uma margem de erro de aproximadamente 2%, um nível de significância de 5% (erro tipo I) e poder de 80% (1 - erro tipo II), estimou-se uma amostra de 698 domicílios para a cidade de Almenara, 639 domicílios para Jequitinhonha, 321 domicílios para Jacinto, 158 domicílios para Felisburgo, 50 para Santa Maria do Salto, 138 para Santo Antônio do Jacinto e 92 para Monte Formoso. Portanto, a amostra final foi estimada em aproximadamente 2096 domicílios. Em cada domicílio sorteado foram entrevistados um adulto de 18 anos ou mais e uma criança ou adolescente com idade entre 7 e 17 anos. A amostra de adolescentes foi estimada em 532 com base no dado populacional do censo 2000 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2003).

O número de domicílios entrevistados em cada setor foi proporcional ao seu tamanho. Dentro de cada setor, para sorteio dos domicílios entrevistados foi utilizada uma amostragem sistemática e, com o intuito de garantir a variabilidade da amostra, dentro de cada domicílio foi utilizada uma tabela com números aleatórios para o sorteio dos participantes (FABRI *et al.*, 2014).

Número de domicílios e crianças ou adolescentes participantes e o sistema seguido para o sorteio dos domicílios estão apresentados no Apêndice A.

Destaca-se que a amostra obtida apresentou uma maior proporção de mulheres em relação aos homens. Para tornar os dados comparáveis foi necessário realizar ponderação da amostra por sexo, que consiste em criar um peso para cada participante de forma a igualar a distribuição da amostra com a distribuição da população dos municípios estudados. O cálculo do peso para ponderação foi feito a partir do levantamento da distribuição da população por sexo e faixa etária, segundo censo 2010 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2010), que teve a seguinte categorização: 18 a 29anos, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69, 70 a 79 e mais de 80 anos.

3.3.2 Casos novos de Hanseníase e Contatos Domiciliares

Para padronizar o protocolo de análise laboratorial dos testes anti-NDO-HSA, NDO-LID e LID-1 foi utilizado um banco de soros de casos de hanseníase, classificados e diagnosticados por médicos especialistas do CREDESH/UFU.

A amostra foi composta por 94 casos novos de hanseníase virgens de tratamento, que foram diagnosticados por meio do exame clínico dermatoneurológico e testes

laboratoriais. A classificação da doença foi realizada com base nas cinco formas clínicas de *Ridley-Jopling*, a saber: TT, BT, BB, BL e LL (Ridley; Jopling, 1966).

O número de lesões e índice bacteriológico foram utilizados para determinar a classificação operacional em PB (casos com até cinco lesões e com baciloscopia negativa) ou MB (casos com mais de cinco lesões e ou baciloscopia positiva (BRASIL, 2010a).

Além disso, foi utilizado o banco de soro de 104 contatos domiciliares de casos diagnosticados com hanseníase, que foram classificados de acordo com a classificação operacional do respectivo caso de hanseníase, em contatos de casos MB e contatos de casos PB.

Foi considerado contato domiciliar todo indivíduo que residia ou havia residido com casos de hanseníase nos últimos cinco anos antes do diagnóstico do caso. Todos os contatos domiciliares foram examinados quanto aos sinais e sintomas da doença, por médicos especialistas do CREDESH/UFU.

Todos os casos novos de hanseníase e contatos domiciliares incluídos no estudo apresentavam sorologia anti-PGL-1 nativo conhecida.

3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Com o intuito de atingir os objetivos da pesquisa elegeram-se como variáveis a serem investigadas e inter-relacionadas as listadas a seguir:

1: Variáveis relacionadas à identificação da população

- a) Sexo (masculino, feminino);
- b) Faixa etária (07 a 18 anos, 19 a 31 anos, 32 a 49 anos e 50 anos e mais);
- c) Escolaridade (menos de um ano de estudo, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino superior incompleto e ensino superior completo);
- d) Estado civil (casado/união estável, solteiro, viúvo, divorciado/separado);
- e) Renda familiar em salários mínimos (< 01 salário, ≥ 01 salário);

2: Variáveis relacionadas ao contato com a hanseníase

- a) Coeficiente de detecção [<2 (baixo); 2 – 9,99 (médio); 10 – 19,99 (alto); 20 – 39,99 (muito alto); ≥ 40 (hiperendêmico)];
- b) Histórico de hanseníase (Sim, Não);
- c) Conhece alguém que teve ou tem hanseníase (Sim, Não);
- d) Tem ou teve caso de hanseníase na família (Sim, Não);
- e) Residiu ou reside com caso de hanseníase (Sim, Não);

3: Variáveis relacionadas à característica dos casos novos de hanseníase

- a) índice baciloscópico-IB (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6);
- b) classificação operacional (MB, PB);
- c) classificação de *Ridley-Jopling* (LL, BL, BB, BT, TT)

4: Variáveis relacionadas à característica dos contatos domiciliares de casos de hanseníase

- a) Contato domiciliar de caso de hanseníase MB (Sim; Não);
- b) Contato domiciliar de caso de hanseníase PB (Sim; Não).

5: Variáveis relacionadas à imunoprofilaxia

- a) Presença de cicatriz vacinal de BCG-ID (Sim, Não);
- b) Número de cicatriz vacinal de BCG-ID (Sem cicatriz de BCG-ID, uma cicatriz de BCG-ID, duas cicatrizes de BCG-ID).

Definiu-se como variável dependente a soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1, e como independente foram eleitas as listadas nos blocos 1, 2, 3, 4 e 5.

3.5 COLETA DE DADOS DA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA

A entrada no cenário para coleta de dados foi precedida de reuniões com o Secretário Municipal de Saúde, com o profissional da Referência Técnica em Hanseníase de

cada município e com os enfermeiros e gerentes das Unidades Básicas de Saúde. O objetivo dessas reuniões foi esclarecer sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa e fortalecer o vínculo e apoio destes profissionais na efetivação do estudo e divulgação na comunidade. A coleta dos dados ocorreu no ano de 2010.

3.5.1 Percurso no setor censitário

O objetivo final do percurso no setor censitário foi a aleatorização dos domicílios para a coleta de dados referentes à pesquisa. Foram utilizados mapas do IBGE (2003) para o detalhamento do percurso. Primeiramente foi identificado o ponto inicial de cada setor censitário e enumerados os quarteirões de forma que a contagem dos domicílios fosse próxima ao ponto inicial de cada setor e sempre seguindo o mesmo critério: a esquina mais próxima do ponto inicial do quarteirão anterior (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 1998). O entrevistador percorreu cada quarteirão de maneira que os domicílios ficaram localizados no lado do ombro direito. Contaram-se apenas os domicílios particulares; aqueles abandonados, em construção ou sendo utilizados para fins estritamente comerciais como lojas, supermercados, armazéns, hotéis, pousadas e pensões, foram excluídos (FABRI *et al.*, 2014).

Todos os setores censitários foram totalmente percorridos independentemente de alterações ocorridas durante o período de 2000 a 2010. Para cada setor com alterações, foi confeccionado um *croqui* com as reais modificações, incluindo o crescimento das vias urbanas.

Para garantir a confiabilidade do percurso nos setores censitários foi elaborado e entregue a cada pesquisador um manual explicativo, além de reuniões para capacitação da equipe e discussões no final de cada dia de coleta.

3.5.2 Seleção dos participantes

A seleção dos participantes ocorreu em dois momentos distintos. A primeira foi realizada por meio de uma listagem de todos os moradores no domicílio, seguindo uma numeração crescente do homem mais velho ao mais jovem; sendo feito o mesmo procedimento para as mulheres (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 1998; MARQUES; BERQUÓ, 1976). Antecedendo o sorteio fez-se necessário identificar aqueles moradores presentes no momento da entrevista. Para a seleção

do adulto e da criança a serem entrevistados foi utilizada uma planilha de sorteio aleatório para maiores de 18 anos e uma para crianças/adolescentes com idade entre 07 e 17 anos, cuja variação é de dois até 12 moradores (FABRI *et al.*, 2014).

Todos os indivíduos, identificados por aleatorização, foram convidados a participar da pesquisa e orientados quanto aos objetivos, aos riscos e aos benefícios da sua participação. Foi precedida a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo entrevistado e/ou responsável (APÊNDICE B).

3.5.3 Entrevista

Para a obtenção das informações inerentes ao estudo optou-se por uma entrevista individual estruturada, que foi realizada durante visitas domiciliares para aplicação de um questionário (APÊNDICE C), contendo questões referentes à identificação dos entrevistados e questões norteadoras relacionadas ao contato com algum caso de hanseníase e presença de cicatriz vacinal de BCG-ID. Essas entrevistas foram realizadas mediante à autorização dos sujeitos e assinatura do TCLE.

O questionário foi aplicado por alunos de Doutorado, Mestrado e por Bolsistas de Apoio Técnico e de Iniciação Científica inseridos no grupo de pesquisa envolvidos com a temática hanseníase na microrregião de Almenara, MG. Todos os pesquisadores foram devidamente capacitados quanto à forma de entrada no campo para coleta dos dados, bem como a forma de abordagem e questionamentos do entrevistado.

Foram realizados pré-testes do instrumento de coleta de dados nos municípios de Belo Horizonte e de Almenara, pelos pesquisadores envolvidos, com a finalidade de adequação da linguagem, da inclusão de novas alternativas de resposta, bem como novos questionamentos, o que permitiu uma melhor organização, estruturação e adequação do instrumento de coleta de dados.

3.5.4 Coleta de sangue

Foram coletadas três gotas de sangue da polpa digital em cartões 3 x 5cm de papel de filtro *Watman* número 3 de cada entrevistado que aceitou participar do estudo e que assinou o TCLE. Cada cartão foi identificado com etiqueta contendo numeração alfanumérica única, correspondente ao município e à pessoa participante da pesquisa. Após a coleta, os

cartões permaneceram em temperatura ambiente e em local arejado por no máximo 10 horas para a secagem do sangue e, em seguida, embalados em sacos plásticos individuais, juntamente com uma unidade de sílica gel dessecante branca, 2/5mm, em sachês Nw2 (*Non Woven*) e acondicionados a uma temperatura de 4°C até o processo de análise.

O protocolo utilizado para a coleta de sangue total está descrito no Apêndice D.

3.6 COLETA DE DADOS DOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES DA CIDADE DE UBERLÂNDIA

As informações dos casos novos de hanseníase e contatos domiciliares de caso de hanseníase da cidade de Uberlândia foram extraídas de um banco de dados da pesquisa “Caracterização imunológica e molecular de pacientes com hanseníase e seus comunicantes para identificação do grupo de risco” e as amostra de soro do banco de soros do laboratório do CREDESH/UFU. Os dados coletados dos casos foram: a classificação de *Ridley-Jopling*, a classificação operacional, o IB e o resultado do teste anti-PGL-1; e dos contatos domiciliares foram: a classificação operacional do respectivo caso de hanseníase e o resultado do teste anti-PGL-1.

3.7 ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY - ELISA

A etapa de análise laboratorial foi realizada no Centro de Tecnologia Celular e Imunologia Aplicada da Universidade Federal de Juiz de Fora (CTCIA/UFJF) e no CREDESH/UFU. Contou-se com o apoio técnico - científico de pesquisadores do Centro de Pesquisa René Rachou, bem como de pesquisadores do CTCIA/UFJF e do CREDESH/UFU.

A análise dos testes anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA foi realizada para os casos novos de hanseníase, contatos domiciliares de casos de hanseníase e população. O LID-1 na população, no entanto, foi avaliado parcialmente para o município de Almenara, devido à problemas durante a análise das demais amostras, como sreatividade de todos os controles negativos utilizados. O teste sorológico anti-PGL-1 nativo foi realizado para os casos novos de hanseníase e contatos domiciliares. O teste anti-PGL-1 não foi realizado na população devido a indisponibilidade do antígeno. A extração do PGL-1 nativo dos órgãos de tatus *M. leprae*-infectados é limitante (SPENCER; BRENNAN; 2011).

O protocolo de procedimento para realização do teste sorológico anti-LID-1, NDO-HSA e NDO-LID encontra-se em anexo (APÊNDICE E) e foi elaborado com base em

protocolo utilizado por Lobato e col. (2011). Reforça-se que o resultado do teste de ELISA anti-PGL-1 nativo foi retirado do banco de dados do laboratório do CREDESH/UFU, não sendo realizada nova análise sorológica envolvendo esse antígeno.

O sangue total obtido da população da microrregião de Almenara foi eluído no dia anterior ao teste de ELISA. Dois discos com diâmetro de 3,00 mm foram perfurados do papel absorvente com o sangue total e eluídos durante a noite em 50µl de solução tampão de salina fosfato com 0,05% *Phosphate-Buffered Saline Tween 20* (PBST) e armazenados *overnight* a uma temperatura de 4°C. Os dois discos contêm 5µl de sangue, correspondentes a aproximadamente 2,5µl de soro (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2000). No dia seguinte foi realizada uma diluição dessas amostras de 1:100 pela adição de 200µl de *Phosphate-Buffered Saline* (PBS) com 1% de *Bovine Serum Albumin* (BSA) uma hora antes do uso nas placas ELISA. Para a análise sorológica dos casos novos de hanseníase e contatos domiciliares dos casos de hanseníase foi utilizado como material biológico o soro com uma diluição 1:300.

As placas foram sensibilizadas com 50µl do antígeno diluído em 5ml de tampão de sensibilização (carbonato de sódio + bicarbonato de sódio) com uma concentração de 0,2µg/ml de NDO-HSA, 1µg/ml de LID-1 e 0,2µg/ml de NDO-LID e armazenadas a 4°C em *overnight*.

No dia seguinte as placas foram bloqueadas por 60 minutos com 300µl de BSA 1% (w/v) em PBS a 37°C. Em seguida, 50µl do sangue total eluído, com uma diluição final 1:100, e do soro diluído 1:300 foram adicionados a cada poço. Com a finalidade de garantir a validação dos resultados, em cada placa foi adicionado em duplicata sangue total eluído de um controle positivo e três negativos com uma diluição 1:100. Acrescenta-se, que para análise das amostras dos casos novos de hanseníase e contatos domiciliares, foram utilizados soros de um controle positivo e três negativos com uma diluição 1:300. Após incubação a 37°C durante 60 minutos as placas foram lavadas quatro vezes em PBST 0,05%.

O conjugado IgM anti-humana ligado à peroxidase (*Sigma/Ref.A4290*) foi adicionado (50µl/poço) em diluição de 1:10000 em PBS1% BSA nas placas sensibilizadas com o antígeno NDO-HSA e o conjugado IgG anti-humana ligado à peroxidase (*Sigma*) foi adicionado (50µl/poço) em diluição de 1:20000 em PBS1% BSA nas placas sensibilizadas com o antígeno LID-1 e IgG diluída 1/10000 e IgM 1/20000 nas placas sensibilizadas com o NDO-LID. Após incubação a 37°C por 60 minutos, repetiu-se o procedimento de lavagem e 50µl de substrato *o-phenylenediamine* (OPD) foi adicionado em cada poço e incubado por 5 minutos. Em seguida foi adicionado 50µl de Ácido Sulfúrico (H₂SO₄) 2,5N e a leitura realizada em espectrofotômetro a 492 nm.

Todos os soros e sangue total foram testados em duplicatas e a reatividade dos anticorpos foi expressa em índice ELISA (IE) de acordo com a fórmula $IE = OD \text{ (amostra)}/OD \text{ (cut-off)}$. O valor do cut-off foi determinado pela média da OD dos três controles negativos mais três vezes o desvio padrão. O valor do IE igual ou superior a 1.1 foi considerado positivo (LOBATO *et al.*, 2006).

3.8 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Após a coleta dos dados, os questionários da população foram organizados por setores censitários e por município. O Banco de Dados foi criado no *Software Epi Info* versão 3.5.1 e a digitação realizada por entrada dupla. Após digitação de todos os questionários e do resultado da análise sorológica anti-NDO-HSA, LID-1 e NDO-LID, foi avaliada a consistência e edição do banco, com o intuito de eliminar a probabilidade de falhas de digitação, dentre outros.

Em seguida, os dados da população, dos casos novos de hanseníase e contatos domiciliares foram exportados e analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 18*. Foi realizada análise descritiva dos dados, com distribuição de frequências relativas, sendo ainda utilizado o valor mínimo, valor máximo e mediana para variável quantitativa contínua, e posteriormente os dados foram categorizados e agrupados.

A análise da relação da variável dependente com as variáveis independentes foi baseada em análises bivariadas usando teste Qui-quadrado de *Pearson*. As variáveis que apresentaram significância estatística igual ou inferior a 0,2 ($p < 0,20$) na análise bivariada e não apresentaram valor do coeficiente de correlação de *Spearman* (ρ) superior a 0,600, no teste de colinearidade, foram inseridas no modelo múltiplo e, em seguida, aquelas que não apresentaram significância estatística foram retiradas uma a uma do modelo final. O ajuste foi realizado utilizando a técnica de regressão logística binária e adotado o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Para testar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* e os resultados com significância estatística de 5% foram considerados não paramétricos. Foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis one-way (H)* para comparação de médias entre múltiplos grupos e o teste de *Mann-Whitney (U)* com correção de *Bonferroni* para comparação de dois grupos. Utilizou-se como valor crítico para significância o 0,05 dividido pelo número de testes realizados. Destaca-se que os gráficos foram elaborados no programa *GraphPad Prism* versão 5.

O teste *kappa* foi utilizado para avaliar a concordância entre o resultado dos testes anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1. Foi utilizado o NDO-HSA como antígeno de referência, uma vez que, entre os antígenos testados, é o mais utilizado em teste sorológico em hanseníase. Para interpretação dos resultados foram considerados os seguintes parâmetros: valores acima de 0,80 concordância quase perfeita; entre 0,61 e 0,80 concordância substancial; entre 0,41 e 0,60 concordância moderada, entre 0,21 e 0,40 concordância regular; e abaixo de 0,21 concordância leve (LANDIS; KOCK, 1977).

Para análise de correlação bivariada foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman* com um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

A prevalência de infecção pelo *M. leprae*, medida por diferentes antígenos, foi calculada por meio da proporção de soropositivos sobre a população testada, excluindo os sujeitos com histórico de hanseníase.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, através do Parecer número ETIC 158/09 (ANEXO A) e autorizado pela Gerência Regional de Pedra Azul (ANEXO B) e pelas Secretarias Municipais de Saúde dos sete municípios de Almenara eleitos para este estudo. Além disso, vale destacar que a parte do trabalho envolvendo os casos novos de hanseníase e contatos domiciliares foi aprovada pelo comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia sob protocolo #138/08 (ANEXO C).

A pesquisa atende às determinações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Todos os domicílios e participantes foram identificados no questionário e no cartão de sangue por códigos alfanuméricos, exemplo ALM001 (indivíduo número 01 do município de Almenara) e DOM001 (domicílio número 01). Tal procedimento reduz significativamente a possibilidade de quebra do sigilo e oferece proteção à confidencialidade das informações. Não houve nenhum tipo de remuneração para participação na pesquisa.

Os indivíduos que concordaram participar do estudo receberam e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que especifica os objetivos do estudo, esclarecendo como é a participação, quais são os riscos e benefícios relacionados com a

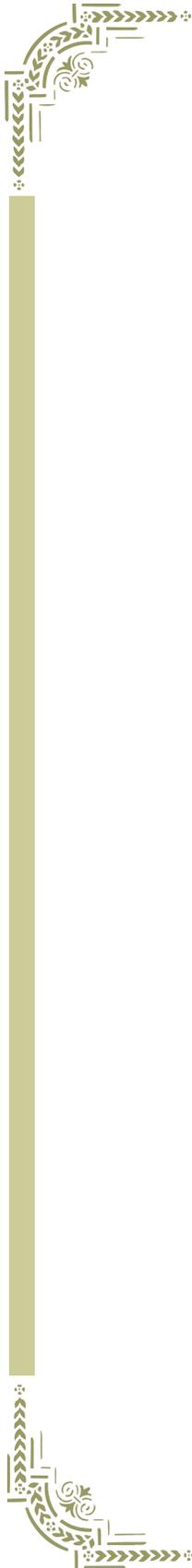
pesquisa. Eles foram devidamente informados e orientados pela equipe de pesquisadores quanto ao significado do teste, quanto aos sinais e sintomas das diferentes manifestações e formas clínicas da doença e aconselhados a procurarem o serviço de saúde, caso observem alguma das manifestações clínicas da hanseníase.

A participação não foi obrigatória, o sujeito teve a liberdade de desistir de participar e retirar o consentimento. A recusa não acarretou nenhum prejuízo à relação com o pesquisador ou com a instituição. Foi detalhado que as informações obtidas através dessa pesquisa são confidenciais e asseguram o sigilo sobre a participação. Os dados pessoais não serão divulgados de forma a possibilitar a identificação dos sujeitos da pesquisa. O sujeito recebeu uma cópia do TCLE em que constam o telefone e o endereço do pesquisador principal e dos Comitês de Ética que aprovaram a pesquisa, podendo sanar as dúvidas sobre o projeto e sobre a sua participação a qualquer momento.

3.10 FINANCIAMENTO

Esta pesquisa foi realizada em parceria com o Centro de Pesquisas René Rachou da FIOCRUZ, com a Universidade Federal de Uberlândia e com a Universidade Federal de Juiz de Fora.

Recebeu recursos financeiros da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) por meio do Edital 01/2009, Processo CDS – APQ 02247-09 e do CNPq, através do Edital MCT-CNPq / MS-SCTIE-DECIT – N.º 034/2008, Processo N.º 576215/2008-2, aplicado pelo Laboratório de Hanseníase da FIOCRUZ.



Resultados

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

A amostra foi composta por 2494 indivíduos da população e após ponderação por sexo e idade foi expandida para 2516 indivíduos residentes em sete municípios da microrregião de Almenara selecionados para o estudo (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da população, segundo município de residência – microrregião de Almenara – MG – 2010

Município	n	Percentual (%)
Almenara	823	32,7
Felisburgo	198	7,9
Jacinto	368	15,3
Jequitinhonha	770	30,6
Monte Formoso	135	5,4
Santa Maria do Salto	67	2,7
Santo Antônio do Jacinto	136	5,4
Total	2516	100,0

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Observa-se na Tabela 2 que 50,7% dos indivíduos da população são do sexo feminino. A idade variou de 07 a 100 anos, com mediana de 32 anos, sendo que 74,9% possuíam idade entre 07 e 49 anos. Em relação ao estado civil 43,1% referiram ser solteiros. Verifica-se que a população possui baixa escolaridade, pois 15,7% apresentam menos de um ano de estudo e 50,5% ensino fundamental incompleto, ou seja, 66,2% possuem escolaridade inferior a oito anos de estudo e apenas 3,5% possuem ensino superior completo. Em relação à renda 39,7% recebem menos de um salário mínimo.

Tabela 2 - Caracterização sócio-demográfica da população-microrregião de Almenara – MG – 2010

Variável	n	Percentual (%)
Sexo		
Masculino	1241	49,3
Feminino	1275	50,7
Total	2516	100,0
Faixa etária		
7 - 18 anos	677	26,2
19 - 31 anos	613	23,7
32 - 49 anos	646	25,0
≥ 50	651	25,2
Total	2516	100,0
Estado civil		
Casado/União estável	1085	43,1
Solteiro	1140	45,3
Viúvo	159	6,3
Divorciado/Separado	132	5,2
Total	2516	100,0
Escolaridade		
Menos de 01 ano	394	15,7
Fundamental incompleto	1270	50,5
Fundamental completo	113	4,5
Médio incompleto	238	9,5
Médio completo	361	14,3
Superior incompleto	53	2,1
Superior completo	87	3,5
Total	2516	100,0
Renda Familiar		
< 1 salário	999	39,7
≥ 1 salário	1517	60,3
Total	2516	100,0

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Além disso, fizeram parte do estudo 94 casos novos de hanseníase (51 classificados como PB e 43 como MB) e 104 contatos domiciliares de casos de hanseníase, residentes na cidade de Uberlândia, Minas Gerais (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos casos novos de hanseníase e contatos domiciliares, segundo classificação de *Ridley e Jopling* e classificação operacional – Uberlândia – MG – 2014

Grupo	n	Percentual (%)
	10	10,6
	42	44,7
CH^{a1}	13	13,8
	15	16,0
	14	14,9
Total	94	100,0
CD^b	81	77,9
	23	22,1
Total	104	100,0

^a Casos novos de hanseníase

^b Contatos domiciliares

^c Contatos domiciliares de casos classificados como multibacilares

^d Contatos domiciliares de casos classificados como paucibacilares

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

4.2 HISTÓRICO DE CONTATO COM A HANSENÍASE E IMUNOPROFILAXIA

Na Tabela 4 está representado o tipo de contato que o indivíduo residente na microrregião de Almenara teve com a hanseníase.

¹ A proporção dos casos de hanseníase segundo classificação operacional foi 54,3% de casos classificados como paucibacilares (n=51) e 45,7% como multibacilares (n=43).

Tabela 4 - Caracterização da população, segundo tipo de contato com a hanseníase – microrregião de Almenara – MG – 2010

Variável	n	Percentual (%)
Conhece alguém que teve ou tem hanseníase		
Sim	703	27,9
Não	1812	72,1
Total	2514	100,0
Tem ou teve algum caso de hanseníase na família		
Sim	302	12,0
Não	2207	88,0
Total	2511	100,0
Residiu ou reside com caso de hanseníase		
Sim	160	6,4
Não	2356	93,6
Total	2516	100,0

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Observa-se que 27,9% informaram conhecer alguém que teve ou tem a doença, 12,0% relatam ter tido caso na família e 6,4% residem ou residiram com pessoas diagnosticadas com hanseníase.

Em relação à situação vacinal com BCG-ID verifica-se que 33,9% não apresentam cicatriz de vacina (Tabela 5), dentre eles estão 24,4% (n=39) dos indivíduos da microrregião de Almenara que referiram ser contato domiciliar de caso de hanseníase.

Tabela 5 - Caracterização da população, segundo situação vacinal de BCG-ID – microrregião de Almenara – MG – 2010

Situação vacinal – BCG - ID	n	Percentual %
Sem cicatriz de BCG-ID	851	33,9
Uma cicatriz de BCG-ID	1360	54,2
Dois cicatrizes de BCG-ID	296	11,8
Total	2516	100,0

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

4.3 RESULTADO DOS TESTES ANTI-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA E PGL-1

Para os testes anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA identificou-se 74 em 339, 995 em 2494 e 191 em 2494 indivíduos positivos da população, respectivamente. No grupo de

casos novos de hanseníase, a positividade de anticorpo antígeno específico foi menor no grupo de casos TT e BT, sendo observado 100,0% (n=14) de positividade na forma clínica LL para os antígenos NDO-LID e PGL-1 e 85,7% (n=12) e 92,9% (n=13) para o LID-1 e NDO-HSA, respectivamente (Tabela 6). Vale destacar, que as diferenças de positividade entre os grupos TT e LL para todos os antígenos foram significativas (Figura 2) e que os antígenos NDO-LID e PGL-1 apresentaram reatividade semelhante no grupo de paciente MB (Figura 3). Por fim, no grupo de contatos domiciliares a positividade foi maior naqueles contatos de casos de hanseníase multibacilar e os antígenos LID-1 e NDO-LID foram os que apresentaram maior proporção de positividade (Tabela 6).

Tabela 6 - Proporção de soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1, segundo casos novos de hanseníase, contatos domiciliares e população – microrregião de Almenara e Uberlândia – MG – 2014

Grupo	n	resultado positivo n (%)				
		LID-1	NDO-LID	NDO-HSA	PGL-1	
CH ^a	TT	10	2(20,0)	1(10,0)	1(10,0)	1(10,0)
	BT	42	2(4,8)	14(33,3)	9(21,4)	18(42,9)
	BB	13	7(53,8)	10(76,9)	7(53,8)	10(76,9)
	BL	15	15(100,0)	14(93,3)	13(86,7)	14(93,3)
	LL	14	12(85,7)	14(100,0)	13(92,9)	14(100,0)
	Total	94	38(40,4)	53(56,4)	19(20,2)	57(60,6)
CD ^b	MB ^c	81	35(43,2)	31(38,3)	10(12,3)	14(17,3)
	PB ^d	23	6(26,1)	6(26,1)	0(0,0)	1(4,3)
	Total	104	41(39,4)	37(35,6)	10(9,6)	15(14,4)
Pop^e	2494	74(21,9)^f	995(41,2)	191(7,9)	-	

^a Casos novos de hanseníase

^b Contatos domiciliares

^c Contatos domiciliares de casos classificados como MB

^d Contatos domiciliares de casos classificados como PB

^e Indivíduos da população da microrregião de Almenara

^f 74 indivíduos positivos para o teste anti LID-1, dentre os 339 indivíduos da Pop avaliados para esse antígeno

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

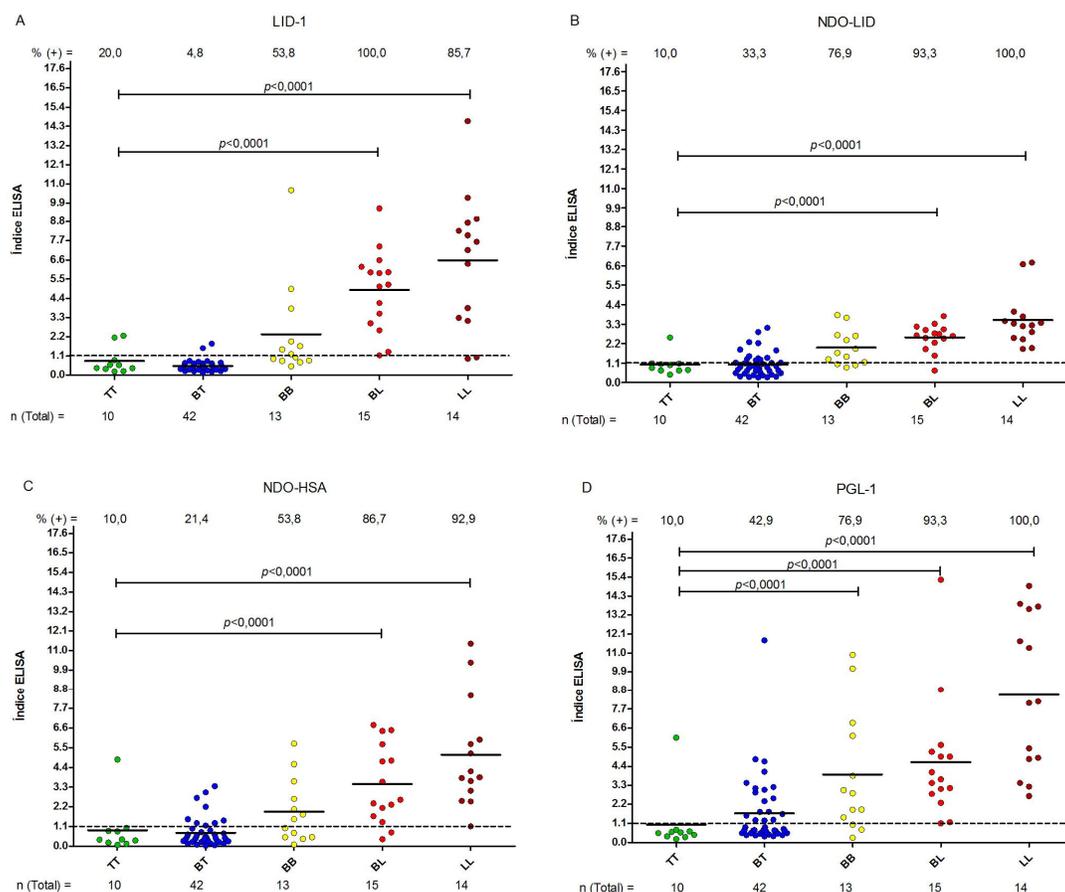


Figura 2 - Sorologia anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase, segundo classificação de *Ridley-Jopling*.

Notas: O número acima de cada grupo de dados corresponde a porcentagem de resultados positivos e o número abaixo representa o número de participantes do estudo de cada grupo. Cada ponto refere-se ao índice ELISA da amostra de soro de cada indivíduo. A média do índice ELISA de cada grupo é representada pela linha horizontal tracejada representa o resultado positivo (IE=1.1). **A:** Teste de IgG contra LID-1: $p < 0.0001$ (BL versus TT; LL versus TT). **B:** Teste de IgM e IgG contra NDO-LID: $p < 0.0001$ (BL versus TT; LL versus TT). **C:** Teste de IgM contra o NDO-HSA: $p < 0.0001$ (BL versus TT; LL versus TT). **D:** Teste de IgM anti-PGL-1: $p < 0.0001$ (BB versus TT; BL versus TT; LL versus TT).

Fonte: FABRI *et al.*, 2015, p. 4 (adaptado)

Verifica-se no grupo de casos MB, que a média do antígeno PGL-1 foi superior a do NDO-LID, que foi inferior a do LID-1 e que não houve diferença significativa entre as médias dos demais antígenos (Figura 3A). Para os casos PB (Figura 3B) é evidenciado que os antígenos NDO-LID e PGL-1 apresentaram as maiores médias e que houve diferença significativa entre LID-1 e NDO-LID e entre NDO-LID e NDO-HSA, bem como entre o PGL-1 e o NDO-HSA e o PGL-1 e o LID-1.

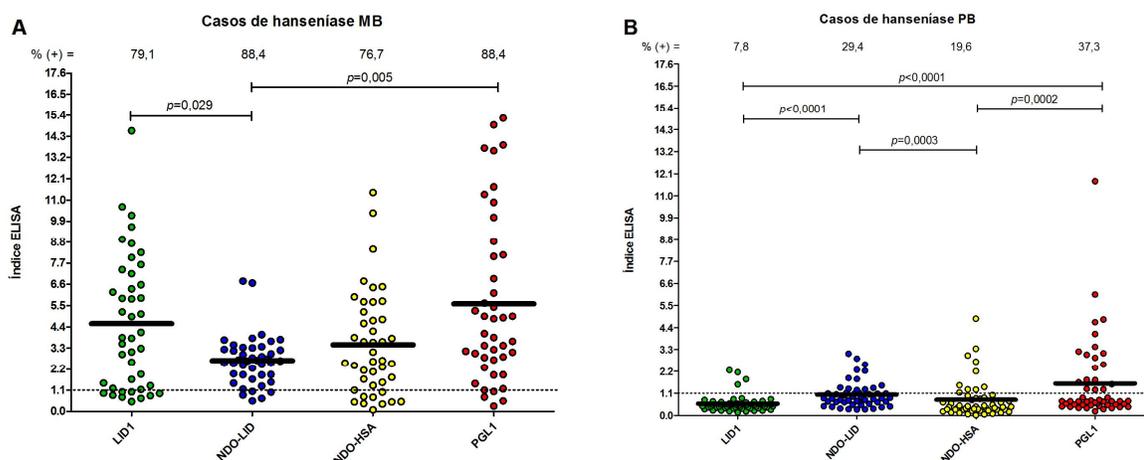


Figura 3 - Sorologia anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase, segundo classificação operacional.

Notas: Cada ponto refere-se ao índice ELISA da amostra de soro de cada indivíduo. A média do índice ELISA de cada grupo é representada pela linha horizontal contínua. A linha horizontal tracejada representa o resultado positivo (IE=1.1). **A: Casos multibacilares (MB).** Teste de Kruskal-Wallis = 12,98 $p < 0.05$ (LID-1 versus NDO-LID; LID-1 versus NDO-HSA; LID-1 versus PGL-1; NDO-LID versus NDO-HSA; NDO-LID versus PGL-1; NDO-HSA versus PGL-1) Correção de Bonferroni: $p = 0,029$ para LID-1 versus NDO-LID; $p = 0,141$ para LID-1 versus NDO-HSA; $p = 0,376$ LID-1 versus PGL-1; $p = 0,400$ para NDO-LID versus NDO-HSA; $p = 0,0005$ para NDO-LID versus PGL-1; NDO-HSA versus PGL-1. **B: Casos Paucibacilares (PB).** Teste de Kruskal-Wallis = 35,22 $p < 0.05$ (LID-1 versus NDO-LID; LID-1 versus NDO-HSA; LID-1 versus PGL-1; NDO-LID versus NDO-HSA; NDO-LID versus PGL-1; NDO-HSA versus PGL-1) Correção de Bonferroni: $p < 0,0001$ para LID-1 versus NDO-LID e para LID-1 versus PGL-1; $p = 0,0003$ para NDO-LID versus NDO-HSA; $p = 0,0002$ para NDO-HSA versus PGL-1; $p = 0,973$ para NDO-LID versus PGL-1.

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Observa-se que quanto maior o valor do índice baciloscópico maior a soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 nos casos novos de hanseníase (Tabela 7). Além disso, foi identificada correlação positiva entre o IB dos casos novos de hanseníase e a resposta de anticorpos aos antígenos LID1 ($\rho = 0.81$; $p < 0.0001$), NDO-LID ($\rho = 0.67$; $p < 0.0001$), NDO-HSA ($\rho = 0.60$; $p < 0.0001$) e PGL-1 ($\rho = 0.61$; $p < 0.0001$).

Tabela 7 - Soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1, segundo índice baciloscópico dos casos novos de hanseníase - Uberlândia – MG – 2014

Índice Baciloscópico	resultado positivo n / total			
	LID-1	NDO-LID	NDO-HSA	PGL-1
< 2	7/56	21/56	15/56	25/56
2—3,99	5/5	5/5	3/5	3/5
4—6	21/23	22/23	21/23	23/23

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

A concordância entre os resultados dos testes anti-NDO-HSA e LID-1 ($k=0.63$; $p<0.0001$) e NDO-LID ($k=0.79$; $p<0.0001$) e PGL-1 ($k=0.62$; $p<0.0001$) no grupo de casos foi substancial e significativa. Nos demais grupos a concordância foi leve, excetuando-se o grupo de contatos, pois houve concordância regular entre os antígenos NDO-HSA e NDO-LID (Tabela 8).

Tabela 8 - Concordância dos testes anti-NDO-HSA, LID-1, NDO-LID e PGL-1 na população, nos contatos domiciliares e casos novos de hanseníase – microrregião de Almenara e Uberlândia – MG – 2014

		LID1		NDO-LID		PGL1		
		SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
NDO-HSA	População	SIM	4	11	151	50		
		NÃO	68	256	917	1376		
		<i>kappa (p)</i>	0,02 ($p=0,60$)		0,18 ($p<0,001$)			
	Contatos Domiciliares	SIM	7	3	10	0	2	8
		NÃO	34	60	27	67	13	81
		<i>kappa (p)</i>	0,14 ($p=0,037$)		0,32 ($p<0,001$)		0,05 ($p=0,597$)	
	Casos novos de hanseníase	SIM	32	11	43	0	41	2
		NÃO	6	45	10	41	16	35
		<i>kappa (p)</i>	0,63 ($p<0,001$)		0,79 ($p<0,001$)		0,62 ($p<0,001$)	

Kappa = Teste kappa

p = Valor de P

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Obteve-se diferença significativa entre as médias dos testes anti-NDO-LID e PGL-1 e anti-NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase. No de contatos domiciliares não houve diferença significativa entre o LID1 e o NDO-LID e entre NDO-HSA e PGL-1 e, na população foi verificada diferença significativa entre as médias de todos os antígenos testados (Figura 4).

Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase

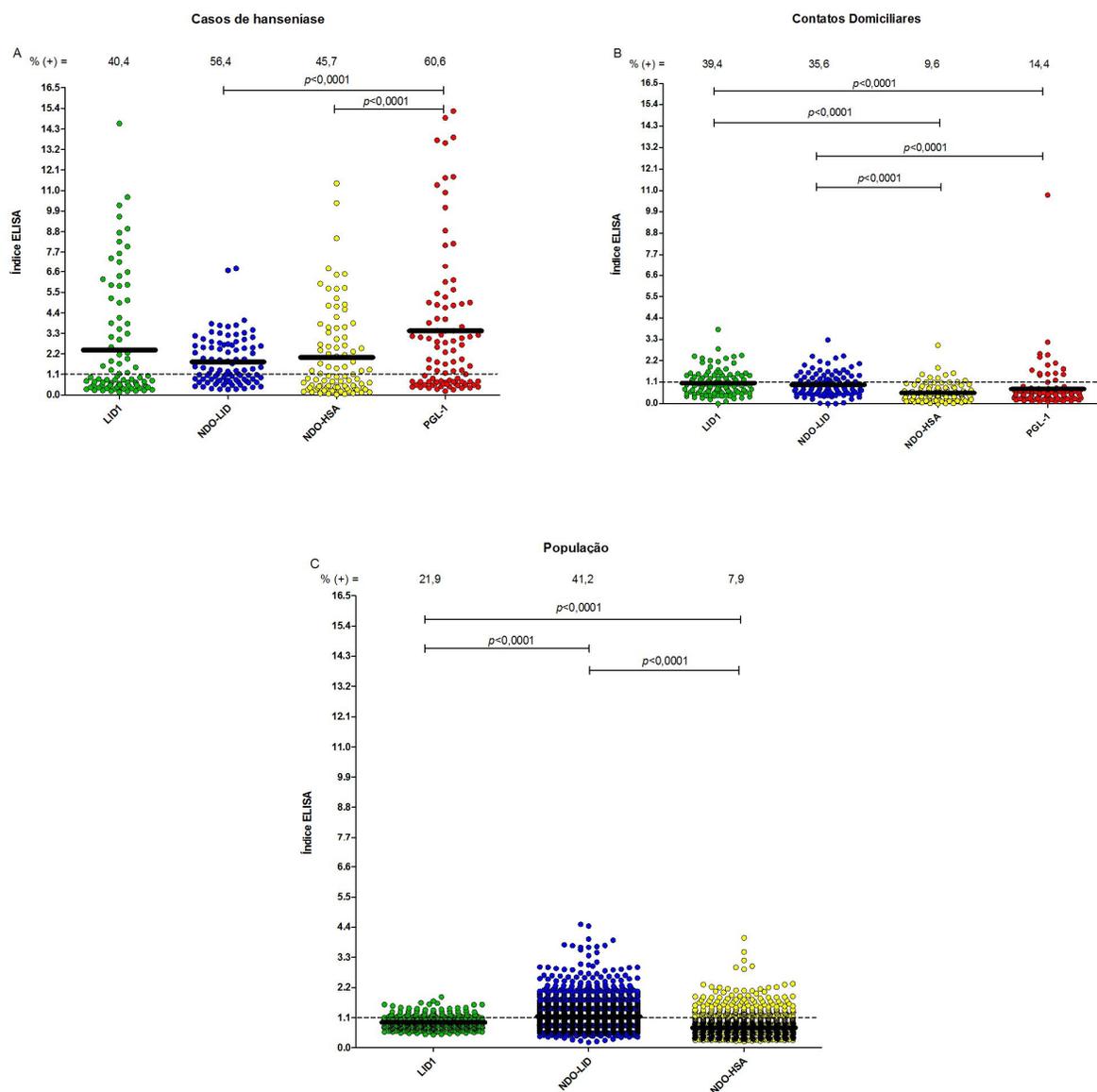


Figura 4 - Sorologia anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 no grupo de casos novos de hanseníase, contatos domiciliares e população.

Notas: Cada ponto na figura refere-se ao índice ELISA da amostra de sangue ou soro de cada indivíduo. A média do índice ELISA de cada grupo é representada pela linha horizontal contínua. A linha horizontal tracejada representa o resultado positivo (IE=1.1). **A: Grupo de casos novos de hanseníase.** Teste de Kruskal-Wallis = 14,79; $p < 0,0001$ (LID-1 versus NDO-LID; LID-1 versus NDO-HSA; LID-1 versus PGL-1; NDO-LID versus NDO-HSA; NDO-LID versus PGL-1; NDO-HSA versus PGL-1). Correção de Bonferroni: $p < 0,0001$ para LID-1 versus PGL-1 e NDO-HSA versus PGL-1. **B: Grupo de Contatos Domiciliares.** Teste de Kruskal-Wallis = 68,73; $p < 0,0001$ (LID-1 versus NDO-LID; LID-1 versus NDO-HSA; LID-1 versus PGL-1; NDO-LID versus NDO-HSA; NDO-LID versus PGL-1; NDO-HSA versus PGL-1). Correção de Bonferroni: $p < 0,0001$ para LID-1 versus NDO-HSA; LID-1 versus PGL-1; NDO-LID versus NDO-HSA; NDO-LID versus PGL-1. **C: População.** Teste de Kruskal-Wallis = 1585, $p < 0,0001$ (LID-1 versus NDO-HSA; LID-1 versus NDO-LID; NDO-LID versus NDO-HSA). Correção de Bonferroni: $p < 0,0001$ para todas as combinações.

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Obteve-se correlação positiva com significância estatística para todos os antígenos testados no grupo da população e casos novos de hanseníase. No grupo de contatos domiciliares não foi identificada correlação positiva com significância estatística apenas para as análises feitas com o antígeno PGL-1 (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlação entre os testes anti-NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 na população, nos contatos domiciliares e casos novos de hanseníase – Almenara e Uberlândia – MG – 2014

Antígenos	População		Contato Domiciliar		Casos de hanseníase	
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
LID-1 e NDO-LID	0.635	<0.0001	0.345	0.0003	0.816	<0.0001
LID-1 e NDO-HSA	0.506	<0.0001	0.434	<0.0001	0.726	<0.0001
NDO-LID e NDO-HSA	0.323	<0.0001	0.864	<0.0001	0.875	<0.0001
PGL-1 e NDO-LID	-	-	0.150	0.129	0.727	<0.0001
PGL-1 e NDO-HSA	-	-	0.134	0.097	0.718	<0.0001
PGL-1 e LID-1	-	-	-0.122	0.219	0.646	<0.0001

rho = Coeficiente de Spearman

p = Valor de P

Fonte: FABRI *et al.*, 2015, p. 7 (adaptado)

Verificou-se, na comparação dos grupos de casos, contatos domiciliares e população, diferença significativa entre as suas médias para os antígenos NDO-LID e NDO-HSA. Vale ressaltar que a média do IE da população foi maior que a média do grupo de contatos domiciliares para os antígenos NDO-LID e NDO-HSA. Em relação ao PGL-1, houve diferença significativa entre o grupo de casos novos de hanseníase e contatos domiciliares (Figura 5).

Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase

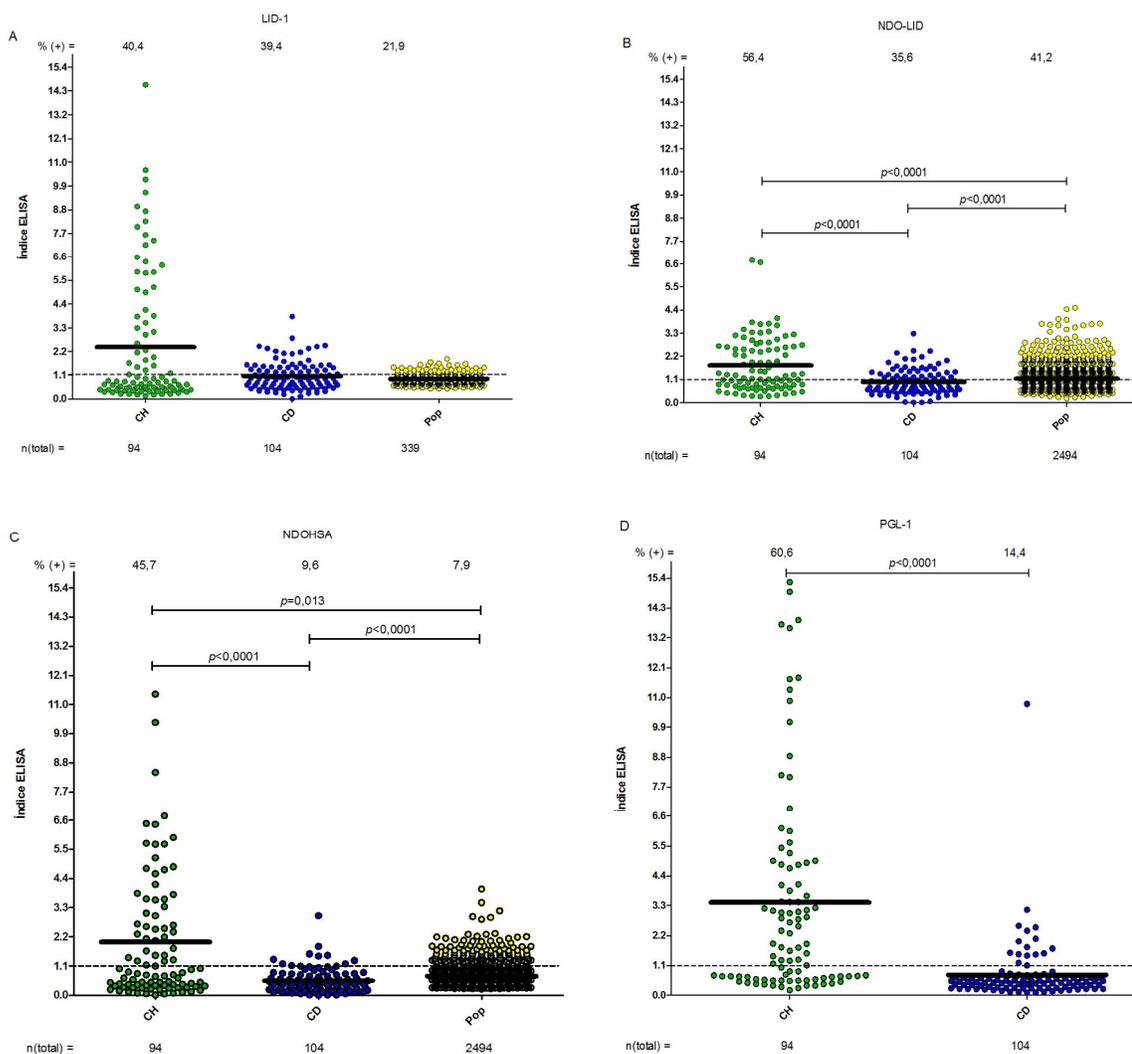


Figura 5 - Testes anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 entre casos novos de hanseníase, contatos domiciliares e população.

Notas: O número abaixo do grupo de dados representa o número de participantes do estudo de cada grupo. Cada ponto refere-se ao índice ELISA da amostra de soro de cada indivíduo. A média do índice ELISA de cada grupo é representada pela linha horizontal contínua. A linha horizontal tracejada representa o resultado positivo (IE=1.1). Caso novos de hanseníase (CH); Contatos domiciliares (CD); e População (Pop) **A:** IgG contra LID-1: casos novos de hanseníase *versus* contatos domiciliares *versus* população ($H = 0.57$; $p=0.753$) – diferença não significativa. **B:** IgG e IgM contra NDO-LID: casos novos de hanseníase *versus* contatos domiciliares *versus* população ($H = 31.37$;). Teste de Mann-Whitney U com correção de Bonferroni: casos novos de hanseníase *versus* contatos domiciliares ($p<0.0001$); casos novos de hanseníase *versus* população ($p<0.0001$); contatos domiciliares *versus* população ($p<0.0001$). **C:** IgM contra NDO-HSA: casos novos de hanseníase *versus* contatos domiciliares *versus* população ($H = 50.66$). Teste de Mann-Whitney U com correção de Bonferroni: casos novos de hanseníase *versus* contatos domiciliares ($p<0.0001$); casos de hanseníase *versus* população ($p=0.013$); contatos domiciliares *versus* população ($p<0.0001$). **D:** IgM contra PGL-1: casos novos de hanseníase *versus* contatos domiciliares ($U = 1769$; $p<0.0001$).

Fonte: FABRI *et al.*, 2015, p. 6 (adaptado)

4.4 PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE ANTI-LID-1, NDO-LID E NDO-HSA NA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA, MINAS GERAIS

Para o cálculo da prevalência de soropositividade, utilizou-se a proporção de soropositivos em relação à população testada, excluindo os sujeitos com histórico de hanseníase – aqueles que referiram durante a entrevista estar tratando ou já ter tratado de hanseníase. Na população foi observada uma prevalência de IgG anti-LID-1 de 21,8% (74) no município de Almenara e para os antígenos NDO-LID e NDO-HSA a prevalência de soropositividade média foi de 41,2% e 7,9%, respectivamente.

Tabela 10 - Distribuição da prevalência de soropositividade anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA na população, segundo município e taxa de detecção média do período de 1998 a 2009 – microrregião de Almenara – MG – 2014

Municípios	Taxa de detecção média (100.000 hab) ²	População geral n	População testada n	Histórico de hanseníase n	Prevalência de soropositividade %(n)		
					LID-1	NDO-LID	NDO-HSA
Almenara	125,38	26547	823	31	21,8 (74)	44,5 (349)	17,2 (135)
Felisburgo	90,07	4546	198	12	-	22,7 (42)	5,9 (11)
Jacinto	48,89	5687	386	9	-	27,4 (100)	2,2 (8)
Jequitinhonha	8,94	14814	770	8	-	58,4 (440)	2,3 (17)
Monte Formoso	0,00	1379	135	0	-	16,3 (22)	5,2 (7)
Santa Maria do Salto	205,16	3693	68	5	-	30,6 (19)	4,8 (3)
Santo Antônio do Jacinto	8,29	5687	136	3	-	17,4 (23)	7,6 (10)
Total	61,11	62353	2516	68	21,8 (74)	41,2 (995)	7,9 (191)

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Foi identificada maior prevalência de soropositividade anti-NDO-LID em comparação ao NDO-HSA para todos os municípios. Destacam-se os municípios de Jequitinhonha e Almenara que apresentaram prevalência de soropositividade anti-NDO-LID igual a 58,4% e 44,5%, respectivamente. Além disso, o município de Almenara que apresentou prevalência de soropositividade anti-NDO-HSA igual a 17,2%. Observa-se que estes municípios apresentaram prevalência de soropositividade superiores à média encontrada para a microrregião, para ambos os antígenos (tabela 10).

² Utilizou-se das referências a seguir para o cálculo da taxa de detecção média: AMARAL, 2008; MINAS GERAIS, 2008; 2009; 2010.

Vale ressaltar, que o município de Monte Formoso é considerado silencioso, isto é, não há registro de casos de hanseníase há mais de 10 anos, e apresentou prevalência de soropositividade igual a 5,2% e 16,3% para os antígenos NDO-HSA e NDO-LID, respectivamente.

A partir do cálculo da soropositividade por 100.000 habitantes, torna-se evidente que em todos os municípios, a prevalência de infecção foi superior a taxa de detecção média de casos, exceto no município de Santa Maria do Salto para o antígeno NDO-HSA (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição da soropositividade anti-NDO-LID e NDO-HSA por 100.000 habitantes, segundo município e taxa de detecção média do período de 1998 a 2009 – microrregião de Almenara – MG – 2014

Municípios	Taxa de detecção média (100.000 hab) ³	Soropositividade (100.000 hab)	
		NDO-LID	NDO-HSA
Almenara	125,38	900,1	348,2
Felisburgo	90,07	610,7	160,0
Jacinto	48,89	824,1	65,9
Jequitinhonha	8,94	1823,4	70,4
Monte Formoso	0,00	472,5	150,3
Santa Maria do Salto	205,16	359,6	56,8
Santo Antônio do Jacinto	8,29	195,3	84,9
Total	61,11	960,1	184,3

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Na análise bivariada foram consideradas variáveis potencialmente significativas aquelas que apresentaram valor de p menor ou igual a 0,20: sexo ($p = 0,15$ LID1), faixa etária ($p = 0,06$ LID1; $p < 0,0001$ NDO-LID; $p = 0,12$ NDO-HSA), renda familiar ($p = 0,02$ NDO-LID), coeficiente de detecção ($p < 0,0001$ NDO-LID e NDO-HSA), conhece alguém que teve ou tem hanseníase ($p = 0,002$ NDO-LID; $p < 0,0001$ NDO-HSA), teve ou tem algum caso de hanseníase na família ($p = 0,09$ LID1; $p = 0,07$ NDO-HSA), reside ou residiu com caso de hanseníase ($p = 0,03$ NDO-LID; $p = 0,04$ NDO-HSA), presença de cicatriz vacinal de BCG-ID ($p = 0,006$ NDO-LID; $p = 0,10$ NDO-HSA) e número de cicatriz vacinal de BCG-ID ($p = 0,008$ NDO-LID; $p = 0,09$ NDO-HSA) (Tabela 12).

³ Utilizou-se das referências a seguir para o cálculo da taxa de detecção média: AMARAL, 2008; MINAS GERAIS, 2008; 2009; 2010.

Acrescenta-se que foi realizada análise bivariada da variável número de cicatriz vacinal de BCG-ID, estratificada por faixa etária. A diferença observada não foi significativa (Tabela 13).

Tabela 12 - Análise bivariada dos fatores associados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014

(Continua)

Variáveis	LID-1		Valor de <i>p</i>	NDO-LID		Valor de <i>p</i>	NDO-HSA		Valor de <i>p</i>
	SIM n(%)	NÃO n(%)		SIM n(%)	NÃO n(%)		SIM n(%)	NÃO n(%)	
Sexo									
Masculino	42(25,1)	125(74,9)	0,145	482(40,5)	708(59,5)	0,525	87(7,3)	1103(92,7)	0,291
Feminino	32(18,6)	140(81,4)		513(41,8)	715(58,2)		104(8,5)	1124(91,5)	
Faixa etária									
07 a 18 anos	11(12,1)	80(87,9)	0,060	216(33,6)	427(66,4)	< 0,0001	55(8,6)	588(91,4)	0,120
19 a 31 anos	21(26,3)	59(73,8)		232(40,1)	346(59,9)		51(8,8)	527(91,2)	
32 a 49 anos	24(27,0)	65(73,0)		291(48,3)	312(51,7)		51(8,5)	551(91,5)	
≥ 50	17(22,1)	60(77,9)		257(43,3)	337(56,7)		33(5,6)	561(94,4)	
Escolaridade									
≤ 01 ano	7(18,4)	31(81,6)	0,565	161(43,8)	207(56,3)	0,366	22(6,0)	346(94,0)	0,280
1º grau	34(20,5)	132(79,5)		533(40,0)	800(60,0)		97(7,3)	1237(92,7)	
≥ 2º grau	34(24,8)	103(75,2)		301(42,0)	415(58,0)		72(10,1)	644(89,9)	
Renda Familiar									
< 1 salário mínimo	25(20,2)	99(79,8)	0,523	365(38,4)	586(61,6)	0,025	75(7,9)	875(92,1)	0,995
≥ 1 salário mínimo	50(23,1)	166(76,9)		631(43,0)	837(57,0)		116(7,9)	1352(92,1)	
Coefficiente de detecção									
Baixo	-	-	-	22(16,3)	113(83,7)	< 0,0001	7(5,2)	128(94,8)	< 0,0001
Médio	-	-		463(52,3)	423(47,7)		27(3,0)	859(97,0)	
Hiperendêmico	265(78,2)	74(21,8)		510(36,5)	887(63,5)		157(11,2)	1239(88,8)	

Tabela 12 - Análise bivariada dos fatores associados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014

(Conclusão)

Variáveis	LID-1		Valor de <i>p</i>	NDO-LID		Valor de <i>p</i>	NDO-HSA		Valor de <i>p</i>
	SIM n(%)	NÃO n(%)		SIM n(%)	NÃO n(%)		SIM n(%)	NÃO n(%)	
Conhece alguém que teve ou tem hanseníase									
Sim	32(19,4)	133(80,6)	0,250	305(46,2)	355(53,8)	0,002	74(11,2)	586(88,8)	<0,0001
Não	43(24,6)	132(75,4)		690(39,3)	1067(60,7)		117(6,7)	1641(93,3)	
Teve ou tem caso de hanseníase na família									
Sim	12(15,4)	66(84,6)	0,099	113(41,4)	160(58,6)	0,095	29(10,6)	244(89,4)	0,068
Não	63(24,2)	197(75,8)		882(41,2)	1258(58,8)		160(7,5)	1980(92,5)	
Residiu ou reside com caso de hanseníase									
Sim	4(11,1)	32(88,9)	0,100	73(49,7)	74(50,3)	0,031	18(12,2)	129(87,8)	0,044
Não	70(23,1)	233(76,9)		923(40,6)	1348(59,4)		173(7,6)	2098(92,4)	
Presença de cicatriz vacinal de BCG-ID									
Sim	50(20,7)	191(79,3)	0,449	627(39,2)	972(60,8)	0,006	137(8,6)	1463(91,4)	0,104
Não	24(24,5)	74(75,5)		365(45,1)	445(54,9)		54(6,7)	756(93,3)	
Número de cicatriz vacinal de BCG-ID									
Zero	24(24,5)	74(75,5)	0,756	363(45,0)	444(55,0)	0,008	54(6,7)	754(93,3)	0,091
Uma	41(20,7)	157(79,3)		528(40,2)	785(59,8)		118(9,0)	1196(91,0)	
Duas	10(22,7)	34(77,3)		101(35,1)	187(64,9)		18(6,3)	269(93,7)	

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Tabela 13 – Análise da associação da soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA, segundo número de cicatriz vacinal de BCG-ID estratificada por faixa etária – microrregião de Almenara – MG – 2014

7 – 15 anos									
Número de cicatriz vacinal de BCG-ID	Soropositividade n(%)								
	LID-1			NDO-LID			NDO-HSA		
	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>
0	0(0)	3(100,0)		8(32,0)	17(68,0)		1(4,2)	23(95,8)	
1	6(11,1)	47(88,7)	0,777	130(31,8)	279(68,2)	0,996	34(8,3)	375(91,7)	0,727
2	1(7,7)	12(92,3)		20(31,3)	44(68,8)		6(9,4)	58(90,6)	
16 – 31 anos									
Número de cicatriz vacinal de BCG-ID	Soropositividade n(%)								
	LID-1			NDO-LID			NDO-HSA		
	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>
0	5(20,0)	6(7,7)		32(11,0)	38(8,8)		7(10,8)	62(9,4)	
1	16(64,0)	58(74,4)	0,222	196(67,6)	281(64,7)	0,222	47(72,3)	430(65,3)	0,331
2	4(16,0)	14(17,9)		62(21,4)	115(26,5)		11(16,9)	166(25,2)	
32 – 49 anos									
Número de cicatriz vacinal de BCG-ID	Soropositividade n(%)								
	LID-1			NDO-LID			NDO-HSA		
	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>
0	5(20,0)	26(39,4)		127(43,8)	136(43,9)		199(37,3)	243(44,3)	
1	17(68,0)	36(54,5)	0,183	149(51,4)	152(49,0)	0,484	31(60,8)	270(49,3)	0,193
2	3(12,0)	4(6,1)		14(4,8)	22(7,1)		19(2,0)	35(6,4)	
≥ 50 anos									
Número de cicatriz vacinal de BCG-ID	Soropositividade n(%)								
	LID-1			NDO-LID			NDO-HSA		
	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>	SIM	NÃO	Valor de <i>p</i>
0	14(77,8)	40(66,7)		196(77,2)	254(76,0)		26(78,8)	424(76,1)	
1	2(11,1)	16(26,7)	0,358	53(20,9)	74(22,2)	0,924	6(18,2)	122(21,9)	0,819
2	2(11,1)	4(6,7)		5(2,0)	6(1,8)		1(3,0)	11(2,0)	

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

No teste de colinearidade foi identificado correlação positiva e significativa para as variáveis presença de cicatriz vacinal de BCG-ID e número de cicatriz vacinal de BCG-ID ($\rho=0,907$; $p<0,0001$). Como foi observado coeficiente de correlação superior a 0,600, optou-se por incluir apenas uma dessas variáveis no modelo de regressão logística.

A variável selecionada foi número de cicatriz vacinal de BCG-ID, uma vez que a presença de cicatriz de vacina BCG-ID é contemplada nessa variável. As demais variáveis selecionadas na análise bivariada com $p<0,20$ não apresentaram coeficiente de correlação superior a 0,600, portanto, foram incluídas no modelo final da análise múltipla.

Na análise múltipla foram testadas as variáveis para os antígenos LID-1, NDO-LID e NDO-HSA. Para o antígeno LID-1 foram analisadas as variáveis faixa etária, sexo e teve ou tem caso de hanseníase na família, no modelo final, foram excluídas as duas últimas variáveis e a variável faixa etária não foi significativa (Tabela 14).

Em relação ao NDO-LID foram analisadas as variáveis faixa etária, renda familiar, coeficiente de detecção da hanseníase, conhece alguém que teve ou tem hanseníase, teve ou tem caso de hanseníase na família, residiu ou reside com caso de hanseníase e número de cicatriz de BCG-ID. Apenas a variável número de cicatriz de BCG-ID não foi significativa no modelo inicial (Tabela 14), portanto, foi excluída do modelo final da análise múltipla e as demais mantiveram significância estatística (Tabela 15).

Na análise múltipla dos fatores associados à soropositividade anti-NDO-HSA foram incluídas as seguintes variáveis: faixa etária, coeficiente de detecção da hanseníase, conhece alguém que teve ou tem hanseníase, teve ou tem caso de hanseníase na família, residiu ou reside com caso de hanseníase e número de cicatriz de BCG-ID. No modelo inicial as variáveis faixa etária e conhece alguém que teve ou tem hanseníase foram significativas (Tabela 14). No modelo final foram excluídas as variáveis coeficiente de detecção da hanseníase, teve ou tem caso de hanseníase na família, residiu ou reside com caso de hanseníase e número de cicatriz vacinal de BCG-ID. As variáveis faixa etária e conhece alguém que teve ou tem hanseníase mantiveram significância estatística (Tabela 15).

Tabela 14 - Análise múltipla dos fatores associados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014
(Continua)

Variáveis	LID-1			NDO-LID			NDO-HSA		
	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%
Sexo									
Masculino		1		-	-	-	-	-	-
Feminino	0,310	0,76	0,446 - 1,292	-	-	-	-	-	-
Faixa etária									
07 a 18 anos	0,096	0,49	0,217 - 1,133	0,088	0,77	0,579 - 0,938	0,015	1,96	1,137 - 3,386
19 a 31 anos	0,715	1,15	0,546 - 2,415	0,873	1,02	0,770 - 1,361	0,012	1,98	1,164 - 3,385
32 a 49 anos	0,583	1,22	0,595 - 2,514	0,070	1,26	0,982 - 1,606	0,066	1,57	0,971 - 2,54
≥ 50		1			1			1	
Renda Familiar									
< 1 salário mínimo	-	-	-		1		-	-	-
≥1 salário mínimo	-	-	-	0,010	1,26	1,057 - 1,498	-	-	-
Coefficiente de detecção									
Baixo	-	-	-		1			1	
Médio	-	-	-	<0,0001	5,26	3,270 - 8,462	0,235	0,59	0,249 - 1,406
Hiperendêmico	-	-	-	<0,0001	2,48	1,543 - 3,995	0,052	2,22	0,992 - 4,962
Conhece alguém que teve ou tem hanseníase									
Sim	-	-	-	0,001	1,50	1,178 - 1,901	0,050	1,48	1,001 - 2,192
Não	-	-	-		1			1	

Tabela 14 - Análise múltipla dos fatores associados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014 (Conclusão)

Variáveis	LID-1			NDO-LID			NDO-HSA		
	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%
Teve ou tem caso de hanseníase na família									
Sim	0,157	0,60	0,297 - 1,217	0,023	0,65	0,444 - 0,942	0,381	0,76	0,419 - 1,395
Não		1			1			1	
Residiu ou reside com caso de hanseníase									
Sim	-	-	-	0,019	1,71	1,094 - 2,671	0,521	1,25	0,628 - 2,505
Não	-	-	-		1			1	
Número de cicatriz vacinal de BCG-ID									
Zero	-	-	-	0,122	1,30	0,932 - 1,810	0,144	1,59	0,853 - 2,963
Uma				0,115	1,25	0,948 - 1,648	0,108	1,53	0,911 - 2,564
Duas					1			1	

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Tabela 15 - Modelo final da análise múltipla dos fatores relacionados à soropositividade anti-LID1, NDO-LID e NDO-HSA – microrregião de Almenara – MG – 2014

Variáveis	NDO-LID			NDO-HSA		
	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%
Faixa etária						
07 a 18 anos	0,009	0,73	0,570 - 0,923	0,007	1,86	1,181 - 2,940
19 a 31 anos	0,706	0,95	0,750 - 1,215	0,007	1,87	1,183 - 2,960
32 a 49 anos	0,095	1,22	0,966 - 1,543	0,061	1,54	0,981 - 2,430
≥ 50		1			1	
Renda Familiar						
< 1 salário mínimo		1		-	-	-
≥ 1 salário mínimo	0,018	1,23	1,036 - 1,463	-	-	-
Coefficiente de detecção						
Baixo		1				
Médio	<0,0001	5,24	3,260 - 8,431	-	-	-
Hiperendêmico	<0,0001	2,48	1,539 - 3,981	-	-	-
Conhece alguém que teve ou tem hanseníase						
Sim	0,001	1,49	1,178 - 1,896	<0,0001	1,96	1,428 - 2,700
Não		1		-	1	-
Teve ou tem caso de hanseníase na família						
Sim	0,021	0,64	0,441 - 0,935	-	-	-
Não		1		-	-	-
Residiu ou reside com caso de hanseníase						
Sim	0,020	1,70	1,088 - 2,647	-	-	-
Não		1		-	-	-

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Observa-se que nenhuma variável testada, após modelo ajustado, foi capaz de explicar a variação de soropositividade anti-LID-1.

Em relação ao NDO-LID a faixa etária entre 07 e 18 tem menor chance (OR:0,73) de ter um resultado positivo quando comparados aos indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos; assim como aqueles que referiram ter ou ter tido caso de hanseníase na família (0,64), quando comparados aos que não têm ou não tiveram; surpreendentemente os indivíduos que têm renda mensal superior a um salário mínimo tem maior chance (OR:1,23) de ter um resultado positivo quando comparados àqueles que recebem menos de um salário; pessoas que residem em municípios com coeficiente de detecção considerado hiperendêmico (OR:2,48) e médio (OR:5,24) apresentam maior chance de soropositividade anti-NDO-LID quando comparados aos que residem em áreas de baixa endemicidade; indivíduos que conhecem alguém que teve ou tem hanseníase apresentam maior chance (OR:1,49) de soropositividade; e por fim, os indivíduos que residiram ou residem com caso de hanseníase também apresentam maior chance (1,70) de soropositividade anti-NDO-LID quando comparado aos que não residem ou nunca residiram (Tabela 15).

Para o antígeno NDO-HSA foi observado que os indivíduos com idade entre 07 e 18 anos (OR:1,86) e 19 e 31 anos (1,87) apresentam maior chance de ter resultado positivo quando comparados aos indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos; e os indivíduos que conhecem alguém que teve ou tem hanseníase (OR:1,96) também apresentaram maior chance de soropositividade do que aqueles que não conhecem (Tabela 15).



Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 TESTE SOROLÓGICO ANTI-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA E PGL-1 EM CASOS NOVOS DE HANSENÍASE, CONTATOS DOMICILIARES DE CASOS NOVOS DE HANSENÍASE E POPULAÇÃO

Como esperado, no presente estudo foi observado maior soropositividade anti-LID1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 nos casos com a forma clínica LL em comparação aos TT e os níveis de anticorpos declinaram gradativamente a partir da forma LL para BL e assim sucessivamente para as formas BB, BT e TT. Os participantes com maior IB apresentaram maior soropositividade. Além disso, foi observado correlação positiva para todos os antígenos testados. Esses resultados foram semelhantes aos de outros estudos (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2011; DUTHIE *et al.*, 2014a; DUTHIE *et al.*, 2014b; LOBATO *et al.*, 2011).

O NDO-LID e o PGL-1 foram os antígenos que apresentaram maior proporção de soropositividade no grupo de casos MB, porém os antígenos PGL-1 nativo e LID-1 apresentaram média do IE mais elevada com diferença significativa, quando comparados ao NDO-LID.

Embora exista limitação dos testes sorológicos no grupo de casos PB, observou-se que o antígeno NDO-LID apresentou melhor performance, em relação aos antígenos LID-1 e NDO-HSA, para identificar os casos PB, como em outros estudos (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014a; DUTHIE *et al.*, 2014b), principalmente o grupo classificado como BT, que também foi observado em estudo que utilizou o Smart Reader[®] da Orange Life[®] (CARDOSO *et al.*, 2013). Esses resultados sugerem a possibilidade de utilizar testes baseados em NDO-LID nos programas de controle da hanseníase para auxiliar na identificação de casos de hanseníase no início do espectro clínico da doença.

O teste NDO-LID teve maior proporção de soropositividade na forma clínica LL, além disso, apresentou maior positividade nas formas clínicas BT, BB, BL e LL quando comparado ao antígeno NDO-HSA e nas formas clínicas BT, BB e LL, quando comparado ao LID-1. Esses resultados reforçam a hipótese de que o NDO-LID é melhor para identificar casos de hanseníase do que o NDO-HSA ou LID-1 individualmente e que a combinação dos dois antígenos pode aumentar a chance de detecção da doença (DUTHIE *et al.*, 2014a).

Foi observado que o antígeno PGL-1 nativo teve maior soropositividade do que o PGL-1 sintético (NDO-HSA) para todas as formas clínicas da hanseníase e no grupo de

contatos domiciliares. Esse resultado vem ao encontro da literatura, pois estudo que comparou três testes imunológicos envolvendo ELISA anti-PGL-1 e NDO-HSA e o MLFlow em casos de hanseníase e contatos domiciliares, identificou que o PGL-1 nativo apresenta maior sensibilidade e acurácia (LOBATO *et al.*, 2011).

Além disso, o PGL-1 nativo apresentou maior proporção de soropositividade para a forma clínica BT em comparação a todos os antígenos testados e teve positividade idêntica ao NDO-LID para as formas BB, BL e LL. Essa situação nos leva a inferir, que neste estudo, o PGL-1 nativo teve performance semelhante a do NDO-LID para identificar casos de hanseníase multibacilar. Em relação aos casos PB o PGL-1 nativo também apresentou alta proporção de soropositividade e juntamente com o NDO-LID apresentou média do IE superior a dos antígenos LID-1 e NDO-HSA, com significância estatística.

Ao comparar a média do IE no grupo de casos novos de hanseníase foi identificado maior média para o PGL-1 do que NDO-LID e LID-1. No entanto, a extração do PGL-1 nativo dos órgãos de tatus *M. leprae*-infectados é limitante e é preferido o uso do NDO sintético (SPENCER; BRENNAN; 2011).

Os resultados desse estudo reforçam a indicação da utilização dos testes sorológicos como ferramentas auxiliares no diagnóstico da hanseníase e na classificação operacional. Estudos prévios já demonstraram que a análise da reatividade de IgM anti-PGL-1 sintético contribui para correta classificação dos casos de hanseníase (BRITO *et al.*, 2008; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2007; GROSSI *et al.*, 2008b) e auxilia na diferenciação entre casos PB e MB (ARAÚJO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2014b; LOBATO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2010; STEFANI *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

A análise da reatividade de IgG anti-LID1 também é auxiliar no diagnóstico e na classificação operacional da hanseníase (DUTHIE *et al.*, 2008; DUTHIE *et al.*, 2011; DUTHIE *et al.*, 2014b), assim como a de IgM e IgG anti-NDO-LID (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014b). Além disso, a análise da reatividade de anticorpo anti-NDO-LID pode aumentar a sensibilidade e especificidade do teste sorológico anti-PGL-1 (DUTHIE *et al.*, 2014a).

No grupo de contatos domiciliares a soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 foi superior nos contatos de casos MB. Outros estudos também encontraram maior soropositividade anti-PGL-1, seja nativo ou sintético, nos contatos domiciliares de casos MB (ARAÚJO *et al.*, 2012; CARVALHO *et al.*, 2015; GOULART *et al.*, 2008;). Em relação ao NDO-LID, não foi identificada diferença de soropositividade entre

contatos de casos PB e MB em estudo que utilizou o Smart Reader[®] da Orange Life[®] (CARDOSO *et al.*, 2013) e em relação ao LID-1 não foi localizado na literatura estudos que avaliaram a diferença de soropositividade anti-LID-1 entre contatos domiciliares de casos de hanseníase MB e PB.

A soropositividade anti-PGL-1 nativo ou semi-sintético nos contatos domiciliares é fator de risco para o desenvolvimento da hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008;), sendo o risco aproximadamente 6 vezes maior de adoecer (GOULART *et al.*, 2008) e o risco de desenvolver hanseníase MB 34,4 vezes maior do que naqueles com resultado de sorologia negativo (DOUGLAS *et al.*, 2004). Faz-se necessária a realização de estudos de coorte em contatos domiciliares envolvendo os antígenos LID-1 e NDO-LID a fim de estimar o risco de adoecer dos contatos domiciliares soropositivos.

Os antígenos LID-1 e NDO-LID apresentaram melhor performance para identificar os contatos domiciliares, inclusive os contatos de casos PB e ou indivíduos da população infectados pelo *M. Leprae*, quando comparados aos antígenos NDO-HSA na população e NDO-HSA e PGL-1 nos contatos domiciliares. Esse resultado reforça o indicativo de que a detecção de anticorpos contra proteínas do *M. leprae* fornece um benefício adicional ao PGL-1 para identificar indivíduos que apresentam maior risco de desenvolver hanseníase (SPENCER *et al.*, 2012).

O teste sorológico permite identificar os indivíduos com alto risco de desenvolver a doença (ARAÚJO *et al.*, 2012; BRASIL *et al.*, 2003; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003) e indivíduos com infecção subclínica (ARAÚJO *et al.*, 2012; KAMPIRAPAP, 2008; LOBATO *et al.*, 2011).

Esses indivíduos deveriam ser foco das estratégias de intervenção, tais como tratamento profilático para evitar casos novos de hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2012; BAKKER *et al.*, 2004). Além disso, devem ser acompanhados (BAKKER *et al.*, 2004; DÜPPRE *et al.*, 2012) e a análise da reatividade sucessiva de anticorpos, pode ser útil para identificar as pessoas que necessitam de um maior monitoramento ou ser um indicador de realização do exame físico (QIONG-HUA *et al.*, 2013).

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a implementação de testes sorológicos poderá ter influência positiva nos programas de controle da hanseníase (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2011; LOBATO *et al.*, 2011), essa ferramenta ainda não é indicada e nem utilizada rotineiramente pelos serviços de saúde.

Nossos dados mostraram que houve maior soropositividade anti-NDO-LID e NDO-HSA no grupo da população em relação ao grupo de contatos domiciliares. A princípio

esperava-se maior soropositividade no grupo de contatos domiciliares em relação à população, uma vez que, são considerados mais expostos e, conseqüentemente, apresentam maior risco de adoecer (BRASIL *et al.*, 2003). Porém, áreas com alta endemicidade de hanseníase geralmente não apresentam diferenças de soropositividade anti-PGL-1 sintético no grupo de contatos, em relação ao de não contatos (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; FROTA *et al.*, 2010). Não foi possível comparar os resultados obtidos em nosso estudo com relação à reatividade ao NDO-LID, uma vez que, não identificamos outro trabalho na literatura que tenha utilizado essa abordagem.

A diferença observada pode estar relacionada a uma limitação do estudo, pois a população é de região diferente da dos contatos domiciliares. A população pertence à microrregião de Almenara que apresentou taxa de detecção média de 44,33/100.000 habitantes no ano de 2009, que é superior ao da região dos contatos domiciliares, que no mesmo ano apresentou taxa de detecção de 8,02/100.000 habitantes (MINAS GERAIS, 2010).

Além disso, vale destacar que o exame dermatoneurológico foi realizado apenas nos participantes do grupo de contatos domiciliares e que fizeram parte do estudo apenas os contatos saudáveis. Como a população não foi examinada pode ter sido incluído no estudo participantes com sinais característicos da hanseníase. Este fato também pode ser considerado uma limitação do estudo.

A alta taxa de detecção da hanseníase e a alta soropositividade na população permite, porém, levantar a hipótese de que a população dessa região tem maior exposição ao *M. leprae* do que os contatos domiciliares de casos de hanseníase da cidade de Uberlândia. A alta soropositividade na população é uma preocupação, tendo em vista que os indivíduos com infecção subclínica podem ser uma fonte potencial de contaminação para as outras pessoas (ARAÚJO *et al.*, 2012).

Para a análise sorológica da população foi utilizado sangue total coletado em papel de filtro e dos demais grupos amostras de soro. O papel de filtro é uma ferramenta importante para o estudo epidemiológico de grande escala. Estudo anterior demonstrou que as amostras em papel de filtro armazenadas adequadamente apresentam recuperação de anticorpo similar as amostras de soro (CORRAN *et al.*, 2008) e que existe estreita correlação entre estudos utilizando amostras de venopunção e amostras em papel filtro (CHO *et al.*, 2001; SCHURING *et al.*, 2006). A análise de anticorpo antígeno específica das amostras coletadas em papel de filtro, portanto, pode não ter sido um fator limitante para o estudo.

Os antígenos LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 apresentaram concordância substancial e significativa no grupo de casos novos de hanseníase, o que não foi observado no grupo de contatos domiciliares e nem na população. A análise da concordância entre o PGL-1 nativo e o semisintético NDO-HSA, por outros autores, também indicou concordância substancial e significativa no grupo de casos e contatos domiciliares (LOBATO *et al.*, 2011). Para os demais antígenos não foi identificado na literatura estudos que utilizaram teste de concordância nos diferentes grupos de indivíduos.

A concordância observada no grupo de casos novos de hanseníase pode ser devido ao fato de que muitos deles apresentam níveis de imunoglobulina elevados, principalmente os casos MB, o que justifica a alta soropositividade para todos os antígenos. Os indivíduos infectados e que ainda não apresentam sinais característicos da doença podem apresentar sorologia positiva para um ou outro antígeno, uma vez que, a doença pode estar em fase inicial de progressão e nem todos os antígenos são reconhecidos pelos anticorpos produzidos. Além disso, muitos indivíduos não apresentam níveis de anticorpos em quantidade suficiente para ser detectado pelos testes sorológicos existentes.

A correlação positiva observada para os antígenos LID-1, NDO-LID e NDO-HSA no grupo de casos, nos contatos domiciliares e na população nos leva a inferir, que apesar dos testes não apresentarem uma concordância perfeita, o valor do IE de um determinado indivíduo apresenta tendência unidirecional, sendo que alguns são mais sensíveis do que outros, como o NDO-LID na população.

A análise da reatividade de anticorpos anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 pode auxiliar no diagnóstico e na classificação operacional da hanseníase. Os antígenos LID-1 e NDO-LID fornecem benefício adicional ao NDO-HSA no grupo de casos novos de hanseníase, de contatos domiciliares e da população. Além disso, o NDO-LID traz benefício adicional também ao LID-1, no grupo de casos novos de hanseníase e na população.

5.2 PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE ANTI-LID-1, NDO-LID E NDO-HSA NA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA, MINAS GERAIS

A análise da reatividade de anticorpos ao LID-1, NDO-LID e NDO-HSA na população estudada da microrregião de Almenara, mostrou que a prevalência de soropositividade média do anti-NDO-LID (41,2%) foi superior a do anti-NDO-HSA (7,9%) na população dos sete municípios da microrregião. Além disso, foi superior ao anti-LID-1 (21,8%) na cidade de Almenara. Identificamos, ainda, que a média da soropositividade anti-

NDO-LID foi superior a dos antígenos LID-1 e NDO-HSA. Esses resultados nos permitem sugerir que o NDO-LID é o melhor antígeno para identificar indivíduos da população que apresentam infecção pelo *M. leprae*.

O conjugado NDO-LID já havia demonstrado uma melhor performance para identificar casos de hanseníase MB e PB do que o NDO-HSA e LID-1 separadamente (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014a; DUTHIE *et al.*, 2014b). Nossos resultados são complementares a esses estudos, pois ainda não havia sido realizada a análise da reatividade NDO-LID em população.

Estudo prévio realizado com a população de oito municípios da microrregião de Almenara, dos quais sete fazem parte da pesquisa atual, identificou prevalência de soropositividade anti-PGL-1 sintético (*Natural trisaccharide linked to bovine serum albumin via an phenyl – NTP-BSA*) de 1,03% com diluição das amostras em papel filtro 1:300 (FABRI, 2011), porém as diferenças metodológicas limitam a comparação dos resultados.

Os indivíduos que apresentaram teste sorológico positivo foram considerados infectados pelo *M. leprae* e a prevalência de soropositividade foi utilizada para calcular a taxa de infecção no cenário de estudo. Sabe-se que o bacilo da hanseníase apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade (HASTINGS *et al.*, 1986), portanto, essa característica pode explicar a alta taxa de infecção, que foi superior à taxa de detecção de casos novos de hanseníase em todos os municípios.

A alta taxa de infecção nos municípios estudados, porém, também pode indicar prevalência oculta da hanseníase e dificuldade operacional dos serviços de saúde. Chama a atenção o município de Almenara, pois apresentou alta prevalência de soropositividade anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA. Além disso, destacam-se os municípios de Jequitinhonha e de Monte Formoso, pois o primeiro apresentou a maior prevalência de soropositividade anti-NDO-LID e uma das menores taxas de detecção de casos novos e Monte Formoso por não ter diagnosticado caso de hanseníase nos últimos 10 anos e ter apresentado prevalência de soropositividade de 16,3% (22/135) e 5,2% (7/770) para os antígenos NDO-LID e NDO-HSA, respectivamente.

Estudo anterior realizado na microrregião de Almenara identificou *clusters* com coeficiente de detecção abaixo, dentro e acima do esperado. Parte do município de Jequitinhonha e o município de Monte Formoso fazem parte do *cluster* abaixo do esperado (AMARAL; LANA, 2008). Esses municípios não apresentam organização do serviço de saúde e nem capacitação dos profissionais para realizar as Ações de Controle da Hanseníase

(LANZA; LANA, 2011), portanto, essa dificuldade operacional pode justificar a taxa de detecção nula ou baixa nesses municípios.

Além disso, nosso estudo aponta para dificuldade operacional dos serviços de saúde na vigilância dos contatos domiciliares, pois 33,9% dos indivíduos participantes do estudo não apresentam nenhuma cicatriz vacinal de BCG-ID, sendo que 24,4% desses referiram residir ou já ter residido com caso de hanseníase.

A vacina BCG-ID é recomendada oficialmente no Brasil para contatos domiciliares de casos de hanseníase desde a década de 1970 (RICHARDUS; OSKAM, 2015) e estudos no país indicam que a BCG-ID confere proteção global de 56% (DUPPRE *et al.*, 2008) a 74% contra a hanseníase. A estimativa do risco de ocorrência de hanseníase em contatos domiciliares sem presença de cicatriz de BCG-ID é 3,7 vezes maior do que nos contatos domiciliares vacinados (GOULART *et al.*, 2008). A vacinação com BCG-ID deve ser levada em consideração pelos serviços de saúde durante a vigilância dos contatos domiciliares.

A diferença de soropositividade anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA observada nos indivíduos com nenhuma, uma ou duas cicatrizes de BCG-ID não foi significativa. Resultado também identificado em estudo com o NTP-BSA na população (FABRI, 2011) e ML Flow nos contatos domiciliares (ANDRADE *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2015). No entanto, há resultados discordantes, pois já foi observada maior prevalência de soropositividade em contatos não vacinados (BARRETO *et al.*, 2011; FERREIRA; ANTUNES, 2008), bem como nos vacinados (DRÜPPE *et al.*, 2012).

As crianças e ou adolescentes (07 - 18 anos) e adultos jovens (19 a 31 anos) da população apresentaram maior chance de soropositividade anti-NDO-HSA. Achados semelhantes também foram identificados na população da Indonésia com antígeno NTP-BSA, sintético ao PGL-1 (BAKKER *et al.*, 2004) e da microrregião de Almenara (FABRI, 2011), bem como no grupo de contatos domiciliares com o teste ML Flow (CARVALHO *et al.*, 2015). A relação inversa entre a idade e soropositividade anti-PGL-1 sintético também é observada em casos de hanseníase (BAKKER *et al.*, 2005; SCHURING *et al.*, 2006).

A alta soropositividade anti-NDO-HSA na população mais jovem também pode indicar exposição de forma precoce ao *M. leprae*, pois crianças que residem em áreas endêmicas de hanseníase desenvolvem algum grau de resposta imunológica com produção de IgM (BARRETO *et al.*, 2011).

Em relação a análise da reatividade de anticorpo anti-LID-1 e NDO-LID, o resultado foi inverso ao NDO-HSA, pois os indivíduos da população na faixa etária entre 7 e

18 anos apresentaram menor chance de ter um resultado anti-LID-1 e NDO-LID positivo, porém houve diferença estatisticamente significativa somente para o NDO-LID.

Entretanto, vale salientar que os indivíduos idosos, com 65 anos e mais apresentam diminuição da capacidade da mudança de classe de imunoglobulina por células B ativadas (FRASCA *et al.*, 2011) devido, provavelmente, a senilidade do sistema imune. A alta soropositividade anti-NDO-LID observada nos indivíduos mais idosos sugere alta exposição ao *M. leprae*, uma vez que, a possível redução da funcionalidade das células B ativadas não comprometeu a produção de anticorpos da classe IgG.

A alta e frequente exposição pode ser responsável por níveis elevados de IgG anti LID-1, de IgG e IgM anti-NDO-LID e de IgM anti-NDO-HSA. Os resultados apontam para a existência de fontes ativas de infecção, que podem estar relacionadas à alta prevalência oculta da hanseníase no cenário estudado.

As condições sócioeconômicas podem estar relacionadas ao risco de desenvolver a hanseníase (MOET *et al.*, 2004; MORAES *et al.*, 2006), bem como as precárias condições de vida, de saúde e de habitação (MORAES *et al.*, 2006). Esperava-se, portanto, encontrar maior soropositividade anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA nos indivíduos que apresentam menor renda, porém, isso não foi identificado.

E além disso, foi obtido resultado inesperado para o antígeno NDO-LID, pois os indivíduos com maior renda apresentaram maior soropositividade, com significância estatística. Essa diferença pode ser devido a uma limitação do estudo, pois a estratificação da variável não foi suficiente para distinguir os indivíduos que apresentam melhores condições socioeconômicas. Trata-se de uma região que apresenta alta vulnerabilidade social e a baixa diferença de renda dificultou a análise. Entretanto, independente disso, a população estudada reside em região com altas evidências de existência de fontes ativas de infecção, com isso, todos os indivíduos, independente da classe social, estariam em risco de exposição e ou infecção pelo *M. leprae*.

Os indivíduos que residem em regiões com maior nível endêmico apresentaram maior chance de soropositividade anti-NDO-LID com significância estatística, o que não foi identificado para LID-1 e NDO-HSA. Outros estudos, realizados no Brasil, envolvendo contatos domiciliares (ANDRADE, 2012; CARVALHO *et al.*, 2015), população (FABRI, 2011) e crianças em idade escolar (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2008), também não encontraram diferenças significativas entre a soropositividade aos antígenos sintéticos ao PGL-1 e a taxa de detecção de hanseníase.

Entretanto, há evidências de correlação entre a soropositividade anti-NTP-BSA e a prevalência de hanseníase (BAKKER *et al.*, 2004), diferenças de soropositividade anti-NTP-BSA e ML Flow entre a população de país endêmico e não endêmico (SILVA *et al.*, 2008) e maior soropositividade anti-PGL-1 em *cluster* de alta detecção da hanseníase (BARRETO *et al.*, 2014).

Apesar de não ter sido identificado estudo que avalie a correlação entre a taxa de soropositividade anti-LID-1 e o coeficiente de detecção da hanseníase, é importante acrescentar que estudo anterior identificou alta soropositividade anti-LID-1 em região endêmica (SOUZA *et al.*, 2014). Não foi possível uma análise comparativa dos dados relacionados ao NDO-LID e a taxa de detecção, uma vez que não foram identificados trabalhos na literatura que tenham realizado essa análise.

Os contatos domiciliares de casos de hanseníase são considerados mais expostos ao *M. leprae* (JOB *et al.*, 2008) e apresentam maior risco de adoecer que a população, principalmente contatos de casos MB (VAN BEERS; WIT; KLATSER, 1996). Contudo, contatos peridomiciliares e sociais também apresentam risco de desenvolver a hanseníase (BAKKER *et al.*, 2004; DOUGLAS *et al.*, 2004), principalmente se residir em área com alta detecção da doença. O risco relativo de um indivíduo que reside em *clusters* com alta taxa de detecção de adoecer é aproximadamente 4 vezes maior do que aqueles de *clusters* de baixa detecção da hanseníase (BARRETO *et al.*, 2014).

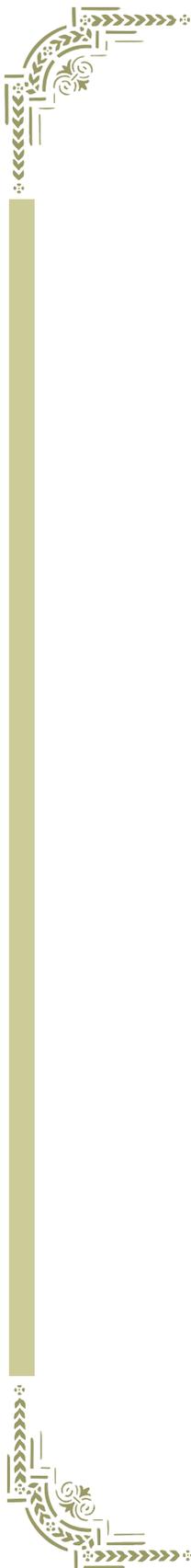
Os indivíduos da população que referiram no momento da entrevista residir ou ter residido com caso de hanseníase apresentaram maior chance de soropositividade anti-NDO-LID quando comparados aos que nunca residiram, com significância estatística, o que não foi observado para os antígenos LID-1 e NDO-HSA. Resultado semelhante foi observado para a variável conhece alguém que teve ou tem hanseníase. Os indivíduos que referiram ter ou ter tido caso de hanseníase na família apresentaram menor chance de soropositividade anti-NDO-LID, quando comparados aos que não apresentaram caso na família. Essa associação pode ser devido ao fato de que ter caso na família não significa maior exposição, uma vez que, o familiar diagnosticado com a hanseníase pode residir em outra localidade dentro ou fora do município de residência do entrevistado. A variável ter ou ter tido caso de hanseníase na família, portanto, é limitada e pode comprometer a análise.

Apesar de os indivíduos que referiram residir ou ter residido com caso de hanseníase ter apresentado maior chance de soropositividade anti-NDO-LID, não significa dizer que a população não apresenta risco de infecção, pois deve-se levar em consideração

que a hiperendemicidade contribui para alta exposição da população, que também tem risco aumentado de adoecer de hanseníase e apresentar resultado do teste sorológico positivo.

Não foi identificada nenhuma variável que justificasse a diferença de soropositividade anti-LID-1 no município de Almenara. Apesar de não ter encontrado significância nas associações entre as variáveis testadas, foi identificado alta prevalência de soropositividade anti-LID-1. A avaliação periódica das taxas de soroprevalência desse antígeno em regiões endêmicas pode ser utilizada para mensuração da transmissão do *M. leprae* (SOUZA *et al.*, 2014).

Em conclusão, O teste anti-NDO-LID foi o mais adequado para identificar indivíduos infectados na população dos sete municípios estudados e foi o que apresentou maior número de associações estatisticamente significativas com variáveis relacionadas ao maior risco de exposição ao *M. leprae* e conseqüentemente maior risco de infecção. Sugere-se, portanto, que esse antígeno traz benefício adicional ao NDO-HSA e LID-1 e o uso combinado pode contribuir para a vigilância da hanseníase.



Conclusões

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo mostrou uma maior soropositividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 nos casos novos de hanseníase diagnosticados com a forma LL, em comparação aos casos TT. O NDO-LID e PGL-1 tiveram maior proporção de soropositividade nos casos MB em comparação ao LID-1 e NDO-HSA. A reatividade aos antígenos LID-1 e NDO-LID permitiu a identificação de um maior número de contatos domiciliares de caso de hanseníase e indivíduos da população infectados pelo *M. leprae* em relação ao NDO-HSA.

Além disso, a reatividade ao NDO-LID possibilitou a identificação de um maior número de casos novos de hanseníase classificados como PB, e de indivíduos infectados pelo *M. leprae* nos grupos de contatos domiciliares e população, em relação ao NDO-HSA.

A reatividade ao PGL-1 foi maior do que a observada para o NDO-HSA em todas as formas clínicas da hanseníase, bem como nos contatos domiciliares e apresentou comportamento semelhante à reatividade ao NDO-LID na identificação de casos novos de hanseníase MB.

Todos os antígenos testados tiveram correlação positiva com o IB, porém essa correlação foi mais forte para os antígenos LID-1 e NDO-LID. Em relação à concordância entre os testes sorológicos foi identificada concordância substancial no grupo de casos novos de hanseníase.

Identificamos uma alta prevalência de soropositividade para todos os antígenos testados na população, no entanto, foi observada uma prevalência de soropositividade anti-NDO-LID muito superior a do NDO-HSA, o que pode indicar subidentificação de indivíduos expostos e infectados pelo *M. leprae*. Diante disso, acredita-se que o teste sorológico utilizando apenas o antígeno NDO-HSA não é suficiente para identificar todos os indivíduos infectados e com alto risco de adoecer. A utilização conjunta da análise da reatividade ao antígeno NDO-LID, fornece, portanto, um benefício adicional ao antígeno NDO-HSA.

Os indivíduos na faixa etária de 7 a 31 anos e aqueles que conhecem alguém que teve ou tem hanseníase tem maior chance de tornar-se soropositivo contra o NDO-HSA e aqueles com idade entre 7 e 18 anos apresentam menor chance de soropositividade ao NDO-LID. O antígeno NDO-LID, ainda, apresentou associação com a taxa de detecção da hanseníase e com variáveis que estão relacionadas ao contato com caso de hanseníase. Destaca-se que, para o LID-1 não foi identificada nenhuma variável capaz de explicar a diferença de soropositividade.

Os resultados deste estudo permitem sugerir que os testes anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 pode auxiliar no diagnóstico e na classificação operacional da hanseníase. Além disso, os antígenos LID-1 e NDO-LID fornecem benefício adicional ao NDO-HSA no grupo de casos novos de hanseníase, de contatos domiciliares e da população. E o NDO-LID traz benefício adicional também ao LID-1, no grupo de casos novos de hanseníase e na população.

O teste anti-NDO-LID é o mais adequado para identificar indivíduos da população e contatos domiciliares infectados pelo *M. leprae* e casos novos de hanseníase PB, quando comparado ao teste anti-NDO-HSA. Além disso, esse teste é mais adequado do que o anti-LID-1 para identificar indivíduos da população infectados e casos novos de hanseníase PB e do que o anti-PGL-1 na identificação de contatos domiciliares infectados pelo *M. Leprae*.



Recomendações

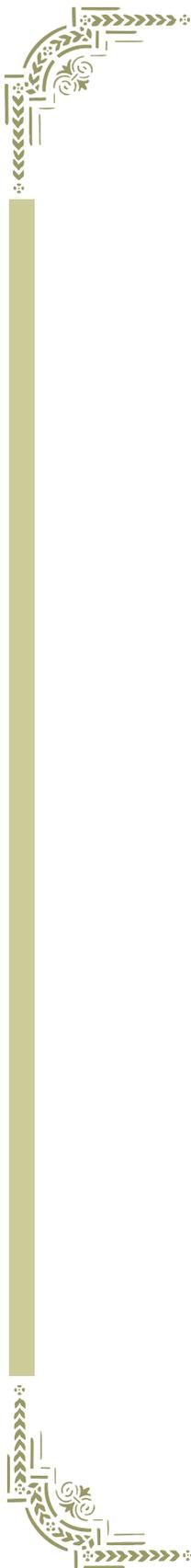
7 RECOMENDAÇÕES

A alta prevalência de infecção pelo *M. leprae* pode indicar prevalência oculta da hanseníase e dificuldade operacional dos serviços de saúde na realização das ações de controle da doença. Os municípios com alta prevalência de infecção necessitam melhorar a vigilância e efetividade dos serviços de saúde, pois há fortes evidências da existência de fontes ativas de transmissão do *M. leprae*.

Além disso, acredita-se que as medidas atualmente utilizadas como a vigilância de contatos domiciliares, não são suficientes, uma vez que, os resultados dos testes anti-LID-1, NDO-LID e NDO-HSA indicam que os municípios estudados apresentam indivíduos infectados também fora do domicílio, portanto, faz-se necessária a ampliação das estratégias para além deste espaço e buscar contemplar todas as regiões consideradas de alto risco de adoecer.

Sugere-se que os programas de controle da hanseníase utilizem o teste sorológico como ferramenta auxiliar no diagnóstico e na classificação operacional da hanseníase, bem como na identificação de indivíduos infectados que necessitam de maior acompanhamento e monitoramento. A realização do teste sorológico, principalmente utilizando-se o antígeno NDO-LID, juntamente com o exame clínico dermatoneurológico pode contribuir para o diagnóstico precoce da hanseníase.

Destaca-se a importância da realização de estudo longitudinal para calcular a estimativa do risco relativo de adoecer daqueles indivíduos infectados pelo *M. leprae*, que foram identificados por meio dos testes sorológicos anti- LID-1, NDO-LID e NDO-HSA, o que poderá contribuir para uma melhor compreensão do processo de infecção e adoecimento.



Referências

REFERÊNCIAS

AMARAL, E. P. **Análise espacial da hanseníase na microrregião de Almenara - Minas Gerais: relações entre a situação epidemiológica e as condições socioeconômicas**. 2008. 89 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

AMARAL, E. P.; LANA, F. C. F. Análise espacial da hanseníase na microrregião de Almenara, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. especial, p. 701-707, nov. 2008.

ANDRADE, V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v.31, n.1, p. 37-60, 2006.

ANDRADE, A. R.; GROSSI, M. A.; BÜHRER-SÉKULA, S.; ANTUNES, C. M. Seroprevalence of ML Flow test in leprosy contacts from State of Minas Gerais, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl II, p. 56-59, 2008.

ANDRADE, A. R. C. **Incidência de hanseníase nos contatos submetidos ao teste sorológico ML Flow em municípios de Minas Gerais**. 2012. 115 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.36, n.3, p.373-382, mai./jun. 2003.

ARAÚJO, S.; LOBATO, J.; REIS, E. M.; SOUZA, D. O.; GONÇALVES, M. A; COSTA, A. V.; GOULART, L. R.; GOULART, I. M. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.107, suppl I, p. 55-59, dez. 2012.

BACH, M. A.; WALLACH, D.; FLAGEUL, B.; HOFFENBACH, A.; COTTENOT, F. Antibodies to phenolic glycolipid-I and to whole *Mycobacterium leprae* in leprosy patients: evolution during therapy. **International Journal of Leprosy**, Bloomfield, v. 54, p. 256-267, jun. 1986.

BAGSHAW, A.; SCOTT, G. C.; RUSSELL, D. A.; WIGLEY, S. C.; MERIANOS, A.; BERRY G. BCG vaccination in leprosy: Final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-79. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.67, p. 389-399, 1989.

BAKKER, M. I.; HATTA, M.; KWENANG, A.; FABER, W. R.; VAN BEERS, S. M.; KLATSER, P. R.; OSKAM L. Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 33, p. 1329-1336, dez. 2004.

BAKKER, M. I. MAY, L.; HATTA, M.; KWENANG, A.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L.; HOUWING-DUISTERMAAT, J. J. Genetic, household and spatial clustering of leprosy on an island in Indonesia: a population-based study. **BioMed Central medical genetics**, London, v. 24, p. 6-40, nov. 2005.

BARBIERI, C. L. A.; MARQUES, H. H. D. S. Hanseníase em crianças e adolescentes: revisão bibliográfica e situação atual no Brasil. **Pediatria**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 281-290, 2009.

BARRETO, J. G.; GUIMARÃES, L. S.; LEÃO, M. R.; FERREIRA, D. V.; LIMA, R. A.; SALGADO, C. G. Anti-PGL-I seroepidemiology in leprosy cases: household contacts and school children from a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon. **Leprosy Review**, London, v. 82, p. 358-370, dez. 2011.

BARRETO, J. G.; GUIMARÃES, L. S.; FRADE, M. A.; ROSA, P. S.; SALGADO, C. G. High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, suppl. 1, p.60-67, dez. 2012.

BARRETO, J. G.; BISANZIO, D.; GUIMARÃES, L. S.; SPENCER, J. S.; VAZQUEZ-PROKOPEC, G. M.; KITRON, U.; SALGADO, C. G. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 2, p. e2665, feb 2014.

BAUMGART, K. W. W. J.; BRITTON, W. J.; MULLINS, R. J.; BASTEN, A.; BARNETSON, R. S. Subclinical infection with *Mycobacterium leprae* - a problem for leprosy control strategies. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v.87, p. 412-415, jul./ago.1993.

BRASIL, M. T. L. R. F.; OLIVEIRA, L. R.; 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 de Epidemiologia**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 262-271, set. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Saúde. **Manual de leprologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 1960. 192 p.

_____. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 89 p.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Sistema Único de Saúde**. Brasília: CONASS, 2007d. 290 p. (Coleção Progestores - Para entender a gestão do SUS, 1).

_____. **Vigilância em saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 12 p.

_____. Portaria nº 3.125, de 07 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 15 out. 2010a.

_____. Secretaria de Políticas de Saúde. **Saúde Brasil 2009: Uma Análise da Situação de Saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. 370 p.

BRETT, S. J.; DRAPER, P.; PAYNE, S. N.; REES, R. J. Serological activity of a characteristic phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* in sera from patients with leprosy and Tuberculosis. **Clinical and experimental immunology**. London, v. 52, p. 271-279, dec. 1983.

BRITO, M. F. M.; XIMENES, R. A.; GALLO, M. E.; BÜHRER-SÉKULA, S. Association between leprosy reactions after treatment and bacterial load evaluated using anti PGL-I serology and bacilloscopy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 67-72, 2008.

BÜHRER-SÉKULA, S.; SARNO, E. N.; OSKAM, L.; KOOP, S.; WICHERS, I.; NERY, J. A.; VIEIRA, L. M.; MATOS, H. J.; FABER, W. R.; KLATSER, P. R. Use of ML Dipstick as a tool to classify leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v.68, supl. 4, p. 456-463, dez. 2000.

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**, Washington, v. 41, n. 5, p. 1991–1995, mai. 2003.

BÜHRER-SÉKULA, S.; VISSCHEDIJK, J.; GROSSI, M. A.; DHAKAL, K. P.; NAMADI, A. U.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L. The ML Flow test as a point of care test for leprosy control programmes: potential effects on classification of leprosy patients. **Leprosy Review**, London, v. 78, n. 1, p. 70-79, mar. 2007.

BÜHRER-SÉKULA, S.; VAN BEERS, S.; OSKAM, L.; LECCO, R.; MADEIRA, E. S.; DUTRA, M. A.; LUIS, M. C.; FABER, W. R.; KLATSER, P. R. The relation between seroprevalence of antibodies against phenolic glycolipid-I among school children and leprosy endemicity in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 81-88, 2008.

BÜHRER-SÉKULA, S.; ILLARRAMENDI, X.; TELES, R. B.; PENNA, M. L.; NERY, J. A.; SALES, A. M.; OSKAM, L.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N. The additional benefit of the ML Flow test to classify leprosy patients. **Acta tropica**, Amsterdam, v. 111, n. 2, p. 172-6, aug. 2009.

CALLEGARO-FILHO, D.; SHRESTHA, N.; BURDICK, A. E.; HASLETT, P. A. A potential role for complement in immune evasion by *Mycobacterium leprae*. **Journal of drugs in dermatology**, New York, v. 9, n. 11, p. 1373-1382, nov. 2010.

CARDOSO, L. P. V.; DIAS, R. F.; FREITAS, A. A.; HUNGRIA, E. M.; OLIVEIRA, R. M.; COLLOVATI, M.; REED, S. G.; DUTHIE, M. S.; STEFANI, M. M. A. Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. **BioMed Central infectious diseases**, London, v. 13, n. 497, oct. 2013.

CARVALHO, A. P. M.; FABRI, A. C. O. C.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; LANA, F. C. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, p. 219, mai. 2015.

CHO, S.N.; YANAGIHARA, D. L.; HUNTER, S.W.; GELBER, R. H.; BRENNAN, P. J. Serological Specificity of Phenolic Glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and Use in Serodiagnosis of Leprosy. **Infection and Immunity**. Washington, v. 41, n. 3, p. 1077-1083, sep. 1983.

CHO, S.; CELLONA, R. V.; VILLAHERMOSA, L. G.; FAJARDO JUNIOR, T. T.; BALAGON, M. V.; ABALOS, R. M.; TAN, E. V.; WALSH, G. P.; KIM, J. D.; BRENNAN, P. J. Detection of phenolic glycolipi 1 of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after sar of multidrug therapy. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v.8, n.1, p. 138-142, jan. 2001.

CONTIN, L. A.; ALVES, C. J.; FOGAGNOLO, L.; NASSIF, P. W.; BARRETO, J. A.; LAURIS, J. R.; NOGUEIRA, M. E. Use of the ML-Flow test as a tool in classifying and treating leprosy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 91-95, jan./feb. 2011.

CORRAN, P. H.; COOK, J.; LYNCH, C.; LEENDERTSE, H.; MANJURANO, A.; GRIFFIN, J.; COX, J.; ABEKU, T.; BOUSEMA, T.; GHANI, A. C.; DRAKELEY, C.; RILEY, E. Dried blood spots as a source of anti-malarial antibodies for epidemiological studies. **Malaria Journal**, London, v. 30, n. 7, p. 195, set. 2008.

DHARMENDRA; LOWE, J. The immunological skin tests in leprosy. Part II. The isolated protein antigen in relation to the classical Mitsuda reaction and the early reaction to lepromin. 1942. **The Indian Journal of Medical Research**, India, v. 136, n. 3, p. 502-511, set. 2012.

DOUGLAS, J. T.; STEVEN, L. M.; FAJARDO, T.; CELLONA, R. V.; MADARANG, M. G.; ABALOS, R. M.; STEENBERGEN, G. J. The effects of chemotherapy on antibody levels in lepromatous patients. **Leprosy Review**, London, v. 59, n. 2, p. 127-135, jun.1988.

DOUGLAS, J. T.; CELLONA, R. V.; FAJARDO JUNIOR, T. T.; 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**, Washington, v. 11, n. 5, p. 897-900, sep. 2004.

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

DUPPRE, 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**, San Francisco, v. 6, n. 6, p. e1711, jun. 2012.

- DUTHIE, M. S.; GOTO, W.; IRETON, G. C.; REECE, S. T.; CARDOSO, L. P.; MARTELLI, C. M.; STEFANI, M. M.; NAKATANI, M.; DE JESUS, R. C.; NETTO, E. M.; BALAGON, M. V.; TAN, E.; GELBER, R. H.; MAEDA, Y.; MAKINO, M.; HOFT, D.; REED, S. G. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v.14, n. 11, p. 1400-1408, nov. 2007.
- DUTHIE, M. S.; IRETON, G. C.; KANAUIA, G. V.; GOTO, W.; LIANG, H.; BHATIA, A.; BUSCETI, J. M.; MACDONALD, M.; NEUPANE, K. D.; RANJIT, C.; SAPKOTA, B. R.; BALAGON, M.; ESFANDIARI, J.; CARTER, D.; REED, S. G. Selection of Antigens and Development of Prototype Tests for Point-of-Care Leprosy Diagnosis. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v. 15, n. 10, p. 1590-1597, out. 2008.
- DUTHIE, M. S.; HAY, M. N.; RADA, E. M.; CONVIT, J.; ITO, L.; OYAFUSO, L. K.; MANINI, M. I.; GOULART, I. M.; LOBATO, J.; GOULART, L. R.; CARTER, D.; REED, S. G. Specific IgG antibody responses may be used to monitor leprosy treatment efficacy and as recurrence prognostic markers. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Berlin, v. 30, n. 10, p. 1257–1265, out. 2011.
- 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.; CARDONA-CASTRO, N.; REED, S. G. 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**, New York, v.79, n.2, p. 233-239, jun. 2014a.
- DUTHIE, M. S.; BALAGON, M. F.; MAGHANOY, A.; ORCULLO, F. M.; CANG, M.; DIAS, R. F.; COLLOVATI, M.; REED, S. G. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 52, n. 2, p. 613-619, feb. 2014b.
- FABRI, A. C. O. C. **Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium leprae* na população da microrregião de Almenara - Minas Gerais**. 2011. 123 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.
- FABRI, A. C. O. C.; CARVALHO, A. P. M.; CARDOSO, V. G.; ABREU, M. N. S.; LANA, F. C. F. The use of household survey in leprosy endemic areas. **Journal of the Dermatology Nurses' Association**, Hagerstown, v. 6, n. 3, p. 126-131, mai./jun. 2014.
- FABRI, A. C. O. C.; CARVALHO, A. P. M.; ARAUJO, S.; GOULART, L. R.; MATTOS, A. M.; TEIXEIRA, H. C.; GOULART, I. M.; DUTHIE, M. S.; CORREA-OLIVEIRA, R.; LANA, F. C. F. Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, p. 218, mai. 2015.
- FERREIRA, M. A. A.; ANTUNES, C. M. D. F. Factors associated with ML Flow test seropositivity in leprosy patients and household contacts under the age of 18. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 60-66, 2008.
- FERREIRA, I. N.; FERREIRA, I. L.; EVANGELISTA, M. D. O. S.; ALVAREZ, R. R. The use of ML Flow test in school children diagnosed with leprosy in the district of Paracatu,

Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 77-80, 2008.

FOSS, N. T. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto. v. 30, p. 335-339, jul/set. 1997.

FRASCA, D.; DIAZ, A.; ROMERO, M.; LANDIN, A. M.; BLOMBERG, B. B. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. **Ageing Research Reviews**, Oxford, v. 10, n. 3, p. 330–335, jul. 2011.

FROTA, C. C.; FREITAS, M. V.; FOSS, N. T.; LIMA, L. N.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L.; KERR, L. R. Seropositivity to anti-phenolic glycolipid-I in leprosy cases, contacts and no known contacts of leprosy in an endemic and a non-endemic area in northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 104, n. 7, p. 490-495, jul. 2010.

FURINI, R. B.; MOTTA, A. C.; SIMÃO, J. C.; TARQUÍNIO, D. C.; MARQUES, W. J. R.; BARBOSA, M. H.; FOSS, N. T. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti PGL-1 antibodies and cosanguinity. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 5, p. 536-540, aug. 2011.

GELUK, A.; BOBOSHA, K.; VAN DER PLOEG-VAN SCHIP, J. J.; SPENCER, J. S.; BANU, S.; MARTINS, M. V.; CHO, S. N.; FRANKEN, K. L.; KIM, H. J.; BEKELE, Y.; UDDIN, M. K.; HADI, S. A.; ASEFFA, A.; PESSOLANI, M. C.; PEREIRA, G. M.; DOCKRELL, H. M.; OTTENHOFF, T. H. New biomarkers with relevance to leprosy diagnosis applicable in áreas hyperendemic for leprosy. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 188, n. 10, p. 782-4791, mai. 2012.

GOULART, I. M. B.; BERNARDES, S. D. O.; 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**, Washington, v. 15, n. 1, p. 101-105, jan. 2008.

GROSSI, M. A. D. F.; LEBOEUF, M. A.; ANDRADE, A. R.; LYON, S.; ANTUNES, C. M.; BÜHRER-SÉKULA, S. The influence of ML Flow test in leprosy classification. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 34-38, 2008a.

GROSSI, M. A. D. F.; LEBOEUF, M. A.; ANDRADE, A. R.; BÜHRER-SÉKULA, S.; ANTUNES, C. M. Risk Factors for ML Flow Seropositivity in Leprosy Patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 39-44, 2008b.

HASTINGS, R. C. *Leprosy. Medicine in the tropics*. London: Churchill Livingstone, 1986. 350 p.

HUNGRIA, E. M.; OLIVEIRA, R. M.; SOUZA, A. L.; COSTA, M. B.; SOUZA, V. N.; SILVA, E. A.; MORENO, F. R.; NOGUEIRA, M. E.; COSTA, M. R.; SILVA, S. M.; BÜHRER-SÉKULA, S.; REED, S. G.; DUTHIE, M. S.; STEFANI, M. M. A. Seroreactivity to new Mycobacterium leprae protein antigens in different leprosy-endemic regions in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, suppl. 1, p. 104-111, dez. 2012.

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

IMBIRIBA, E. B.; HURTADO-GUERRERO, J. C.; GARNELO, L.; LEVINO, A.; CUNHA, M. G.; PEDROSA, V. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in Manaus (Northern Brazil), 1998-2005. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 1021-1026, out. 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA/IBGE. Ministério do Planejamento e Orçamento. Diretoria de Pesquisas. Departamento de Emprego e Rendimento. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios. Manual de entrevista**. Rio de Janeiro: IBGE, 1998. 366 p.

_____. **Censo Demográfico 2000 – Agregado por setores censitários dos resultados do universo**. Rio de Janeiro: IBGE, 2003. 157p.

_____. **Contagem da população 2007, segundo os municípios**. 2007. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/default.shtm>>. Acesso em: 13 out 2010.

_____. **Censo Demográfico 2010**. 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/MG2010.pdf>>. Acesso em: 29 mai 2011.

JOB, C. K.; JAYAKUMAR, J.; KEARNEY, M.; GILLIS, T. P. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 78, n. 3, p. 518-521, mar. 2008.

KAMPIRAPAP, K. Assessment of subclinical leprosy infection through the measurement of PGL-1 antibody levels in residents of a former leprosy colony in Thailand. **Leprosy review**, London, v. 79, n. 3, p. 315-319, set. 2008.

KLATSER, P. R.; WIT M. Y.; FAJARDO, T. T.; CELLONA, R. V.; ABALOS, R. M.; DE LA CRUZ E. C.; MADARANG, M. G.; HIRSCH, D. S.; DOUGLAS, J. T. Evaluation of *Mycobacterium leprae* antigens in the monitoring of a dapsone-based chemotherapy of previously untreated lepromatous patients in Cebu, Philippines. **Leprosy Review**, London, v. 60, n. 3, p. 178-186, set. 1989.

KOSTER, F. T.; SCOLLARD, D. M.; UMLAND, E. T.; FISHBEIN, D. B.; HANLY, W. C.; BRENNAN, P. J.; NELSON, K. E. Cellular and humoral immune response to a phenolic glycolipid antigen (phengl-i) in patients with leprosy. **Journal of clinical microbiology**, Washington. v. 25, n. 3, p. 551-556, mar. 1987.

LANA, F. C. F.; AMARAL, E. P.; FRANCO, M. S.; LANZA, F. M. Detecção da hanseníase no Vale do Jequitinhonha – Minas Gerais: redução da tendência epidemiológica ou problemas operacionais para o diagnóstico?. **Hansenologia Internationalis**, Bauru, v.29, n.2, p.118-123, 2004.

LANA, F. C. F.; CARVALHO, A. C. N.; SALDANHA A. N. S. L.; AMARAL, E. P.; DINIZ, L. G. Análise da tendência epidemiológica da hanseníase na microrregião de Almenara/Minas Gerais – Período: 1998-2004. **Revista Mineira de Enfermagem**, Belo Horizonte, v.10, n.2, p.107-112, abr./jun. 2006.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical ata. **Biometrics**, Arlington, v.33, p. 159-174, mar.1977.

LANZA, F. M.; LANA, F. C. F. Decentralization of leprosy control actions in the micro-region of Almenara, State of Minas Gerais. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 19, n. 1, p. 187-194, feb. 2011.

LASTORIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. de. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 389-401, mai./jun. 2014.

LEVIS, W. R.; MEEKER, H. C.; SCHULLER-LEVIS, G. B.; GILLIS, T. P.; MARINO JUNIOR, L. J.; ZABRISKIE, J. serodiagnosis of leprosy: relationships between antibodies to *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid i and protein antigens. **Journal of clinical microbiology**, Washington. v. 24, n. 6, p. 917 – 921, dez. 1986.

LIMEIRA, O. M.; GOMES, C. M.; MORAIS, O. O.; CESETTI, M. V.; ALVAREZ, R. R. Active search for leprosy cases in midwestern brazil: A serological evaluation of asymptomatic household contacts Before and after prophylaxis with bacillus calmette-guérin. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Sao Paulo, v. 55, n. 3, 2013.

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

LOBATO, J.; SILVA, D.A.; MINEO, T.W.; AMARAL, J.D.; SEGUNDO, G.R.; COSTA-CRUZ, J.M.; FERREIRA, M.S.; BORGES, A.S.; MINEO, J.R. Detection of immunoglobulin G antibodies to *Neospora caninum* in humans: high seropositivity rates in patients who are infected by human immunodeficiency virus or have neurological disorders. **Clinical and vaccine immunology**, Washington, D.C., v. 13, n. 1, p. 84-89, Jan. 2006.

LYON, S.; SILVA, R. C.; LYON, A. C.; GROSSI, M. A.; LYON, S. H.; AZEVEDO, M. L.; BÜHRER-SÉKULA, S.; ROCHA, M. O. Association of the ML Flow serologic test to slit skin smear. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 23-26, 2008.

MADEIRA, S. Aspectos Microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. In: OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de Hansenologia**. 1ª ed. São Paulo: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. 13 p.

MARQUES, R. M.; BERQUÓ, E. S. Seleção da unidade de informação em estudos de tipo “survey”. Um método para a construção das tabelas de sorteio. **Revista Brasileira de Estatística**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 145, p. 81-92, jan./mar. 1976.

MARTINEZ, T. S.; FIGUEIRA, M. M.; COSTA, A. V.; GONÇALVES, M. A.; GOULART, L. R.; GOULART, I. M. B. Oral mucosa as a source of Mycobacterium leprae infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 17, n. 11, p. 1653-1658, nov, 2011.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária. **Seminário Estadual de Avaliação em Hanseníase Minas Gerais 2008**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado da Saúde, 2008. 65 p.

_____. **Seminário Estadual de Avaliação em Hanseníase Minas Gerais 2009**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado da Saúde, 2009. 77 p.

_____. **Seminário Estadual de Avaliação em Hanseníase Minas Gerais 2010**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado da Saúde, 2010. 61 p.

_____. **Seminário Estadual de Monitoramento e Avaliação em Hanseníase Minas Gerais 2012**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado da Saúde, 2013. 57 p.

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*, London, v. 75, n. 4, p. 310–326, dez. 2004.

MONOT, M.; HONORÉ, N.; GARNIER, T.; ARAOZ, R.; COPPÉE, J. Y.; LACROIX, C.; SOW, S.; SPENCER, J. S.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L.; 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*, New York, v. 308, n. 5724, p.1040-1042, mai. 2005.

MORAES, M. O.; CARDOSO, C. C.; VANDERBORGHT, P. R.; PACHECO, A. G. Genetics of host response in leprosy. *Leprosy Review*, London, v.77, n. 3, p.189-202, set. 2006.

MOURA, R. S.; CALADO, K. L.; OLIVEIRA, M. L.; BÜHRER-SÉKULA, S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 11-18, 2008.

MOURA, R. S.; BÜHRER-SÉKULA, S.; JERÔNIMO, S. M.; STEFANI, M. M. A. Phenolic Glycolipid-I Does Not Cross-react With Visceral Leishmaniasis Sera in a Brazilian Subset. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 59, n. 2, p. 317-319, jul. 2014.

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

PALERMO, M. L.; PAGLIARI, C.; TRINDADE, M. A.; YAMASHITAFUJI, T. M.; DUARTE, A. J.; CACERE, C. R.; BENARD, G. Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 85, n. 5, p. 878-883, may 2012.

PATROCINIO, L. G.; GOULART, I. M. B.; GOULART, L. R.; PATROCÍNIO, J. A.; FERREIRA, F. R.; FLEURY, R. N. Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 44, n. 3, p. 311–316, jun. 2005.

QIONG-HUA, P.; ZHONG-YI, Z.; JUN, Y.; YAN, W.; LIAN-CHAO, Y.; HUAN-YING, L.; REED, S. G.; DUTHIE, M. S. Early revelation of leprosy in China by sequential antibody analyses with LID-1 and PGL-1. **Journal of Tropical Medicine**, Cairo, 2013.

RADA, E.; DUTHIE, M. S.; REED, S. G.; ARANZAZU, N.; CONVIT, J. Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, suppl. 1, p. 90-94, dez. 2012.

REVEIZ, L.; BUENDÍA, J. A.; TÉLLEZ, D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. **Revista panamericana de salud pública**, Washington, v. 26, n. 4, p. 341-349, out. 2009.

RICHARDUS, J. H.; OSKAM, L. Protecting people against leprosy: Chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 33, n. 1, p. 19–25, jan./fev. 2015.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. A classification of leprosy for research purposes. **Leprosy Review**, London, v. 33, p. 119-128, apr. 1962.

_____. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacteriology Diseases**, Bloomfield, v. 34, n. 3, p. 255-273, jul./sep. 1966.

SCOLLARD, D. M.; ADAMS, L. B.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L. The Continuing Challenges of Leprosy. **Clinical Microbiology Review**, Washington, v. 19, n. 2, p. 338-381, apr. 2006.

SCHURING, R. P.; MOET, F. J.; PAHAN, D.; RICHARDUS, J. H.; OSKAM, L. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 77, n. 4, p. 343-355, dec. 2006.

SCHURING, R. P.; RICHARDUS, J. H.; PAHAN, D.; OSKAM, L. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. **Vaccine**, v. 27, n. 50, p. 7125-7128, nov. 2009.

SEHGAL, V. N.; SARDANA, K. Immunoprophylaxis of leprosy: Current status and future prospects. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Nova Deli, v. 73, p. 71-72, mar./apr. 2007.

SILVA, R. C.; LYON, S.; ARAOS, R.; LYON, A. C.; GROSSI, M. A.; LYON, S. H.; PENIDO, R. A.; BÜHRER-SÉKULA, S.; ANTUNES, C. M. The result patterns of ML Flow and ELISA (PGL-I) serological tests in leprosy-endemic and non-endemic areas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, supl. II, p. 19-22, 2008.

SILVA, R. C.; LYON, S.; LYON, A. C.; GROSSI, M. A.; LYON, S. H.; BÜHRER-SÉKULA, S.; ANTUNES, C. M. Correlation between ELISA and ML Flow assays applied to 60 Brazilian patients affected by leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 104, n. 8, p. 546–550, aug. 2010.

SMITH, C. M; SMITH, W. C. S. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of infection**, Kent, v.41, n. 2, p.137-142, set. 2000.

SOUZA, M. M.; NETTO, E. M.; NAKATANI, M.; DUTHIE, M. S. Utility of recombinant proteins LID-1 and PADL in screening for *Mycobacterium leprae* infection and leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 108, n. 8, p. 495-501, aug. 2014.

SPENCER, J. S.; BRENNAN, P. J. The Role of *Mycobacterium leprae* Phenolic Glycolipid I (PGL-I) in Serodiagnosis and in the Pathogenesis of Leprosy. **Leprosy Review**. London, v. 82, n. 4, p.344-357, dez. 2011.

SPENCER, J. S.; DUTHIE, M. S.; GELUK, A.; BALAGON, M. F.; KIM, H. J.; WHEAT, W. H.; CHATTERJEE, D.; JACKSON, M.; LI, W.; KURIHARA, J. N.; MAGHANOY, A.; MALLARI, I.; SAUNDERSON, P.; BRENNAN, P. J.; DOCKRELL, H. M. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 107, suppl. 1, dez. 2012.

STEFANI, M. M. A. Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 89-94, 2008.

STEFANI, M. M. A.; GRASSI, A. B.; SAMPAIO, L. H.; SOUSA, A. L.; COSTA, M. B.; SCHEELBEEK, P.; NEUPANE, K. D.; HAGGE, D. A.; MACDONALD, M.; CHO, S. N.; OSKAM, L.; BÜHRER-SÉKULA, S. Comparison of two rapid tests for anti-phenolic glycolipid-I serology in Brazil and Nepal. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 107, suppl. I, p. 124-131, dez. 2012.

TEIXEIRA, A. C.; CRUVINEL, D. L.; ROMA, F. R.; LUPPINO, L. F.; RESENDE, L. H.; SOUSA, T. D.; BÜHRER-SÉKULA, S.; GOULART, I. M. B. Evaluation of the agreement between clinical and laboratorial exams in the diagnosis of leprosy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, suppl. II, p. 48-55, 2008.

VAN BEERS, S. M.; WIT, M. Y.; KLATSER, P. R. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: recent insight. **FEMS microbiology letters**, Amsterdam, v. 136, n. 3, p. 221–230, mar. 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Chemotherapy of leprosy for control programmes**. Geneva: World Health Organization, Technical Report Series, n. 675, 1982. 40 p.

_____. “Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (2011-2015): operational guidelines (updated)”, 2009.

_____. **Weekly epidemiological record**, v. 27, n. 35, p. 309-320, aug. 2010.

_____. **Weekly epidemiological record**, v. 89, n. 36, p. 389-400, sep. 2014.

ZENHA, E. M. R.; FERREIRA, M. A. N.; FOSS, N. T. Use of anti-PGL-1 antibodies to monitor therapy regimes in leprosy patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 10, p. 968-972, out. 2009.



Apêndices

APÊNDICE A - Número de domicílios e crianças ou adolescentes participantes e o sistema a ser seguido para o sorteio dos domicílios

Número de domicílios por setor e sistema a ser seguido para sorteio dos domicílios
– Almenara – MG – 2009

Estrato	Código do setor	N domicílios	Amostra de domicílios	k
1	310170605000006	294	49	6
	310170605000003	329	65	5
	310170605000002	284	46	6
	310170605000004	304	51	6
	310170605000023	359	65	6
2	310170605000008	315	33	10
	310170605000022	234	26	9
	310170605000018	360	37	10
	310170605000009	153	17	9
	310170605000005	329	34	10
	310170605000001	293	26	11
3	310170605000021	283	19	15
	310170605000010	305	22	14
	310170605000016	296	21	14
	310170605000020	324	24	14
	310170605000019	422	33	13
	310170605000013	177	14	12
4	310170605000011	204	13	16
	310170605000007	228	15	15
	310170605000012	210	15	14
	310170605000017	294	24	12
	310170605000015	334	24	14
	310170605000014	368	25	15

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Nota: K - Sistema a ser utilizado na amostragem sistemática

Número de domicílios por setor e sistema a ser seguido para sorteio dos domicílios –
Jequitinhonha – MG – 2009

Estrato	Código do setor	N domicílios	Amostra de domicílios	k
1	313580305000008	258	44	6
	313580305000011	252	43	6
	313580305000014	208	41	5
	313580305000015	336	60	6
	313580305000016	7	2	3
	313580305000017	5	1	5
2	313580305000010	306	70	4
	313580305000005	284	64	4
	313580305000009	234	57	4
3	313580305000004	252	36	7
	313580305000002	232	35	7
	313580305000003	246	35	7
	313580305000007	228	30	7
4	313580305000013	179	24	7
	313580305000001	250	29	8
	313580305000012	259	34	8
	313580305000006	290	34	9

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Nota: K - Sistema a ser utilizado na amostragem sistemática.

Número de domicílios por setor e sistema a ser seguido para sorteio dos domicílios –
Jacinto – MG – 2009

Estrato	Código do setor	N domicílios	Amostra de domicílios	k
1	313470705000005	315	55	6
	313470705000003	230	36	6
2	313470705000001	198	38	5
	313470705000002	256	49	5
3	313470705000004	286	42	7
	313470705000007	214	34	6
4	313470705000006	260	67	4

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Nota: K - Sistema a ser utilizado na amostragem sistemática.

Estimativa do número de crianças/adolescentes por setor censitário – Almenara – MG – 2009

Estrato	Código do setor	Amostra de domicílios	População Urbana	População Urbana 7-17 anos	Amostra de adolescentes
1	310170605000006	49	1055	212	10
	310170605000003	65	1400	378	18
	310170605000002	46	992	203	9
	310170605000004	51	1094	237	11
	310170605000023	65	1384	368	17
2	310170605000008	33	1234	281	7
	310170605000022	26	978	280	7
	310170605000018	37	1410	329	9
	310170605000009	17	660	219	6
	310170605000005	34	1297	314	8
	310170605000001	26	990	193	5
3	310170605000021	19	1056	272	5
	310170605000010	22	1193	281	5
	310170605000016	21	1154	279	5
	310170605000020	24	1307	365	7
	310170605000019	33	1828	509	9
	310170605000013	14	777	209	4
4	310170605000011	13	753	198	3
	310170605000007	15	878	189	3
	310170605000012	15	871	229	4
	310170605000017	24	1370	432	7
	310170605000015	24	1401	329	6
	310170605000014	25	1465	354	6

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Estimativa do número de crianças/adolescentes por setor censitário – Jequitinhonha –
MG – 2009

Estrato	Código do setor	Amostra de domicílios	População Urbana	População Urbana 7-17 anos	Amostra de adolescentes
1	313580305000008	44	995	214	9
	313580305000011	43	987	223	10
	313580305000014	41	932	290	13
	313580305000015	60	1355	361	16
	313580305000016	2	51	17	1
	313580305000017	1	22	11	0
2	313580305000010	70	1235	363	21
	313580305000005	64	1117	265	15
	313580305000009	57	1000	243	14
3	313580305000004	36	906	174	7
	313580305000002	35	883	200	8
	313580305000003	35	875	178	7
	313580305000007	30	769	150	6
4	313580305000013	24	739	179	6
	313580305000001	29	898	195	6
	313580305000012	34	1028	264	9
	313580305000006	34	1022	197	6

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Estimativa do número de crianças/adolescentes por setor censitário – Jacinto – MG – 2009

Estrato	Código do setor	Amostra de domicílios	População Urbana	População Urbana 7-17 anos	Amostra de adolescentes
1	313470705000005	55	1247	326	24
	313470705000003	36	820	217	
2	313470705000001	38	689	139	20
	313470705000002	49	909	218	
3	313470705000004	42	1086	298	21
	313470705000007	34	858	219	
4	313470705000006	67	1096	340	21

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Número de domicílios, sistema a ser seguido para sorteio dos domicílios e estimativa do número de crianças/adolescentes participantes, por municípios – Felisburgo, Santa Maria do Salto, Santo Antônio do Jacinto e Monte Formoso – 2009

MUNICÍPIO	População	N de Domicílios	Amostra de Domicílios	Amostra de adolescentes	K
Felisburgo	4546	1114	158	42	7
Santa Maria do Salto	3693	905	50	14	18
Santo Antônio do Jacinto	5687	1354	138	38	10
Monte Formoso ^a	1379	314	92	27	3

^avalor estimado

Fonte: IBGE, 2003, adaptado pela pesquisadora.

Nota: K - Sistema a ser utilizado na amostragem sistemática.

APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E
SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(CRIANÇAS DE 07 A 12 ANOS)

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

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação das ações de controle da hanseníase no município.

Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A participação será voluntária e seu filho(a) pode deixar a pesquisa a qualquer momento e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios da sua participação na pesquisa, e além disso o seu responsável também assinará este Termo autorizando-o a participar.

ASSINATURA

No caso de crianças com idade entre 7 e 12 anos, o único Termo de Consentimento deverá ser assinado pelos pais ou responsáveis e também pela criança após ter sido informada sobre a pesquisa.

Se você concordar que o seu filho(a) participe do estudo assine o seu nome abaixo.

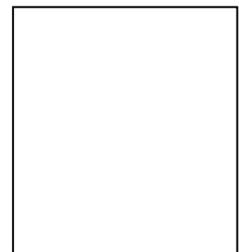
NOME DO PARTICIPANTE : _____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE: _____

NOME DO RESPONSÁVEL : _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____

DATA: ____/____/____.



Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592



Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(CRIANÇA DE 13 A 17 ANOS)

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

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação das ações de controle da hanseníase no município.

Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A sua participação não será obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

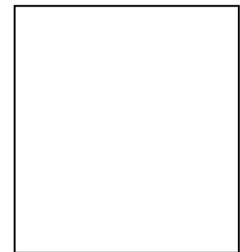
Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do COEP/UFMG podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação a qualquer momento.

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

NOME DO PARTICIPANTE: _____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE: _____

NOME DO RESPONSÁVEL: _____



Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
 (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592



Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (CRIANÇA DE 13 A 17 ANOS/RESPONSÁVEL)

O (a) _____ está sendo convidado a participar da pesquisa “*Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença*” por morar na Microrregião de Almenara - MG.

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação da ações de controle da hanseníase no município.

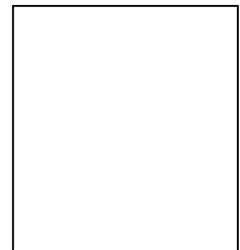
Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A sua participação não será obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios e que autoriza a participação de _____ na pesquisa.

NOME DO PARTICIPANTE: _____
 NOME DO RESPONSÁVEL: _____
 ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____



Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592



Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação das ações de controle da hanseníase no município.

Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

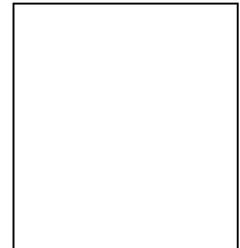
Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A sua participação não será obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

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

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____



 Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS DA POPULAÇÃO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPTO. DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E
SAÚDE PÚBLICA**

PROJETO DE PESQUISA:

**TRANSMISSÃO E CONTROLE DA HANSENÍASE NA MICRORREGIÃO
DE ALMENARA - MINAS GERAIS: RELAÇÕES ENTRE A
ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE E O CONHECIMENTO DA
POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA**

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO

QUESTIONÁRIO N° _____

MUNICÍPIO: _____

SETOR CENSITÁRIO _____

PSF _____

RESPONSÁVEL PELA ENTREVISTA: _____

RESPONSÁVEL PELA COLETA DE SANGUE: _____

DATA: ____/____/____

BLOCO A – IDENTIFICAÇÃO E CONDIÇÕES DE MORADIA

Nome: _____

Naturalidade: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

Idade: _____ DN: ____/____/____

Endereço: _____ Nº. _____

Bairro: _____

1) O Sr(a) já residiu em outro município?

a) () Sim	b) () Não ⇒ Avance para a questão 4
------------	--------------------------------------

2) Qual município _____

3) Qual o período? _____

4) Quantas pessoas moram nesta casa com o(a) Sr(a)? Quem são estas pessoas e qual a idade delas?

Nome	Ordem 7 a 17a	Ordem > 18a	Sexo	Idade	Parentesco

5) Qual é o seu estado civil?

a) () Solteiro	d) () Viúvo
b) () Casado	e) () Separado / Divorciado
c) () União estável / amasiado / amigado	f) () Outro: _____

6) O(a) Sr(a) estudou até que série? _____

a) () Sem instrução e menos de um ano	e) () Ensino Médio Completo
b) () Ensino Fundamental Incompleto	f) () Superior Incompleto
c) () Ensino Fundamental Completo	g) () Superior Completo
d) () Ensino Médio Incompleto	

7) Qual a renda de toda a família?

a) () Até ½ salário mínimo	d) () Mais de 2 a 3 salários
b) () Mais de ½ a 1 salário	e) () Mais de 3 a 5 salários
c) () Mais de 1 a 2 salários	f) () Mais de 5 salários

BLOCO B – CONTATO COM A HANSENÍASE

8) O(a) Sr(a) já teve ou tem hanseníase?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não
---------------------------------	---------------------------------

9) O(a) Sr(a) conhece alguém que já tratou ou está tratando esta doença?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não → Avance para a questão 13
---------------------------------	---

10) De onde o(a) Sr(a) conhece a pessoa que está ou esteve em tratamento para hanseníase?

a) <input type="checkbox"/> Ambiente Familiar	e) <input type="checkbox"/> Lazer
b) <input type="checkbox"/> Igreja	f) <input type="checkbox"/> Serviço
c) <input type="checkbox"/> Vizinhança	g) <input type="checkbox"/> Outro _____
d) <input type="checkbox"/> Escola/Faculdade	

11) A sua família já teve ou tem algum caso de hanseníase?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não
---------------------------------	---------------------------------

12) Esta pessoa mora ou morou com o(a) Sr(a)?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não
---------------------------------	---------------------------------

BLOCO C - IMUNOPROFILAXIA

13) Há presença de cicatriz vacinal de BCG-ID?

a) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 01 cicatriz <input type="checkbox"/> 02 cicatrizes	b) <input type="checkbox"/> Não
---	---------------------------------

APÊNDICE D – PROTOCOLO PARA COLETA DE SANGUE DA POPULAÇÃO DA MICRORREGIÃO DE ALMENARA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPTO. DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	REVISÃO 0 00	PÁGINA A	CÓDIGO POP-PREV-001
TÍTULO COLETA DE SANGUE POR MEIO DE PUNÇÃO DIGITAL PARA A INVESTIGAÇÃO DE SOROPREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>MYCOBACTERIUM LEPRAE</i> .			

SUMÁRIO

1. Objetivo
2. Campo de aplicação
3. Siglas
4. Responsabilidades
5. Condições gerais
6. Condições específicas

1. OBJETIVO

Coletar sangue por meio de punção digital dos sujeitos aleatorizados para a investigação da prevalência de soropositividade anti-NDO-HSA, LID-1 e NDO-LID na população da microrregião de Almenara - Minas Gerais.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Aplica-se ao pesquisador responsável pela coleta de sangue dos indivíduos entrevistados.

3. RESPONSABILIDADES

São os responsáveis técnicos para coleta de sangue:
Enfermeiros pesquisadores;
Acadêmicos de enfermagem capacitados.

4. CONDIÇÕES GERAIS

Material Necessário

1. Cuba rim para apoiar o material;
2. Cartão de coleta em papel de filtro *Watman 3*;
3. Etiqueta codificada para identificação do cartão;
4. Álcool em gel a 70%;
5. Álcool a 70%;
6. Algodão hidrófilo;
7. Luvas de procedimento;
8. Lanceta para punção manual;
9. Caixa de isopor com suporte para o encaixe e transporte dos cartões até o local de secagem
10. Recipiente para descarte do material contaminado.

Nota: o descarte de todo material deve obedecer a Resolução RDC/ Anvisa nº 306, de 07 de dezembro de 2004, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. (<http://www.anvisa.gov.br/legis/index.htm>)

5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

Técnica de Coleta:

A punção digital deverá ser realizada em um dos dedos indicador ou médio da mão não dominante do sujeito investigado.

Para realização da coleta, seguir os passos descritos abaixo:

- a) Acomodar o sujeito;
- b) Explicar o procedimento que será realizado. No caso de criança explicar também para a pessoa responsável;
- c) Dispor todo o material necessário a coleta (01 par de luvas, 01 bolinha de algodão, 02 lancetas, 01 cartão de papel-filtro com etiqueta codificada) em uma cuba rim e colocar o descartex próximo do local a ser realizada a punção.
- d) Lavar as mãos ou usar álcool a 70% em gel;
- e) Calçar as luvas de procedimento;
- f) Puncionar preferencialmente a ponta do dedo indicador ou médio esquerdo (caso o entrevistado seja canhoto puncionar dedo direito);
- g) Descartar a lanceta no descartex
- h) Realizar compressão com o dedo indicador e polegar no local escolhido;
- i) Picar a região central da polpa digital com a lanceta e em seguida descartá-la imediatamente no recipiente próprio para o descarte de material perfuro-cortante;
- j) Fazer uma leve pressão com os dedos indicador e polegar envolvendo o local puncionado, seguida por uma descompressão. Esta manobra visa aumentar a circulação sanguínea e obter uma boa gota;
- k) Fazer com que a gota caia espontaneamente nas três bolinhas do papel de filtro, em quantidade suficiente para que cada uma das bolinhas fique encharcada de sangue até que possa ser visualizada no lado oposto do papel;
- l) Verificar se o sangue preencheu todo o círculo e se está visível no verso do papel-filtro;
- m) Limpar o dedo puncionado com algodão e solicitar que realize leve pressão por um minuto, para estancar o sangue;
- n) Colocar o cartão no suporte dentro da caixa de isopor.

Obs.: 1) caso não sejam obtidas gotas suficientes após todas as manobras recomendadas, pegar outra lanceta e puncionar outro dedo da mesma mão. 2) Não encostar a gota de sangue no papel, pois facilita a coagulação impedindo a formação de uma nova gota. 3) Após o último dia de coleta desprezar o recipiente para descarte de pérfurocortante em uma instituição de saúde).

APÊNDICE E – PROTOCOLO DE PROCEDIMENTO - ELISA**Elaborado por:** Angélica C. O. Coelho Fabri e Sérgio Araújo**Data:** 23/02/2014**1. TÍTULO**

Procedimento de análise da reatividade de anticorpo ANTI-NDO-HSA (0.5mg/mL - 9 May 2012 LB 516-52), LID-1 (0.5mg/mL - #110509 9EU/mg pH8) e NDO-LID (0.5mg/mL - 9 May 2012 LB 516-052).

2. PROPÓSITO

Analisar a reatividade de anticorpos da classe IgM anti-PGL-1, utilizando seu análogo sintético NDO conjugado a HSA, da classe IgG anti-LID-1 e das classes IgG e IgM anti-NDO-LID.

3. PRECAUÇÕES

Equipamento de Proteção Individual (EPI) deve ser utilizado durante todo o processo; Observe as instruções de uso e precauções no rótulo e manuais dos reagentes e equipamentos utilizados.

4. CONDIÇÕES DO AMBIENTE / EXIGÊNCIAS

O preparo das soluções e os procedimentos devem ser realizados em laboratório e toda vidraria utilizada deve estar devidamente limpa.

5. MATERIAIS**Item**

PBS

Solução de Lavagem (PBS-T)

Solução bloqueadora (PBS1% BSA)

Soro padrão

Soro controle positivo

Soro controle negativo

Conjugado

Substrato (OPD = O-phenylenediamine)

Stop solution (ácido sulfúrico)

Equipamento

Placas de ELISA

Pipetas

Ponteiras

Leitora de ELISA

6. SOLUÇÕES UTILIZADAS**- PBS 0,05% Tween 20**

Tween -20

1ml

PBS

2 l

Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase

- PBS 1% BSA (Bovine Serum Albumin)

PBS	1000 ml
BSA	10 g

Fazer alíquotas de 50mL e congelar

- Tampão Carbonato

Na ₂ CO ₃	1,59g
NaHCO ₃	2,39g
H ₂ O destilada	q.s.p. 1000ml

Ajustar pH 9,6

- Tampão Citrato de Fosfato

Ácido cítrico monohidratado	10,3g
Fosfato de sódio (Na ₂ HPO ₄)	8,16g
H ₂ O Milli Q	900 ml

Ajustar pH para 5,0 com ácido ou base

Acrescentar Péroxido de hidrogênio a 30%	1 ml
--	------

H₂O Milli Q q.s.p. 1000ml

- OPD

Tampão citrato de fosfato	12 ml
Pastilhas de OPD	01 unidade
H ₂ O ₂	3,6µl

- Ácido Sulfúrico 2,5 N

H ₂ SO ₄ (P.A.)	70 ml
H ₂ O	930 ml

7. PROCEDIMENTO

7.1 Preparo do antígeno:

- Ressuspender o vial contendo NDO-HSA , LID-1 ou LID-NDO (0.5mg) com 0.5ml de água ultra pura para se obter a concentração final de 1µg/µl.
- Fazer alíquotas de 50µl.
- Armazenar a -20°C.

7.2 Sensibilização:

- Concentração dos antígenos por poço:
 - NDO-HSA: 0,2µg/ml;
 - LID-1: 1µg/ml;
 - LID-NDO: 0,2µg/ml;
- Para cada placa deve-se diluir 1µl do antígeno NDO-HSA, 5µl do antígeno LID-1 e 1µl do antígeno LID-NDO em 5ml de tampão de sensibilização (carbonato de sódio Na₂CO₃ + bicarbonato de sódio NaHCO₃);
- Transferir 50µl do antígeno diluído para toda a placa;
- Cobrir a placa com fita adesiva;
- Incubar overnight a 4°C.

7.3 Bloqueio

- Descartar toda a solução da placa (por inversão) e bater;

Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase

- Adicionar 300µl da solução de bloqueio (PBS 1X + BSA 1%) em toda placa;
- Incubar por 1 hora a 37°C;

7.4 Eluição e diluição das amostras em papel filtro

- Primeiro dia:
 - Picotar 2 *punches* (3mm cada) de papel filtro contendo a amostra de sangue total e colocar na placa “mãe”;
 - Adicionar 50 µl de PBS 1X + 0.05% Tween 20 e agitar até que todos os *punches* estejam embebidos na solução;
 - Incubar em overnight a 4°C.
- Segundo dia:
 - Adicionar 200 µl de PBS 1X + BSA 1% em cada poço da placa “mãe” que contem as amostras em papel filtro. A diluição final será de 1:100;
 - Incubar agitando moderadamente (com aparelho de agitação) por 1 hora a temperatura ambiente.

Obs: 2 *punches* de 3mm cada de papel filtro apresentam aproximadamente 5 µl de sangue total, que corresponde a 2,5 µl de soro.

7.5 Diluição do Soro

- Adicionar 16,66 µl de soro teste em 5ml de PBS 1X + BSA 1%, que corresponde a uma diluição de 1:300.

7.6 Adição das amostras

- Descartar toda a solução da placa com a solução de bloqueio (por inversão) e bater.
- Adicionar 50µl de sangue total em papel filtro 1:100 ou soro 1:300, conforme diagrama de teste no item 8.
- Cobrir a placa e incubar por 1h a 37°C.

Obs: Ter sempre em cada placa soros controle positivo e negativo diluídos 1:300 em PBS 1X + BSA 1%. Distribuir conforme diagrama de teste.

7.7 Anticorpo secundário

- Lavar a placa 4X com 300µl de solução de lavagem, deixando a solução da última lavagem na placa por 5min;
- Diluir 2µl do anticorpo secundário IgM em 20ml de PBS1% BSA (concentração final: 1:10.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo NDO-HSA;
- Diluir 1µl do anticorpo secundário IgG em 20ml de PBS1% BSA (concentração final: 1:20.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo LID-1;
- Diluir 2µl dos anticorpos secundários IgG e 1 µl de IgM em 20ml de PBS1% BSA (concentração final: 1:10.000 e 1:20.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo NDO-LID;
- Cobrir a placa e incubar por 1h a 37°C.

7.8 Adição de OPD

- Lavar a placa 4X com 300µl de solução de lavagem, deixando a solução da última lavagem na placa por 5min;
- Transferir 50µl do OPD para toda a placa

Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase

- Incubar por 5 min a temperatura ambiente (no escuro).

7.9 Leitura das placas

- Adicionar 50µl de H₂SO₄ 2,5N;
- Ler a placa em espectrofotômetro a 492nm;

8. DIAGRAMA DE TESTE

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Antígeno	A											
Antígeno	B											
Antígeno	C											
Antígeno	D											
Antígeno	E											
Antígeno	F											
Antígeno	G							Ct+	Ct-	Ct-	Ct-	Br
Antígeno	H							Ct+	Ct-	Ct-	Ct-	Br

Ct+ = Amostra de casos novos de hanseníase sabidamente positivo

Ct- = Amostra de indivíduo com sorologia negativa

Br = Branco

Antígenos: NDO-HSA; LID-1 ou; NDO-LID

9. CÁLCULOS

O título de anticorpo deverá ser expresso em índice ELISA (EI) de acordo com a fórmula $EI = OD \text{ (amostra)} / OD \text{ (cut-off)}$. O valor do cut-off deverá ser determinado pela média da OD dos três controles negativos mais três vezes o desvio padrão. O valor do EI igual ou superior a 1.1 será considerado positivo (LOBATO et al., 2006).



Anexos

ANEXO A – CÓPIA DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 158/09

Interessado(a): Prof. Francisco Carlos Félix Lana
Depto. Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de agosto de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Transmissão e controle da hanseníase no município de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DA DIRETORIA DA GERENCIA REGIONAL DE SAÚDE/PEDRA AZUL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPTO ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
CEP.: 30.130-100 - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil
Tel.: 3248-9860 FAX.: 3248-9859 E-mail: demi@enf.ufmg.br

Belo Horizonte, 22 de outubro de 2009

Prezado Diretor,

Venho por meio deste, solicitar sua autorização e apoio para a realização da pesquisa “Transmissão e controle da hanseníase em municípios da microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença”, coordenada pelo Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana.

Este estudo faz parte de um projeto maior do Ministério da Saúde, aprovado pelo DECIT 2008, o qual estabelece áreas endêmicas (clusters) da hanseníase no Brasil, que objetiva permitir a realização de ações focalizadas nas regiões, racionalizando e maximizando a utilização de recursos na pesquisa e no desenvolvimento de intervenções em serviços. Dentre estas áreas podemos citar o cluster 4, composto por 138 municípios sendo 21 municípios no estado da Bahia, 44 municípios no Espírito Santo e 73 municípios em Minas Gerais. Na GRS Pedra Azul, oito municípios foram considerados prioritários para a realização de intervenções subsidiadas para o controle da endemia, são eles: Almenara, Felisburgo, Jacinto, Jequitinhonha, Monte Formoso, Ponto dos Volantes, Santa Maria do Salto e Santo Antonio do Jacinto.

Trata-se de um projeto que procura dar continuidade às investigações das pesquisas “Distribuição espacial da hanseníase na microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a situação epidemiológica e as condições sócio-econômicas” e “Tecnologia do processo de trabalho em hanseníase: análise das ações de controle na microrregião de Almenara, Minas Gerais” realizadas nessa microrregião nos anos de 2007 e 2008.

Esta pesquisa será realizada através da aplicação de questionários semi-estruturados a uma amostra da população, estratificada por setores censitários. Também será realizado um inquérito sorológico nos contatos domiciliares de casos de hanseníase e em uma amostra da população geral dos municípios.

Em face do exposto, necessito da autorização de V. Sa para a realização do estudo proposto que deverá ser apresentada ao Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da UFMG, atendendo à Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Desde já, firmo o compromisso do uso restrito dos dados e informações para a pesquisa e divulgação dos seus resultados através de trabalhos científicos colocando-os à disposição dessa GRS e que o trabalho da pesquisa não trará qualquer ônus financeiro para os municípios.

Certo de contar com a atenção de V.Sa., coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos,

Atenciosamente,



Prof. Francisco Carlos Félix Lana
Coordenador

Ilmo. Senhor
Dr. Gregory Ângelo Ladeia Fortunato
Diretor da GRS Pedra Azul
Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais

c/cópia
Maria da Glória Botelho
Coordenadora Regional da Área Técnica de Hanseníase
GRS Pedra Azul

Arquit
29/10/09
Gregory

Dr. Gregory Ângelo Ladeia Fortunato
Diretor DADS / PEDRA AZUL
MASP 000.554-9



ANEXO C – CÓPIA DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFU



Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531/4173; e-mail: cen@propo.ufu.br; www.comissoes.propo.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 499/08 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO
 REGISTRO CEPIUFU 138/08

Projeto Pesquisa: "Caracterização imunológica e molecular de pacientes com hanseníase e seus comunicantes para identificação do grupo de risco".

Pesquisador Responsável: Isabela Maria Bernardes Goulart

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEPIUFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega dos relatórios parciais: Dezembro de 2008.

Dezembro de 2009.

Dezembro de 2010.

Dezembro de 2011.

Data para entrega do relatório final: março de 2012.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEPIUFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 10 de outubro de 2008.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

* O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

* O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprova (Res. CNS Item III.3.2), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requerem ação imediata.

* O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4), é papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.