

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

Ana Paula Mendes Carvalho

**TESTES SOROLÓGICOS ESPECÍFICOS PARA *MYCOBACTERIUM LEPRAE*:
IMPLICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE
HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES**

Belo Horizonte
2017

Ana Paula Mendes Carvalho

**TESTES SOROLÓGICOS ESPECÍFICOS PARA *MYCOBACTERIUM LEPRAE*:
IMPLICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE
HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES**

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

Área de concentração: Saúde e Enfermagem

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana.

Belo Horizonte

2017

C331t Carvalho, Ana Paula Mendes.
Testes sorológicos específicos para Mycobacterium leprae
[manuscrito]: implicações para a vigilância epidemiológica de casos de
hanseníase e contatos domiciliares / Ana Paula Mendes Carvalho. - - Belo
Horizonte: 2017.
161f.: il.
Orientador: Francisco Carlos Félix Lana.
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem.

1. Hanseníase. 2. Mycobacterium leprae. 3. Testes Sorológicos. 4.
Vigilância Epidemiológica. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Lana, Francisco
Carlos Félix. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem. III. Título.

NLM: WC 335

ATA DE NÚMERO 93 (NOVENTA E TRÊS) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA ANA PAULA MENDES CARVALHO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 30 (trinta) dias do mês de junho de dois mil e dezessete, às 14:00 horas, realizou-se no Anfiteatro da Pós-Graduação - 432 da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da tese "TESTES SOROLÓGICOS ESPECÍFICOS PARA MYCOBACTERIUM LEPRAE: IMPLICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE HANSENÍASE E CONTATOS DOMICILIARES", da aluna **Ana Paula Mendes Carvalho**, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Francisco Carlos Félix Lana (orientador), Rodrigo Corrêa de Oliveira, Josafá Gonçalves Barreto, Eliane Ignotti e Alberto Novaes Ramos Júnior, sob a presidência do primeiro. O professor Alberto Novaes Ramos Júnior participou da sessão por meio de videoconferência/skype. 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, 30 de junho de 2017.

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

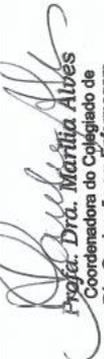
Prof. Dr. Rodrigo Corrêa de Oliveira
(FIOCRUZ)

Prof. Dr. Josafá Gonçalves Barreto
(UFPA)

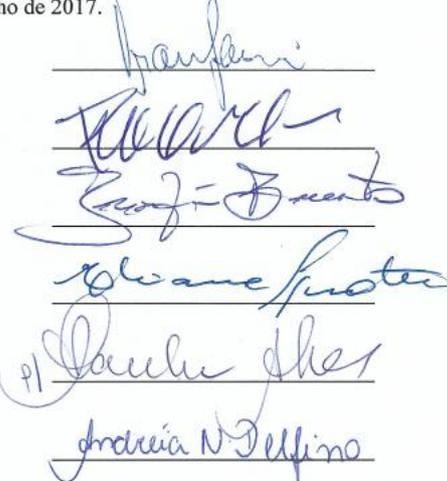
Prof. Dr. Eliane Ignotti
(UNEMAT)

Prof. Dr. Alberto Novaes Ramos Júnior
(UFC)

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação


Prof. Dra. Marília Alves
Coordenadora do Colegiado de
Pós-Graduação em Enfermagem
Escola de Enfermagem/UFMG

HOMOLOGADO em reunião do CFG
Em 03/07/2017



Aos pacientes com hanseníase e suas famílias que nos receberam em seus lares. A contribuição de vocês extrapola os objetivos deste estudo. Agradeço pela sabedoria compartilhada!

A resiliência, presença constante, me marcou profundamente...

AGRADECIMENTOS

Ao universo, por todos os encontros proporcionados nesta trajetória. Cada um, à sua maneira, teve alguma contribuição.

Ao Chico, pela oportunidade dos mais variados aprendizados nestes dez anos de convivência e por ter me proporcionado o primeiro contato com a hanseníase, que até hoje tanto me encanta.

Aos colegas do NEPHANS, pelos momentos de trocas de experiências e colaborações para o desenvolvimento do estudo, principalmente, durante a coleta de dados, que foi um desafio em múltiplos aspectos.

À Isabela, por estar sempre disposta a colaborar.

Aos funcionários da Escola de Enfermagem, pela atenção e disponibilidade em ajudar.

À Lucilene por acolher tantas demandas com paciência e carinho.

À Equipe do Centro de Pesquisas René Rachou - CPqRR, principalmente, do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular, pela colaboração e parceria.

À Mery, pelas contribuições e apoio para as análises estatísticas.

Aos profissionais dos municípios da microrregião de Almenara, pela receptividade e apoio essencial para a realização do estudo.

À FAPEMIG e ao Ministério da Saúde pelo auxílio financeiro que viabilizou a realização do estudo e à CAPES pela bolsa de pesquisa.

À minha família, que, por tamanha singularidade, é para mim fonte constante de aprendizado e crescimento.

Aos amigos por tornarem a vida mais leve e colorida.

À Tati, por tantos anos de companheirismo. Sua amizade é um dos presentes que a vida me deu.

Aos que a trajetória acadêmica me proporcionou o encontro. Em especial à Angélica, pelo apoio nas bancadas do laboratório e nas discussões científicas. Sua determinação é um exemplo para mim; à Cristal, à Ísis e à Nayara pelos cafés e pores do sol compartilhados com muitas trocas.

Às Anas e a todas as mulheres, que passaram a fazer parte da minha vida em um momento de grandes mudanças, por me proporcionarem novas reflexões cotidianas.

Ao José Márcio, que devolvendo a estabilidade aos joelhos, me permitiu continuar a caminhada em segurança.

À Viviane, que pela arte da escuta, me conduz ao auto conhecimento. Essa descoberta também se reflete na minha trajetória acadêmica.

*O ato criador, seja na ciência ou na arte, surge sempre de uma dor.
Não é preciso que seja uma dor doída...
Por vezes a dor aparece como aquela coceira que tem o nome de curiosidade.*

Rubem Alves

RESUMO

O desenvolvimento de ferramentas eficazes como testes rápidos para detecção precoce da infecção pelo *Mycobacterium leprae*, previsão da progressão da hanseníase e identificação da doença nos estágios iniciais tem sido considerado prioridade de pesquisa e pode contribuir para o diagnóstico precoce e tratamento oportuno. O objetivo do estudo foi analisar a resposta a testes sorológicos específicos para o *Mycobacterium leprae* - Disacarídeo Natural Ligado a Albumina de Soro Humano por meio de um Octyl (NDOHSA), Leprosy Infectious Disease Research Institute Diagnostic-1 (LID-1) e Disacarídeo Natural Octyl - *Leprosy Infectious Disease Research Institute Diagnostic-1* (NDOLID) - em seguimento longitudinal de casos de hanseníase e contatos domiciliares e as suas implicações para a vigilância epidemiológica. A população estudada consistiu em casos de hanseníase diagnosticados entre 2010 e 2015 e contatos domiciliares. Foi utilizado um ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* - ELISA) para analisar a reatividade de anticorpos contra NDOHSA, LID-1 e NDOLID. As amostras e controles foram testados em duplicata e o título de anticorpo foi expresso como índice ELISA. A coleta de dados foi feita por visitas domiciliares em dois momentos (2014 e 2015) com aplicação de questionário, coleta de amostras biológicas e avaliação dermatológica de todos os contatos domiciliares. Os casos em tratamento, apresentaram maiores valores de índice ELISA e proporções de soropositividade para os três antígenos. Observou-se também maior redução dos valores de índice ELISA a medida que aumenta o tempo decorrido desde o início do tratamento. A soropositividade aos três antígenos, também foi maior no grupo de casos multibacilares em relação aos paucibacilares. As características clínicas que apresentaram associação significativa com os deltas anti NDOHSA e LID-1 foram classificação operacional, forma clínica de Madri e baciloscopia. Para o delta anti NDOLID não foram observadas associações significativas com nenhuma das características clínicas avaliadas. A soropositividade no grupo de contatos domiciliares foi inferior a do grupo de casos. A soropositividade anti NDOHSA e NDOLID foi maior entre contatos de casos paucibacilares e a soropositividade anti LID-1 apresentou valores muito semelhantes entre contatos de casos paucibacilares e multibacilares. Observou-se associação significativa entre idade e escolaridade e soropositividade anti LID-1 e entre sexo e soropositividade anti NDOHSA e NDOLID. Das características clínicas do caso índice avaliadas, apenas forma clínica e número de lesões cutâneas apresentaram associação significativa com a soropositividade anti NDOLID dos contatos domiciliares. O percentual de reatividade anti NDOLID não refletiu a reatividade anti NDOHSA e LID-1 de forma isolada como esperado. No entanto, foi observada correlação positiva entre os três testes sorológicos. As características de exposição intradomiciliar e as características clínicas dos casos índice de hanseníase tiveram menor influência na soropositividade dos contatos domiciliares do que o esperado. Estes resultados sugerem influência da exposição a casos não diagnosticados fora do ambiente domiciliar principalmente em regiões endêmicas e ressaltam a importância da vigilância de contatos sociais. A avaliação de mais de um antígeno e de seus resultados de forma combinada pode potencializar a determinação da classificação operacional e o acompanhamento do tratamento de casos de hanseníase e o monitoramento de contatos domiciliares, no entanto, pode se configurar como uma limitação para implementação dos testes sorológicos como ferramenta para vigilância epidemiológica na rotina dos serviços de saúde. Sugere-se que sejam desenvolvidos estudos em populações geograficamente distintas e em locais com diferentes características epidemiológicas para ampliar a compreensão da influência destes fatores no comportamento dos testes sorológicos.

Palavras-chave: Hanseníase, Vigilância epidemiológica, Testes sorológicos, *Mycobacterium leprae*.

ABSTRACT

The development of effective applications such as rapid tests for early detection of *Mycobacterium leprae* infection, prediction of leprosy progress and identification of the disease in the early stages has been considered a research priority and may contribute to prior diagnosis and timely treatment. The objective of the study was to analyze a response to specific serological tests for *Mycobacterium leprae* - Natural Disodium-Binding Linked to Human Serum Albumin by means of an Octyl (NDOHSA), Leprosy Diagnostic-1 Disease Research Institute (LID-1) and Natural Disaccharide Octyl - Research Institute for Infectious Diseases of Leprosy Diagnostic-1 (NDOLID) - in a longitudinal follow-up leprosy cases and household contacts and their implications for epidemiological surveillance. The studied population consisted of leprosy diagnosed between 2010 and 2015 and household contacts. The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) was used to analyse the reactivity of antibodies against NDOHSA, LID-1 and NDOLID. Samples and controls are tested in duplicate and antibody titer is expressed as an ELISA index. The data collection was performed by home visits in two moments (2014 and 2015) with application of questionnaire, collection of biological samples and evaluation of all household contacts. The cases under treatment presented higher indexes ELISA and proportions of seropositivity for the three antigens. There was also a greater reduction in ELISA index values as the time elapsed from the start of treatment increased. The seropositivity to the three antigens was also higher in the group of multibacillary cases than in the paucibacillary cases. The clinical characteristics that showed a significant association with the anti-NDOHSA and LID-1 deltas were operational classification, clinical form of Madrid and bacilloscopy. For the NDOLID delta, no significant associations were observed with those clinical characteristics evaluated. The seropositivity in the group of household contacts was lower than in group of leprosy cases. The anti NDOHSA and NDOLID seropositivity were higher between contacts of paucibacillary cases and the anti LID-1 seropositivity showed similar values between contacts of paucibacillary and multibacillary cases. Regarding factors that may influence seropositivity it was observed a significant association between age and schooling and anti LID-1 seropositivity and between sex and anti-NDOHSA and NDOLID seropositivity. Of the clinical characteristics of the index case evaluated, only clinical form of Madri and number of cutaneous lesions were significantly associated with an anti NDOLID seropositivity of the household contacts. The percentage of anti NDOLID reactivity did not reflect the anti NDOHSA and LID-1 reactivity alone as expected. However, a positive correlation was observed between the three serological tests. The characteristics of indoor exposure and the clinical characteristics of leprosy index cases had less influence on the seropositivity of household contacts than expected. These results suggest the influence of exposure to undiagnosed cases outside the home environment, mainly in endemic regions, and emphasize the importance of surveillance of social contacts. The evaluation of more than one antigen and its results in a combined manner may enhance the determination of the operational classification and the treatment follow-up of leprosy case and the monitoring of household contacts. However, it can be configured as a limitation for the implementation of the tests as a tool for epidemiological surveillance in routine health services. It is suggested that studies be developed in geographically distinct populations and in sites with different epidemiological characteristics to increase the understanding of the influence of these factors on the behavior of serological tests.

Keywords: Leprosy, Epidemiological Monitoring, Serologic Tests, *Mycobacterium leprae*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Mapa da microrregião de Almenara, Minas Gerais.....	36
Figura 2	Fluxograma da composição da população de estudo.....	40
Figura 3	Índice ELISA (IE) anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase em tratamento em 2014 e em 2015.....	67
Figura 4	Índice ELISA (IE) anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos com tratamento concluído em 2014 e em 2015.....	68
Figura 5	Variação do Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase que estavam em tratamento em 2014	69
Figura 6	Variação do Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase com tratamento concluído em 2014 e em 2015	70
Figura 7	Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, avaliados em 2014.....	88
Figura 8	Variação do Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase avaliados em 2014 e em 2015.....	93
Quadro 1	Descrição das variáveis dependentes.....	45
Quadro 2	Descrição das variáveis independentes para os casos de hanseníase.....	46
Quadro 3	Descrição das variáveis independentes para os contatos domiciliares casos de hanseníase.....	47

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição dos participantes do estudo por município de residência e coeficiente médio de detecção no período de 2010-2015, microrregião de Almenara.....	52
2	Distribuição dos participantes do estudo por sexo e escolaridade, microrregião de Almenara, 2010-2015.....	53
3	Distribuição dos participantes do estudo segundo características clínicas dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2015.....	55
4	Grau de parentesco e características de convivência dos contatos domiciliares com os casos índice de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2014.....	58
5	Características epidemiológicas dos municípios que compuseram o cenário de estudo, microrregião de Almenara, 2010-2015.....	60
6	Índice ELISA das amostras de casos de hanseníase testadas com diferentes lotes dos antígenos NDOHSA, LID-1 e NDOLID em experimentos realizados em diferentes dias.....	62
7	Índice ELISA das amostras de contatos domiciliares de casos de hanseníase testadas com diferentes lotes dos antígenos NDOHSA, LID-1 e NDOLID em experimentos realizados em diferentes dias.....	63
8	Análise da confiabilidade dos índices ELISA anti NDOHSA, LID1 e NDOLID categorizados entre casos de hanseníase.....	64
9	Análise da confiabilidade dos índices ELISA anti NDOHSA, LID1 e NDOLID categorizados entre contatos domiciliares.....	64
10	Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID segundo classificação operacional dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2014.....	71
11	Correlação entre os testes anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2014.....	72
12	Comparação das variáveis categóricas dos casos de hanseníase acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara.....	73
13	Comparação das variáveis contínuas dos casos de hanseníase acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara.....	74
14	Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, nos anos de 2014 e 2015, microrregião de Almenara.....	75
15	Variação do resultado do Índice ELISA entre os anos 2014 e 2015 dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	75
16	Variação do desfecho soropositividade a pelo menos um dos antígenos entre os anos 2014 e 2015 dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	76

17	Variação do desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente entre os anos 2014 e 2015 dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara..	77
18	Análises descritivas das diferenças nos valores do índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID do ano de 2014 para 2015.....	78
19	Características sociodemográficas dos casos de hanseníase associadas aos desfechos delta anti NDOHSA, delta anti LID1 e delta anti NDOLID.....	79
20	Correlação entre o delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, idade e condições de moradia, microrregião de Almenara.....	80
21	Características clínicas associadas aos desfechos delta anti NDOHSA, delta anti LID1 e delta anti NDOLID.....	81
22	Correlação entre o delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, o número de lesões na pele, o número de nervos acometidos e o tempo de tratamento em meses, microrregião de Almenara.....	83
23	Análise multivariada (regressão linear) avaliando os fatores associados aos desfechos delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.....	86
24	Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares segundo classificação operacional dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	89
25	Correlação entre os testes anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	90
26	Comparação das variáveis categóricas dos contatos domiciliares acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara.....	91
27	Comparação das variáveis contínuas dos contatos domiciliares acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara.....	92
28	Variação do resultado do Índice ELISA entre os anos 2014 e 2015 dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	94
29	Variação do desfecho soropositividade a pelo menos um dos antígenos entre os anos 2014 e 2015 dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	94
30	Variação do desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente entre os anos 2014 e 2015 dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara.....	95
31	Resultados do índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, nos anos de 2014 e 2015, microrregião de Almenara.....	95
32	Características sociodemográficas associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	97

33	Grau de parentesco e características de convivência dos contatos domiciliares com os casos índice de hanseníase associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	98
34	Características clínicas do caso índice (variáveis categóricas) associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	100
35	Características clínicas do caso índice (variáveis contínuas) associadas aos casos índice de hanseníase associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	101
36	Testes sorológicos dos casos índice associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	102
37	Características epidemiológicas associadas à soropositividade anti NDOHSA dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	104
38	Características epidemiológicas associadas à soropositividade anti LID-1 dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	105
39	Características epidemiológicas associadas à soropositividade anti NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	106
40	Modelo final de regressão logística binária utilizando o método de estimação GEE das características associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID para o grupo de contatos domiciliares, microrregião de Almenara.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BB	Borderline - Borderline
BCG	Bacilo Calmette – Guérin
BL	Borderline – Lepromatoso
BSA	<i>Bovine Serum Albumin</i> Albumina de Soro Bovino
BT	Borderline - Tuberculoide
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CPqRR	Centro de Pesquisas René Rachou
CREDESH	Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase
DBSA	Dissacarídeo-BSA
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
DO	Densidade Ótica
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GEE	<i>Generalized Estimation Equations</i>
HD	Hanseníase Dimorfa
HI	Hanseníase Indeterminada
HSA	Albumina de Soro Humano <i>Human Serum Albumin</i>
HT	Hanseníase Tuberculoide
HV	Hanseníase Virchowiana
IB	Índice Baciloscópico
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IDRI	<i>Infectious Disease Research Institute</i>
IE	Índice ELISA
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LID-1	<i>Leprosy IDRI diagnostic 1</i>
LL	Lepromatoso-Lepromatoso

MB	Multibacilar
ML Flow	Teste de Fluxo Lateral para o <i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
M-O-BSA	Monossacarídeo-Octil-BSA
NEPHANS	Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase
NOD	<i>Nucleotide-binding oligomerization</i>
NDOLID	<i>Natural disaccharide octyl - Leprosy IDRI diagnostic 1</i>
NDOBSA	Dissacarídeo Natural-Octil-BSA
NDOHSA	Dissacarídeo Natural-Octil-HSA
NTPBSA	Trissacarídeo Natural-Fenol-BSA
OPD	<i>O-phenylenediamine</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PB	Paucibacilar
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PGL-I	Glicolípido Fenólico-I
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
STATA	<i>Data Analysis and Statistical Software</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TT	Tuberculoide – Tuberculoide
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO.....	18
1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	Objetivos.....	23
1.1.1	Objetivo Geral.....	23
1.1.2	Objetivos Específicos.....	23
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1	Epidemiologia da hanseníase, ações de vigilância, eliminação e controle...	25
2.2	Reposta à infecção pelo <i>Mycobacterium leprae</i> : utilização de testes sorológicos em hanseníase.....	30
3	MÉTODO.....	36
3.1	Tipo de estudo.....	36
3.1.1	Cenário de estudo.....	36
3.1.2	População de estudo.....	37
3.2	Coleta de dados.....	41
3.2.1	Questionário.....	41
3.2.2	Exame dermatoneurológico.....	42
3.2.3	Coleta de sangue.....	42
3.3	Análise laboratorial.....	42
3.4	Tratamento e Análise dos dados.....	45
3.5	Aspectos éticos e financiamento.....	50
4	RESULTADOS	52
4.1	Caracterização dos grupos de estudo.....	58
4.2	Perfil epidemiológico da hanseníase no cenário de estudo.....	58
4.3	Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.....	61
4.3.1	Testes sorológicos dos casos de hanseníase.....	66

4.3.1.1	Análise longitudinal.....	72
4.3.1.2	Fatores associados aos resultados dos desfechos delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.....	77
4.3.1.3	Análise multivariada dos fatores associados aos resultados dos desfechos delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.....	84
4.3.2	Testes sorológicos dos contatos domiciliares de casos de hanseníase.....	87
4.3.2.1	Análise longitudinal.....	90
4.3.2.2	Análise transversal.....	96
4.3.2.2.1	Fatores associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID...	97
4.3.2.2.2	Análise múltipla das características associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.....	107
5	DISCUSSÃO	110
5.1	Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID em casos de hanseníase.....	110
5.2	Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID em contatos domiciliares de casos de hanseníase.....	116
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	125
	REFERÊNCIAS.....	128
	APÊNDICES.....	137
	ANEXOS.....	157

APRESENTAÇÃO



APRESENTAÇÃO

Este estudo busca dar continuidade a pesquisa intitulada “Soropositividade anti PGL-I em contatos domiciliares de casos de hanseníase na microrregião de Almenara”, que avaliou resultados do teste de Fluxo Lateral para o *Mycobacterium leprae* (ML Flow) e fatores associados entre contatos domiciliares dos casos notificados com hanseníase, no período de 2006 a 2010. Os resultados encontrados indicaram que a soropositividade dos contatos domiciliares está relacionada às características clínicas dos casos de hanseníase e que a avaliação sorológica pode ser utilizada para a identificação de indivíduos com maior risco de desenvolver hanseníase ou na fase inicial da doença (CARVALHO *et al.*, 2015).

Evidenciou-se a importância da realização de outros estudos sorológicos com contatos de casos de hanseníase para avaliar a evolução da infecção e a manifestação clínica da doença e sua relação com os testes sorológicos. Diante disso, com este estudo pretende-se realizar o acompanhamento de casos índice de hanseníase e seus contatos domiciliares para avaliar o comportamento de testes sorológicos específicos para o *Mycobacterium leprae*, o que pode contribuir para a utilização de novas ferramentas para a vigilância epidemiológica.

Este projeto se insere na linha de pesquisa Prevenção e Controle de Agravos a Saúde do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que compreende estudos sobre o controle e prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, doenças crônico-degenerativas, problemas nutricionais e de morbimortalidade, com ênfase em vigilância à saúde, organização dos serviços de saúde, educação ambiental e em saúde, experiência social da enfermidade e cidadania. O projeto está vinculado ao Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase (NEPHANS), cujas linhas de pesquisa são: Avaliação de desempenho dos serviços de saúde na atenção à hanseníase; Epidemiologia, determinantes sociais e distribuição espacial da hanseníase e da infecção pelo *Mycobacterium leprae*; Processo de exposição, infecção e adoecimento em hanseníase.

INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

O aparecimento da hanseníase e das diferentes manifestações clínicas depende da relação entre o agente etiológico e o hospedeiro, bem como da carga bacilar do caso índice, tempo de exposição (DOUGLAS *et al.*, 2004) e condições socioeconômicas do indivíduo exposto (DUPPRE *et al.*, 2008).

A hanseníase persiste como um relevante problema de saúde pública em diversos países, apesar dos avanços na redução das taxas de prevalência e detecção de casos novos (*World Health Organization* - WHO, 2016) e faz parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas (DNT), que estão associadas à pobreza e persistem principalmente em ambientes tropicais, onde tendem a coexistir (WHO, 2010)

O Brasil, em 2015, foi segundo colocado em número de casos absolutos no mundo, junto com Índia e Indonésia concentrou 81% dos casos novos de hanseníase no mundo todo e está entre os 22 países identificados com alta carga para hanseníase, incluindo alta transmissão (WHO, 2016).

Em avaliação feita pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a partir da taxa de detecção geral no período de 2011 a 2013, identificou-se 10 *clusters* com riscos mais baixos localizados em áreas historicamente consideradas endêmicas. Destaca-se que entre eles, dois englobam municípios do estado de Minas Gerais, nos quais o risco relativo varia de 1,5 a 2,8¹.

A avaliação dos casos em Minas Gerais, no período de 2006 a 2012, evidencia que a distribuição não ocorre de forma homogênea ao longo dos anos, sendo observada uma concentração de casos nas áreas de divisa do estado com Espírito Santo, sul da Bahia, Goiás e Distrito Federal e focos isolados no centro do estado (MINAS GERAIS, 2013).

As ações propostas para redução da carga da hanseníase no Brasil consistem em atividades de educação em saúde, investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos, tratamento até a cura, prevenção e tratamento de incapacidades, vigilância epidemiológica e exame de contatos, orientações e aplicação de vacina BCG - Bacilo Calmette-Guérin (BRASIL, 2016).

A investigação epidemiológica tem como objetivo a descoberta de novos casos e a vigilância de contatos tem por finalidade a identificação de casos novos entre os que tiveram convívio prolongado com o caso novo de hanseníase e de suas possíveis fontes de infecção no

¹ Disponível em http://www.who.int/lep/resources/Cluster_analysis/en/#. Acesso em 16/12/2015.

domicílio (familiar) ou fora dele (social), independentemente da classificação operacional do caso (BRASIL, 2016).

Outra estratégia de intervenção é a quimioprofilaxia com dose única de rifampicina administrada aos contatos de caso índice de hanseníase, que foi proposta como programa piloto em três estados brasileiros com o objetivo de promover a proteção dos contatos de casos de hanseníase e avaliar a efetividade e operacionalidade da profilaxia pós-exposição (BRASIL, 2015).

O diagnóstico da hanseníase é clínico (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2010a; LASTÓRIA; ABREU, 2014), realizado de acordo com a presença de lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos confirmada pela baciloscopia ou biopsia de pele (BRASIL, 2016). Exames laboratoriais como histopatologia, reação de Mitsuda, baciloscopia do esfregaço cutâneo e sorologia podem ser utilizados para auxiliar na correta classificação dos pacientes, quando disponíveis, principalmente nos centros de referência (CONTIN *et al.*, 2011). Nenhum teste laboratorial de forma isolada é considerado suficiente para diagnosticar a hanseníase (LASTÓRIA; ABREU, 2014).

O resultado clínico após a infecção pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) é determinado pelo equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e pela produção de anticorpos (BOBOSHA *et al.*, 2014).

Com o objetivo de desenvolver tais testes, as respostas de anticorpos para proteínas e lipídios do *M. leprae* têm sido amplamente estudadas, como o Glicolípido Fenólico-I (PGL-I), específico do *M. leprae*, que representa o mais investigado (CARDOSO *et al.*, 2013; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Ao longo dos anos, as respostas imunes contra antígenos protéicos do *M. leprae*, também foram extensivamente examinadas. Demonstrou-se, a partir da análise de um grande painel de soro de pacientes multibacilares (MB) de diferentes regiões afetadas pela hanseníase, que as proteínas ML0405 e ML2331 são antígenos diagnósticos relevantes. Estas proteínas apresentaram potencial para identificar a hanseníase em diferentes populações e a partir delas foi construída a proteína de fusão *Leprosy IDRI Diagnostic-1* (LID-1), que não apresentou reatividade cruzada com controles de áreas não endêmicas (DUTHIE *et al.*, 2007).

A observação de que alguns soros têm anticorpos contra um dos antígenos (PGL-I e LID-1), mas não contra o outro sugere que a combinação dos dois antígenos pode aumentar a taxa de detecção. Análises detalhadas demonstraram que, enquanto magnitudes diferentes de resposta para cada componente antigênico foram observadas, o conjugado destes antígenos,

Natural disaccharideoctyl - Leprosy IDRI diagnostic 1 (NDOLID), detectou anticorpos de forma reflexiva da média dos antígenos individuais (DUTHIE *et al.*, 2014).

A utilização dos testes sorológicos, para detectar anticorpos contra o *M. leprae*, tem sido indicada principalmente para facilitar o diagnóstico diferencial da hanseníase; auxiliar a classificação operacional, a definição do tratamento com poliquimioterapia mais adequado, a avaliação da eficácia do tratamento e a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações após poliquimioterapia. Além disso, entre contatos de casos de hanseníase e populações de risco em áreas hiperendêmicas, estes testes permitem avaliar a exposição e identificar indivíduos com maior risco de adoecer ou com infecção subclínica e assintomática. Desta forma, a utilização dos testes sorológicos pode contribuir para a redução da transmissão de *M. leprae* (FABRI *et al.*, 2016).

O aumento acentuado nos valores dos resultados dos testes sorológicos pode desencadear a realização de um exame completo com visitas regulares. Resultados baseados na detecção de anticorpos contra LID-1 foram utilizados para chamar atenção para indivíduos que posteriormente desenvolveram sintomas clínicos (DUTHIE *et al.*, 2014b). Além disso, aqueles que apresentam resultado anti PGL-I (nativo ou semissintético) positivo têm um risco significativamente maior de desenvolver a hanseníase do que os indivíduos soronegativos, principalmente entre contatos de casos multibacilares (ARAÚJO *et al.*, 2012; DOUGLAS *et al.*, 2004; GOULART *et al.*, 2008).

A utilização de testes sorológicos parece prudente em regiões hiperendêmicas em hanseníase, onde os atrasos na identificação e tratamento têm efeitos extremamente prejudiciais no desfecho clínico e no resultado dos programas de controle da hanseníase, como a neuropatia periférica que pode avançar e a transmissão que pode continuar e propagar novos casos (DUTHIE *et al.*, 2014a).

Evidencia-se, portanto, a importância da realização de estudo longitudinal, com acompanhamento de casos índice de hanseníase e contatos domiciliares de região endêmica para hanseníase para avaliar a utilização de testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, o que pode contribuir para a identificação de novas estratégias de vigilância epidemiológica.

Diante do contexto apresentado, a questão norteadora do estudo foi: Qual o comportamento de testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID entre casos de hanseníase e contatos domiciliares de região endêmica em hanseníase e quais fatores influenciam seus resultados?

A hipótese do estudo é de que a reatividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID é influenciada principalmente pela carga bacilar do caso de hanseníase e pela intensidade de exposição intradomiciliar ao bacilo e que a análise dos fatores associados aos resultados dos testes sorológicos possibilitará a avaliação do potencial para utilização como ferramenta para vigilância epidemiológica.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Analisar a resposta a testes sorológicos específicos para o *Mycobacterium leprae* (NDOHSA, LID-1 e NDOLID) em seguimento longitudinal de casos de hanseníase e contatos domiciliares e as suas implicações para a vigilância epidemiológica.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Analisar os resultados dos testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID entre casos de hanseníase e contatos domiciliares;
- b) Analisar os fatores que influenciam os resultados dos testes sorológicos como características sociodemográficas, situação vacinal com BCG, presença de sinais sugestivos de hanseníase, características clínicas dos casos de hanseníase, condições de moradia, características de convivência e perfil epidemiológico da hanseníase no município de residência;
- c) Identificar possibilidades e limitações para utilização dos testes sorológicos como estratégia para vigilância epidemiológica em hanseníase.

REVISÃO DE LITERATURA



2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia da hanseníase, ações de vigilância, eliminação e controle

A hanseníase é uma doença endêmica considerada problema de saúde pública, em diversos países, apesar dos avanços na redução das taxas de prevalência e de detecção de casos novos. Com a utilização de um índice composto para hanseníase com base em prevalência, detecção de novos casos, grau 2 de incapacidade física (porcentagem e taxa) e percentual de casos em crianças foram identificados 22 países com alta carga para hanseníase, incluindo alta transmissão, dentre eles o Brasil (WHO, 2016).

A OMS recomenda cinco estratégias para prevenção e controle para as doenças tropicais negligenciadas, dentre elas a hanseníase: medicação preventiva; intensificação da gestão de casos; controle de vetores; provimento de água limpa, saneamento e higiene; saúde pública animal. A mudança de paradigma de controle e eliminação para estratégia de resposta às necessidades de saúde de comunidades marginalizadas iniciou-se em 2003 (WHO, 2010).

A intensificação da gestão de casos envolve o cuidado com os indivíduos afetados e com os que correm risco de infecção e é considerada a principal estratégia para controle e prevenção das DTN para as quais não há disponibilidade de medicação preventiva. Os principais processos são: fazer o diagnóstico o mais cedo possível; oferecer tratamento para reduzir a infecção e a morbidade e administrar as complicações. Destaca-se que são necessários recursos para realização de pesquisas, que visem melhorar os métodos diagnósticos e oferecer medicamentos mais seguros em regimes mais curtos de tratamento e que para doenças como a hanseníase há a necessidade de reduzir a extensão de tempo entre a suspeita de infecção e o diagnóstico, de forma que o tratamento possa ser iniciado sem demora (WHO, 2010).

Ações integradas focadas em áreas endêmicas são necessárias para melhorar a detecção precoce de casos e tratamento imediato com o objetivo de reduzir a carga de doenças na população. Considerando que a hanseníase e suas complicações estão associadas às condições socioeconômicas, as intervenções também devem considerar as desigualdades sociais na região (ALENCAR *et al.*, 2012).

Destaca-se que o Brasil, em 2015, foi segundo colocado em número de casos absolutos no mundo, com 26.395 casos novos registrados e que junto com Índia e Indonésia concentrou 81% dos casos novos de hanseníase no mundo todo (WHO, 2016). A taxa de detecção de casos

novos de hanseníase no país em 2015 foi de 12,91 casos por 100.000 habitantes, valor considerado alto segundo os parâmetros do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016).

Em avaliação feita pela OMS, a partir da taxa de detecção geral no período 2011 a 2013, verificou-se que os 10 *clusters* mais endêmicos, com riscos relativos entre três e oito vezes o risco médio da hanseníase no Brasil, são encontrados em seis das 27 unidades da federação, sendo que os 621 municípios incluídos estão localizados principalmente nos estados de Mato Grosso, Pará, Maranhão, Tocantins, Goiás, Rondônia e Bahia. Esta mudança no padrão de distribuição da doença resulta da redução do número de municípios pertencentes aos grupos mais endêmicos. Outros 10 *clusters* identificados têm riscos mais baixos e estão localizados em áreas historicamente consideradas endêmicas. Destaca-se que entre eles, dois englobam municípios de Minas Gerais, nos quais o risco relativo varia de 1,5 a 2,8².

Em Minas Gerais, a distribuição da hanseníase não ocorre de forma homogênea. A situação epidemiológica é caracterizada por uma queda acentuada da prevalência, mais abrupta nos primeiros anos após a introdução da poliquimioterapia (MINAS GERAIS, 2013) e na taxa de detecção de casos novos, de forma mais lenta, sendo de 10,30 por 100.000 habitantes em 1986 de 5,44 por 100.000 habitantes em 2015³, e com grandes oscilações. Apesar destas reduções, a proporção de casos novos em menores de 15 anos, o percentual de grau 2 de incapacidade física no diagnóstico indicam a ocorrência de diagnóstico tardio e a existência e persistência de fontes de infecção na população geral (MINAS GERAIS, 2013).

Em um dos *clusters* identificados no Brasil a partir da análise dos casos notificados no período de 2007 a 2009 estão 14 municípios que fazem parte da microrregião de Almenara: Almenara, Bandeira, Felisburgo, Jacinto, Jequitinhonha, Joáima, Jordânia, Monte Formoso, Palmópolis, Rio do Prado, Rubim, Salto da Divisa, Santa Maria do Salto e Santo Antônio do Jacinto (BRASIL, 2010b).

A detecção precoce e o tratamento completo com poliquimioterapia continuam a ser os princípios fundamentais para o controle da hanseníase. Os principais processos identificados na *Global Leprosy Strategy 2016–2020: “Accelerating towards a leprosy-free world”* incluem cobertura de áreas altamente endêmicas de hanseníase, com métodos inovadores e ativos de detecção de casos; integração da estratégia em outros programas de controle de doenças; melhor monitoramento da hanseníase; inclusão de pessoas afetadas pela hanseníase e

² Disponível em http://www.who.int/lep/resources/Cluster_analysis/en/#. Acesso em 16/12/2015.

³ Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hansenias/cnv/hanswmg.def>. Acesso em: 12/06/2017

ações para eliminar a discriminação contra pessoas afetadas pela hanseníase e seus familiares (WHO, 2016).

As diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, no Brasil, incluem ações de educação em saúde, investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos, tratamento até a cura, prevenção e tratamento de incapacidades, vigilância epidemiológica e exame de contatos, orientações e aplicação de vacina BCG (BRASIL, 2016).

A vigilância epidemiológica foi definida pela lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, como:

Um conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos (BRASIL, 1990).

A produção e a divulgação das informações sobre casos de hanseníase e seus contatos pode subsidiar análises e avaliações da efetividade das intervenções e embasar o planejamento de novas ações e recomendações a serem implementadas (BRASIL, 2016).

A investigação epidemiológica tem como objetivo a descoberta de novos casos e é realizada por atendimento da demanda espontânea, busca ativa de casos novos e vigilância de contatos. A vigilância de contatos tem por finalidade a identificação de casos novos entre contatos familiares e sociais, independentemente da classificação operacional do caso, e consiste em anamnese, exame dermatoneurológico e vacinação com BCG para os contatos sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da avaliação. Sugere-se que todos os contatos sejam avaliados anualmente, durante cinco anos e orientados sobre a possibilidade de aparecimento de sinais e sintomas sugestivos da hanseníase (BRASIL, 2016).

A abordagem focada em campanhas de detecção de casos direcionadas para pessoas em risco como contatos domiciliares saudáveis e populações em risco, como aquelas que vivem em regiões endêmicas em hanseníase, ajudaria a detectar casos precocemente antes do desenvolvimento de incapacidades (WHO, 2013).

A ampliação da investigação de contatos, incluindo residentes em casas vizinhas, principalmente, em regiões hiperendêmicas para hanseníase é considerada uma importante

estratégia, que pode contribuir para a descoberta ativa de casos na comunidade, redução das incapacidades físicas e interrupção da transmissão (MOURA *et al.*, 2013).

A vigilância clínica ativa em áreas de alto risco determinadas por epidemiologia espacial e o acompanhamento regular de contatos domiciliares e famílias orientado por resultados sorológicos, aumenta significativamente a probabilidade de detecção precoce de novos casos de hanseníase (BARRETO *et al.*, 2015).

A vacina com BCG foi originalmente desenvolvida contra a tuberculose e tem sido extensivamente utilizada em todo o mundo há décadas com este propósito, mas seu potencial de proteção para hanseníase também foi reconhecido (RICHARDUS, OSKAM; 2015). Existem evidências consistentes da proteção de BCG contra hanseníase. Em estudos experimentais a proteção da vacina variou de 20% a 48% para a população em geral e foi de aproximadamente 80% para indivíduos que tiveram contato com um caso de hanseníase (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010).

Contatos domiciliares com uma ou mais cicatrizes de BCG apresentaram efeito protetor em comparação a contatos que desenvolveram a hanseníase que não tinham cicatriz vacinal. O risco estimado de ocorrência da hanseníase foi 3,7 vezes maior entre contatos não vacinados (GOULART *et al.*, 2008).

Em 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), recomendou a administração de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina aos contatos de caso índice de hanseníase como programa piloto em três estados brasileiros, com o objetivo de promover a proteção dos contatos de casos de hanseníase e avaliar a efetividade e operacionalidade da profilaxia pós-exposição. Esta recomendação, foi baseada na utilização da quimioprofilaxia como uma intervenção adicional para a redução da transmissão da hanseníase e em evidências científicas de estudo desenvolvido em área de alta endemicidade em Bangladesh (BRASIL, 2015).

Estudo de revisão e metanálise identificou que a incidência entre contatos de pacientes com hanseníase pode ser reduzida de 30% a 72% com tratamento farmacológico em áreas endêmicas. A dose única de rifampicina apresentou 57% de eficácia na prevenção do desenvolvimento da hanseníase após dois anos entre contatos de casos recém diagnosticados (REVEIZ *et al.*, 2009). Evidências científicas acumuladas ao longo dos anos sugerem a eficácia de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina e de imunoprofilaxia com BCG como estratégias para a prevenção da hanseníase (RICHARDUS, OSKAM; 2015). Em contatos de pacientes com hanseníase que receberam ambas as intervenções - dose única de

rifampicina e vacinação com BCG - o efeito de proteção foi de 80% (SCHURING *et al.*, 2009).

A OMS destaca a importância da observação longitudinal para prevenir a ocorrência e propagação da resistência medicamentosa, que deve ser considerada na decisão sobre a adoção da quimioprofilaxia (WHO, 2013).

O diagnóstico da hanseníase é clínico (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2010a; LASTÓRIA; ABREU, 2014), a definição de caso de hanseníase considera a presença de um ou mais dos sinais cardinais: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos *M. leprae*, confirmada pelos exames de baciloscopia de esfregaço intradérmico ou biópsia de pele (BRASIL, 2016). Exames laboratoriais como histopatologia, reação de Mitsuda, baciloscopia do esfregaço cutâneo e sorologia podem ser utilizados para auxiliar a classificação dos pacientes (CONTIN *et al.*, 2011).

Para definição do esquema de tratamento com poliquimioterapia, utiliza-se a classificação operacional de acordo com o número de lesões cutâneas: paucibacilares (PB) - até cinco lesões - e multibacilares - mais de cinco lesões. Além da contagem do número de lesões, a baciloscopia, sempre que disponível, deve ser utilizada como exame complementar, sendo que o resultado positivo classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões (BRASIL, 2016)

Para os casos classificados como PB o tratamento é realizado com rifampicina e dapsona e deve ser concluído, com comparecimento mensal para as seis doses supervisionadas, em até nove meses. Os pacientes classificados como MB realizam o tratamento com rifampicina, dapsona e clofazimina, que deve ser concluído, com comparecimento mensal para as 12 doses supervisionadas, em até 18 meses. Na última dose supervisionada os pacientes devem ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura. Os pacientes multibacilares que, excepcionalmente, não tiverem melhora clínica e apresentarem lesões ativas da doença, no final do tratamento preconizado, devem ser encaminhados para avaliação em serviço de referência (BRASIL, 2016)

Além da classificação operacional da hanseníase para fins terapêuticos, as classificações mais utilizadas são de Madri e a de Ridley e Jopling. A classificação de Madri proposta durante o Congresso Internacional de Leprologia, em 1953, considera dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide) e dois grupos instáveis (indeterminado e

dimorfo). A classificação proposta por Ridley e Jopling, em 1966, considera a imunidade dentro de um espectro de resistência do hospedeiro e inclui a realização do exame histopatológico. São descritas as formas Tuberculoide-Tuberculoide (TT), Borderline-Tuberculoide (BT), Borderline-Borderline (BB), Borderline-Lepromatoso (BL) e Lepromatoso-Lepromatoso (LL) (ARAÚJO, 2003).

A avaliação da integridade da função neural e do grau de incapacidade física deve ser realizada no mínimo, no diagnóstico e no momento da alta por cura. Para a determinação do grau de incapacidade física deve-se realizar o teste de força muscular e a avaliação da sensibilidade dos olhos, mãos e pés. As incapacidades físicas são classificadas nos graus zero, um ou dois, de acordo com o comprometimento apresentado (BRASIL, 2016).

2.2 Resposta à infecção pelo *Mycobacterium leprae*: utilização de testes sorológicos em hanseníase

O resultado clínico após a infecção pelo *M. leprae* é determinado pela produção de citocinas pró e anti-inflamatórias e de anticorpos. Apesar da necessidade de identificação de indivíduos infectados, faltam testes de campo de fácil aplicação e biomarcadores para prever a progressão da hanseníase em indivíduos infectados (BOBOSHA *et al.*, 2014; GELUK *et al.*, 2012).

O desenvolvimento de ferramentas que possibilitem detecção precoce da infecção, previsão da progressão da doença entre indivíduos expostos e identificação da hanseníase na fase subclínica tem sido considerado como prioridade de pesquisa (GELUK *et al.*, 2012; LASTÓRIA; ABREU, 2014; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011) e pode contribuir para o diagnóstico precoce, tratamento oportuno e consequentemente para quebra da cadeia da transmissão da hanseníase (LASTÓRIA; ABREU, 2014).

Um teste ideal permitiria a identificação de indivíduos infectados pelo *M. leprae*, que podem desenvolver a doença ou contribuir para a transmissão. No entanto, considerando os desafios para o desenvolvimento e a ausência de um teste padrão ouro, um teste que auxilie a confirmação da doença na fase inicial entre os pacientes sintomáticos e a definição do tratamento pode ser uma estratégia mais viável em curto prazo (BAHMANYAR *et al.*, 2016).

Com o objetivo de desenvolver testes sorológicos, as respostas de anticorpos de pacientes com hanseníase para proteínas e lipídios do *M. leprae* têm sido amplamente estudadas (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014b; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003), o que contribui para a possibilidade de utilização destes testes como

ferramenta de triagem para detectar indivíduos infectados pelo *M. leprae* e aumentar o potencial para a detecção precoce de sintomas clínicos e intervenção para estes indivíduos (DUTHIE *et al.*, 2014a).

A avaliação da estrutura do PGL-I indicou que a síntese química do último dissacarídeo da molécula poderia criar um epítipo antigênico específico o suficiente para ser aplicado na sorologia em hanseníase. A partir disso, o açúcar do PGL-I foi sintetizado e conjugado à albumina de soro bovino (BSA) diretamente ou por meio de alguns radicais como octil ou fenol e à albumina de soro humano (HSA), sendo produzidos os neoglicolípídeos monossacarídeo-octil-BSA (M-O-BSA), dissacarídeo-BSA (D-BSA), dissacarídeo natural-octil-BSA (NDOBSA), trissacarídeo natural-fenol-BSA (NTPBSA) e dissacarídeo natural-octil-HSA (NDOHSA) (BÜHRER-SÉKULA, 2008).

Com a utilização do PGL-I nativo e seus derivados semissintéticos, foram desenvolvidos ensaios sorológicos para detecção de anticorpos das classes de imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM). Os antígenos semissintéticos podem ser produzidos em maior quantidade que o PGL-I nativo, o que permite sua aplicação em estudos de maior escala (BÜHRER-SÉKULA, 2008). A técnica *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), o teste *dipstick* e o teste ML Flow são alguns dos testes utilizados para detecção de PGL-I (BÜHRER-SÉKULA, 2008; MOURA *et al.*, 2008).

A avaliação de ensaios com proteínas do *M. leprae*, evidenciou que das matrizes com as 144 proteínas investigadas, ML0405 e ML2331 foram marcadores consistentes para hanseníase multibacilar e consideradas excelentes candidatas para o desenvolvimento de teste de diagnóstico (DUTHIE *et al.*, 2008). As proteínas ML0405 e ML2331 também foram consideradas antígenos diagnósticos relevantes a partir da análise de um grande painel de soro de pacientes com hanseníase multibacilar de três regiões afetadas pela hanseníase (Filipinas, Brasil e Japão). Considerando o potencial destas proteínas para identificar a hanseníase em diferentes populações foi construída a proteína de fusão *Leprosy IDRI Diagnostic-1*, que não apresentou reatividade cruzada com controles de áreas não endêmicas (DUTHIE *et al.*, 2007). Estes antígenos podem ser considerados como antígenos prioritários para o diagnóstico da hanseníase (SAMPAIO *et al.*, 2011).

Como esperado, o LID-1 (e seus componentes individuais) proporcionaram resultados positivos na pesquisa de anticorpos IgG e NDOBSA proporcionou resultados positivos para detecção de anticorpos IgM nos testes feitos em membrana de nitrocelulose. A capacidade desses antígenos se complementarem ficou evidente neste ensaio e as análises de antígenos

ML0405, ML2331, e LID-1 por ELISA permitiram a determinação mais precisa da reatividade do soro de pacientes (DUTHIE *et al.*, 2008).

Sugere-se que a adição de um antígeno de proteína ao PGL-I na composição de um teste sorológico pode melhorar a sensibilidade do teste para hanseníase multibacilar (HUNGRIA *et al.*, 2012). A observação de que alguns soros têm anticorpos contra um dos antígenos (PGL-I ou LID-1), mas não contra o outro suporta a hipótese de que a combinação dos dois antígenos pode aumentar a taxa de detecção. Análises detalhadas demonstraram que, enquanto magnitudes diferentes de resposta para cada componente antigênico foram observadas, o conjugado destes antígenos, *Natural disaccharideoctyl - Leprosy IDRI diagnostic 1*, detectou anticorpos de forma reflexiva da média dos antígenos individuais. Assim, o NDOLID retém a capacidade de detecção de anticorpos dos antígenos individuais e parece adequado para a detecção de maior número de pacientes com hanseníase do que cada um dos antígenos sozinhos (DUTHIE *et al.*, 2014a).

Observou-se em um ensaio de ELISA indireto utilizando o conjugado NDOLID, a detecção de anticorpos em soros de pacientes com hanseníase multibacilar de forma que é o reflexo dos antígenos individuais, altamente reprodutível em um sistema de ELISA rápido (DUTHIE *et al.*, 2014a). O teste rápido NDOLID® produzido pela *Orange Life* foi desenvolvido por impregnação de membranas de nitrocelulose com ND-O-LID-1, a conjugação do ND-O (sintético mimético dissacarídeo do PGL-I) e da proteína LID-1 (CARDOSO *et al.*, 2013) e identifica a produção de IgM anti PGL-I e IgG específica para LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2014a). Observou-se concordância de 90,9% entre os resultados de ELISA e o teste rápido NDOLID® (CARDOSO *et al.*, 2013).

Em comparação com pacientes MB, os pacientes PB têm resposta anti PGL-I ausente ou menor e são mais difíceis de diagnosticar sorologicamente (DUTHIE *et al.*, 2007, 2011, LOBATO *et al.*, 2011). Observou-se que os antígenos protéicos têm um perfil semelhante ao do NDOBSA para o diagnóstico da hanseníase e foram prontamente detectados no soro de pacientes MB e por alguns soros de pacientes PB (DUTHIE *et al.*, 2007, 2008, 2011). A soropositividade anti NDOLID também foi maior entre pacientes MB quando comparados a pacientes PB (FABRI *et al.*, 2015).

A presença de títulos de PGL-I (nativo ou semissintético), do antígeno quimérico LID-1 assim como seus componentes ML0405 e ML2331 e de NDOLID reflete o índice bacteriano (DUTHIE *et al.*, 2011, 2014b; FABRI *et al.*, 2015; LOBATO *et al.*, 2011; RADA *et al.*, 2012). As respostas a estes anticorpos podem ser utilizadas para categorizar os

pacientes com hanseníase e auxiliar na determinação do regime de poliquimioterapia (DUTHIE *et al.*, 2007, 2011).

Respostas positivas para as proteínas ML0405 e ML2331 foram consideradas como indicativas de hanseníase ativa (DUTHIE *et al.*, 2011) e assim como LID-1 podem desaparecer após tratamento bem sucedido (RADA *et al.*, 2012). As respostas de IgG específicos para estas proteínas diminuem mais rapidamente do que as respostas IgM anti PGL-I (ou NDOBSA) (DUTHIE *et al.*, 2011, SPENCER *et al.*, 2012). A redução da intensidade do sinal nas amostras de pós-tratamento, com o declínio mais óbvio em soros de pacientes que tinham maior Índice Baciloscópico (IB) no momento do diagnóstico também foi observada em avaliação feita com ELISA anti PGL-I (LOBATO *et al.*, 2011) e teste rápido para NDOLID® (DUTHIE *et al.*, 2014b).

Estes resultados sugerem que as respostas de anticorpos anti proteínas também podem ser utilizadas como forma de avaliar a efetividade do tratamento, definir o tempo de alta e identificar os pacientes com necessidade de tratamento adicional (DUTHIE *et al.*, 2007, 2011; RADA *et al.*, 2012).

Foi demonstrado também que o uso de sorologia ELISA anti PGL-I é uma estratégia de monitoramento para contatos domiciliares (ARAÚJO *et al.*, 2012) e que o aumento dos títulos de anticorpos neste grupo poderia ser utilizado como um disparador para realização do exame físico ou aumento da monitorização de alguns indivíduos (QUIONG-HUA *et al.*, 2013). A soropositividade anti PGL-I é considerada um fator de risco elevado para o desenvolvimento de hanseníase entre contatos domiciliares, principalmente de casos MB (DOUGLAS *et al.*, 2004, GOULART *et al.*, 2008).

Muitos contatos de pacientes com hanseníase apresentam anticorpos contra o PGL-I, mas não desenvolvem a hanseníase, o que limita a capacidade destes testes para prever o desenvolvimento da doença. Além disso, nenhum destes testes foi amplamente implementado em situações de campo. Recomenda-se, portanto, que estes testes devem ser usados em conjunto com o exame clínico para direcionar o tratamento (DUTHIE *et al.*, 2011).

Os dados também indicam que os níveis de anticorpos contra LID-1 aumentaram nitidamente cerca de um ano antes do diagnóstico clínico e que a diferença nos níveis de anti LID-1 era mais clara, com maior diferenciação entre as respostas positivas de indivíduos que desenvolveram hanseníase em comparação com os níveis baixos de anti LID-1 entre os que não desenvolveram a doença (DUTHIE *et al.*, 2007).

As respostas dos anticorpos a antígenos protéicos do *M. leprae*, como LID-1 e seus componentes individuais, fornecem um benefício adicional ao monitoramento das respostas

anti PGL-I de forma isolada em contatos domiciliares, que estão em maior risco de desenvolver hanseníase. A incorporação de testes sorológicos simples e objetivos para monitorar as mudanças em títulos de anticorpos de contatos domiciliares pode ser uma estratégia eficaz para identificar pacientes com progressão da doença de forma mais precoce, o que reduziria a ocorrência de disfunção neurológica e incapacidade grau 2 (SPENCER *et al.*, 2012).

Sugere-se que a combinação dos antígenos PGL-I e LID-1 pode ser utilizada como uma ferramenta auxiliar nos programas de controle atuais para diagnóstico e tratamento de hanseníase (DUTHIE *et al.*, 2011). O aumento acentuado nos valores do teste pode desencadear a realização de um exame completo com visitas regulares (DUTHIE *et al.*, 2014b). Estudo que avaliou a resposta a antígenos do *M. leprae* entre casos de hanseníase, contatos domiciliares e na população geral, o NDOLID foi considerado um importante antígeno para a vigilância de contatos e da população geral (FABRI *et al.*, 2015).

Também foi observada maior taxa de soropositividade entre os contatos domiciliares de pacientes MB do que os de pacientes PB para os antígenos PGL-I (nativo e NDOHSA), LID-1 e NDOLID (FABRI *et al.*, 2015) e com o teste ML Flow (CARVALHO *et al.*, 2015), o que reforça a hipótese de que contatos de pacientes são expostos e tem mais probabilidade de serem infectados com *M. leprae*.

As principais utilizações dos testes sorológicos, para detecção de anticorpos contra o *M. leprae*, entre casos de hanseníase, descritas na literatura são: facilitar o diagnóstico diferencial da hanseníase; auxiliar a classificação operacional e a definição do tratamento com poliquimioterapia, avaliar a eficácia do tratamento e a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações após poliquimioterapia. Entre contatos de casos de hanseníase e populações de áreas hiperendêmicas, consideradas de risco, estes testes sorológicos têm sido utilizados para avaliar a exposição e identificar indivíduos com maior risco de adoecer ou com infecção subclínica e assintomática (FABRI *et al.*, 2016).

MÉTODO



3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

O estudo foi realizado por meio de análise transversal e de avaliação longitudinal prospectiva, que teve como objeto o acompanhamento de casos de hanseníase e contatos domiciliares para análise da resposta a testes sorológicos específicos para o *Mycobacterium leprae* e suas implicações para a vigilância epidemiológica.

3.1.1 Cenário do estudo

O estudo foi desenvolvido na microrregião de Almenara, levando-se em consideração a importância que a região representa para o problema da hanseníase no estado de Minas Gerais. A microrregião de Almenara localiza-se na mesorregião Jequitinhonha, é composta por 16 municípios (Figura 1) e em 2010 sua população era de 179.658 habitantes (IBGE, 2010 – disponível em <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1378#resultado>).

Figura 1 – Mapa da microrregião de Almenara, Minas Gerais



Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Superintendência de Monitoramento, Avaliação e Controle dos Serviços de Saúde Diretoria de Estudos e Análises Assistenciais. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/images/anexos/PDR/Apresentacao_cartografica_PDR-2014.pdf.

Adotou-se como critério de escolha dos municípios o fato de ter sido cenário de estudo da pesquisa intitulada “Soropositividade anti PGL-I em contatos domiciliares de casos de hanseníase na microrregião de Almenara”, na qual foram selecionados os municípios que apresentavam o maior número de casos e de contatos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2006 a 2010. Ressalta-se que apenas um dos municípios incluído na pesquisa mencionada anteriormente não foi selecionado para compor o cenário deste estudo, pois apresentou redução acentuada do número de casos diagnosticados a partir de 2010. Desta forma, o estudo foi realizado em seis municípios: Almenara, Felisburgo, Jacinto, Jordânia, Palmópolis e Rubim.

3.1.2 População de estudo

A população de estudo foi constituída por dois grupos (Grupo 1 – casos de hanseníase e Grupo 2 – contatos domiciliares). Os critérios de inclusão foram:

- a) Grupo 1- casos de hanseníase:
 - ter diagnóstico de hanseníase a partir do ano de 2010 até o momento da coleta de dados.

- b) Grupo 2 - contatos domiciliares:
 - ter residido no mesmo domicílio ou terreno, com o caso índice⁴ de hanseníase até 05 anos antes da data do diagnóstico,
 - ser contato de caso índice de hanseníase com diagnóstico a partir do ano de 2010,
 - ter idade igual ou superior a 07 anos.

Os critérios de exclusão utilizados estão descritos a seguir:

- a) Grupo 1- casos de hanseníase:
 - mulheres: estar grávida ou ter suspeita de gravidez.

⁴ Foi considerado como caso índice o caso primário de hanseníase com o qual o contato domiciliar residia até 05 anos antes do diagnóstico

- b) Grupo 2 - contatos domiciliares:
- apresentar histórico de adoecimento por hanseníase,
 - ser contato de mais de um caso de hanseníase,
 - mulheres: estar grávida ou ter suspeita de gravidez.

Optou-se por incluir os indivíduos residentes na zona urbana dos municípios selecionados devido à dificuldade de acesso as zonas rurais, devido à sua extensão geográfica, distância do município sede e condições das estradas. Ressalta-se que os casos de hanseníase e os contatos domiciliares que residiam na zona rural e foram localizados nas residências de familiares na zona urbana foram incluídos no estudo.

Em relação à data do diagnóstico, adotou-se o ano 2010 como ponto de corte, pois a chance de identificar a presença de anticorpos contra os antígenos analisados em casos índice de hanseníase diminui com o passar do tempo após o início do tratamento.

Considerando a idade, optou-se por incluir os participantes com idade superior a sete anos devido ao longo período de incubação do bacilo e às dificuldades operacionais para obtenção de amostras de sangue em crianças.

As gestantes ou mulheres com suspeita de gravidez foram excluídas considerando a rede imunorregulatória disparada durante a gestação com o desenvolvimento de um estado de tolerância materno-fetal (Michelon *et al.*, 2006), que poderia interferir na resposta imune aos antígenos avaliados.

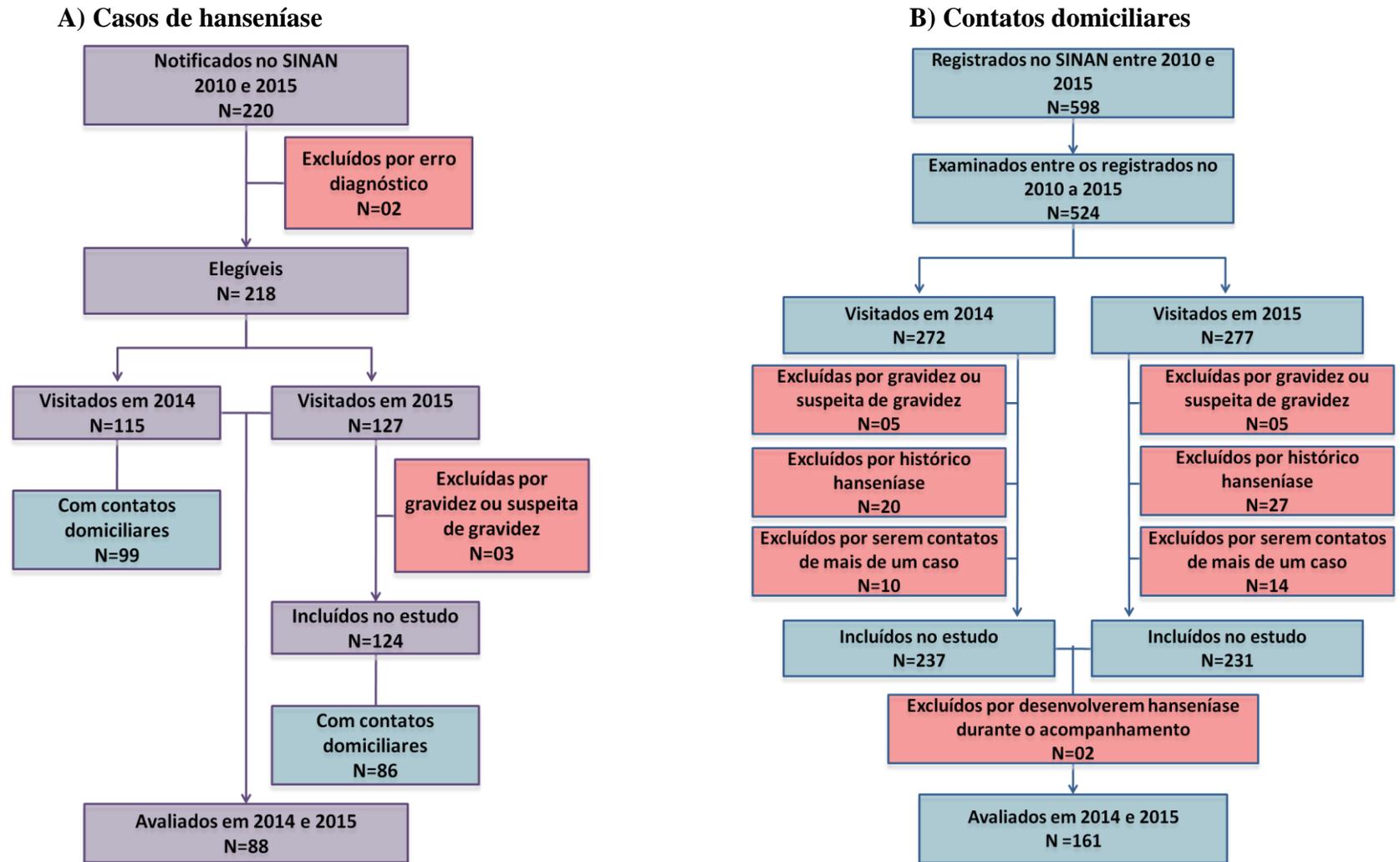
Os contatos de mais de um caso foram excluídos, uma vez que um dos objetivos do estudo era analisar a relação entre soropositividade deste grupo aos três antígenos avaliados e as características clínicas dos casos índice de hanseníase. Desta forma para os contatos de mais de um caso não seria possível definir as características de exposição ao *Mycobacterium leprae*.

Foram notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, nos seis municípios selecionados para o estudo, 220 casos de hanseníase entre os anos de 2010 e 2015, sendo que dois tiveram alta por erro diagnóstico. Dos 218 casos elegíveis para o estudo, 115 foram visitados na primeira coleta de dados em 2014, 127 foram visitados na segunda coleta de dados em 2015, sendo que destes três foram excluídos por serem gestantes ou apresentarem suspeita de gravidez. Desta forma, 124 casos foram incluídos no estudo em 2015 e 88 casos foram avaliados nas duas coletas de dados. Dos 115 casos visitados em 2014 e dos 124 casos visitados em 2015, 99 e 86 casos tiveram contatos domiciliares incluídos no

estudo, respectivamente (Figura 2). Destaca-se que dos 218 casos elegíveis 160 residiam na zona urbana dos municípios selecionados.

Dos 218 casos notificados no período de 2010 a 2015, foram registrados 598 contatos intradomiciliares e destes 524 foram examinados segundo informações disponíveis no SINAN. Na primeira coleta de dados, em 2014, foram visitados 272 contatos, no entanto, foram excluídos 20 por apresentar histórico de hanseníase, 10 por serem contatos de mais de um caso de hanseníase e cinco por serem gestantes ou apresentarem suspeita de gravidez. Desta forma, 237 contatos domiciliares foram incluídos no estudo em 2014. Na segunda coleta de dados, em 2015, foram visitados 277 contatos, no entanto, foram excluídos 27 por apresentar histórico de hanseníase, 14 por serem contatos de mais de um caso de hanseníase e cinco por serem gestantes ou apresentarem suspeita de gravidez. Desta forma, 231 contatos domiciliares foram incluídos no estudo em 2015. Destaca-se que dois contatos foram excluídos do estudo (um visitado em 2014 e um visitado em 2015), pois foram notificados com hanseníase durante o acompanhamento e que 161 contatos foram avaliados nas duas coletas de dados (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma da composição da população de estudo



Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: As informações referentes ao SINAN foram consultadas em versão do banco de dados disponibilizada em abril de 2016.

3.2 Coleta de dados

A identificação dos casos de hanseníase e o levantamento das informações relacionadas às suas características clínicas e epidemiológicas foram realizados por meio do banco de dados do SINAN disponibilizado pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais.

Antes da entrada no cenário de estudo para coleta de dados foram realizadas reuniões com secretários municipais de saúde, referências técnicas em hanseníase e profissionais de saúde de cada município para esclarecer os objetivos e os aspectos metodológicos da pesquisa. Além disso, foi apresentado o levantamento dos casos identificados por meio do SINAN para conferência com as informações dos registros locais.

A coleta de dados foi realizada por meio de visitas domiciliares anuais. A primeira foi realizada no período de 16/06/2014 a 11/07/2014 e a segunda no período de 06/07/2015 a 31/07/2015 pelos pesquisadores do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Hanseníase. Estas visitas foram agendadas e precedidas de contato pessoal realizado por profissional de saúde local com o caso de hanseníase para solicitar autorização do contato pelos pesquisadores. Após autorização dos casos de hanseníase os pesquisadores realizaram as visitas aos casos de hanseníase e seus contatos que residiam no mesmo domicílio ou terreno e deram início à coleta dos dados mediante a concordância em participar do estudo e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No questionário do caso índice foram registradas informações sobre os contatos que residiram com o caso de hanseníase até cinco anos antes do diagnóstico e que mudaram para outro domicílio no mesmo município. A abordagem destes contatos para participação no estudo foi realizada mediante autorização verbal do caso índice.

Os pesquisadores participaram de treinamentos sobre a abordagem dos participantes, a aplicação dos questionários, a realização do exame dermatoneurológico e a coleta de material biológico.

3.2.1 Questionário

Os dados clínicos e as informações sociodemográficas dos participantes da pesquisa foram obtidos pela aplicação de um questionário estruturado, que possui duas versões, uma para o grupo de casos de hanseníase (APÊNDICE A) e outra para o grupo de contatos (APÊNDICE B).

Para o grupo de contatos domiciliares, quando o caso índice não foi localizado ou não participou do estudo, as informações coletadas em relação ao caso índice foram apenas as características clínicas, extraídas do banco de dados do SINAN.

3.2.2 Exame dermatoneurológico

Foi realizado exame clínico dermatoneurológico em todos os contatos domiciliares para identificar sinais e sintomas sugestivos de hanseníase: machas; manchas com alteração de sensibilidade, avaliadas com utilização de estesiômetro; placas; tubérculos; nódulos; infiltração; espessamento neural dos nervos ulnar, radial, radial cutâneo, fibular e tibial posterior; força muscular reduzida nos músculos da pálpebra, do abductor do quinto dedo, do abductor do polegar, do extensor do pulso, do extensor do halux, do extensor longo dos dedos, tibial anterior e fibulares e sensibilidade alterada nos olhos, mãos e pés (APÊNDICE C). Os indivíduos que apresentaram características sugestivas da doença foram encaminhados aos serviços de saúde do município para esclarecimento do diagnóstico, mediante preenchimento do formulário de encaminhamento, previamente apresentado aos profissionais de saúde locais (APÊNDICE D).

3.2.3 Coleta de sangue

Foram coletadas amostras de 10 ml de sangue em dois tubos para coleta de sangue a vácuo, contendo ativador de coágulo jateado nas paredes, que acelera o processo de coagulação, e gel separador para obtenção de soro de acordo com o protocolo de coleta (APÊNDICE E). Após a coleta, foi realizada a centrifugação das amostras a 3.000 rotações por minuto por 10 minutos para separação do soro e o armazenamento em alíquotas de 200 µl a -20 °C. Ao final da coleta de dados as amostras foram transportadas com a utilização de dióxido de carbono solidificado e armazenadas a -80°C até as análises laboratoriais.

3.3 Análise laboratorial

A técnica ELISA foi utilizada para avaliar a reatividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID nas amostras de soro. A análise laboratorial foi realizada no Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR), unidade da Fundação Oswaldo Cruz em Minas Gerais (FIOCRUZ Minas) com apoio técnico e científico dos pesquisadores da instituição.

O protocolo para realização dos testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID (ANEXO A) foi previamente padronizado no Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase (CREDESH) da Universidade Federal de Uberlândia (FABRI, 2015).

Os antígenos foram disponibilizados de forma liofilizada pelo *Infectious Disease Research Institute* com 500 µg de cada antígeno por *vial*. Os lotes utilizados foram: NDOHSA (*lot#668-58H*, 05022014), LID-1 (*lot#599-02*) e NDOLID (*lot#516-118*). A reconstituição foi realizada com 500 µl de água ultra pura de forma que a concentração de cada antígeno diluído foi de 1µg/µl.

Para a sensibilização das placas cada antígeno foi diluído em 5 ml de tampão carbonato (carbonato de sódio - Na₂CO₃ e bicarbonato de sódio - NaHCO₃), sendo utilizados 1µl de NDOHSA, 5µl de LID-1 e 1µl de NDOLID, de forma que a concentração final fosse 0,2 µg/ml para os antígenos NDOHSA e NDOLID e 1,0 µg/ml para o antígeno LID-1. A sensibilização foi realizada com 50µl dos antígenos diluídos, por poço, no dia anterior a realização do ELISA e as placas foram armazenadas *overnight* a 4°C.

No dia da realização do ELISA, o bloqueio das placas foi feito com 300µl, por poço, de solução de bloqueio PBS1%BSA (*Bovine Serum Albumin* - BSA e *Phosphate Buffered Saline* - PBS) a 37°C. Após o bloqueio, a solução foi descartada e foi adicionado 50 µl de soro diluído em PBS1%BSA, por poço, na proporção de 1:300 das amostras de casos de hanseníase e de contatos domiciliares, além de amostras de um controle positivo (caso de hanseníase com baciloscopia e sorologia anti PGL-I nativo positivas) e de três controles negativos (residentes em áreas não endêmicas para hanseníase, sem relato de convivência com caso de hanseníase e com teste ML Flow negativo).

Ao final do período de incubação, 60 minutos, as placas foram lavadas quatro vezes com 300 µl de solução de lavagem (Tween 20 e PBS) por poço. Após esta etapa, foi adicionado 50µl, por poço, do anticorpo secundário IgM anti humana ligado a peroxidase (*Sigma/Ref.A4290*), com diluição de 1:10.000 em PBS1%BSA nas placas sensibilizadas com NDOHSA; 50µl, por poço, do anticorpo secundário IgG anti humana ligado a peroxidase (*Sigma/Ref.A4290*), com diluição de 1:20.000 em PBS1%BSA nas placas sensibilizadas com LID-1 e 50µl, por poço, dos anticorpos secundários IgM e IgG ligados a peroxidase, com diluição 1:10.000 e 1:20.000, respectivamente nas placas sensibilizadas com NDOLID.

Após incubação a 37° C, por 60 minutos, as placas foram novamente lavadas conforme descrito anteriormente e foi adicionado 50µl de o-phenylenediamine (OPD) diluído em tampão citrato de fosfato (ácido cítrico - C₆H₈O₇, fosfato de sódio e Na₂HPO₄), por poço,

conforme recomendação do fabricante (Invitrogen®). As placas foram incubadas por 5 minutos, em seguida foi adicionado 50µl de ácido sulfúrico 2,5N - H₂SO₄, por poço, e a leitura foi em espectrofotômetro a 492 nm.

As amostras e os controles foram testados em duplicatas e o título de anticorpos foi expresso como Índice ELISA (IE). A fórmula utilizada para o cálculo foi $IE = \text{Densidade Ótica (DO) da amostra} / \text{Densidade ótica do } cut-off$. O valor do *cut-off* foi calculado pela média da DO dos três controles negativos mais três vezes o valor do desvio padrão. Valores de IE superiores a 1,1 foram considerados positivos (LOBATO *et al.*, 2006).

As análises por ELISA foram repetidas para as amostras que apresentaram valores de IE classificados como positivo em um dos poços da duplicata e negativo no outro poço da duplicata. Também foram repetidas as análises das amostras cujos valores de IE tiveram 25% ou mais de variação entre os poços das duplicatas.

A partir da repetição das análises devido às discrepâncias descritas anteriormente, observou-se que algumas amostras negativas e as amostras positivas, que apresentavam baixos valores de IE (inferiores a 2.0), na primeira análise apresentavam variações nos valores de IE nos experimentos de repetição que mudariam sua classificação entre negativas e positivas.

Como forma de analisar essas variações de resultado (positivo e negativo) foram realizados testes com diferentes lotes dos antígenos em mais de um dia de experimento para 20 casos de hanseníase e 23 contatos domiciliares selecionadas aleatoriamente.

Os lotes utilizados para analisar essas variações também foram disponibilizados pelo IDRI para diferentes projetos de pesquisa do NEPHANS e descritos da seguinte forma: lote 1 (NDOHSA: LB 516-052; LID-1: # 110509 9EU / mg pH8; NDOLID: LB 516-052), lote 2 (NDOHSA: #668-58H, 05022014; LID-1: #599-02; NDOLID #516-118) e lote 3 (NDOHSA: #668-58H, 05022014; LID-1: ## 668-178; NDOLID ## 5668-58L, 05022014). Apesar de o lote do antígeno NDOHSA ser o mesmo nos lotes 2 e 3, optou-se por manter a utilização junto com os demais antígenos de cada lote, pois foram recebidos e reconstituídos em momentos diferentes. Além disso, poderiam ser feitas comparações entre os três antígenos utilizados para cada lote.

3.4 Tratamento e análise dos dados

O *Software* Epi Info versão 3.5.1 foi utilizado para elaboração do banco de dados. Os questionários foram digitados em entrada dupla e após o lançamento dos dados, foi realizada avaliação da consistência das informações e edição do banco para eliminar as falhas de digitação e assegurar a confiabilidade das informações.

Os softwares *GraphPad Prism* versão 5, *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* 19 e *Data Analysis and Statistical Software* (STATA), versão 11 foram utilizados para as análises estatísticas.

As variáveis dependentes para os casos de hanseníase e contatos domiciliares estão apresentadas no Quadro 1. A variável delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID foi utilizada apenas para o grupo de casos de hanseníase.

Quadro 1– Descrição das variáveis dependentes

Variável	Descrição	Tipo	Unidades/Categorias
Índice ELISA	Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID	Contínua	-
Soropositividade a cada antígeno	Soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID	Categórica	Não; Sim
Soropositividade a pelo menos um dos antígenos	Soropositividade a pelo menos um dos antígenos (NDOHSA ou LID-1 ou NDOLID)	Categórica	Não; Sim
Soropositividade aos três antígenos simultaneamente	Soropositividade aos três antígenos simultaneamente (NDOHSA, LID-1 e NDOLID)	Categórica	Não; Sim
Delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID	Valor do índice ELISA em 2015 - valor do índice ELISA em 2014	Contínua	-

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

As variáveis independentes estão apresentadas nos Quadros 2 e 3 para os casos de hanseníase e contatos domiciliares, respectivamente.

Quadro 2 – Descrição das variáveis independentes para os casos de hanseníase

Variável	Descrição	Tipo	Unidades/Categorias
Sociodemográficas			
Sexo	Sexo	Categórica	Feminino; Masculino
Idade	Idade	Contínua	Anos
Escolaridade	Escolaridade em anos de estudo	Categórica	Menos de 01; 01 a 08; \geq 09
Condições de moradia			
Número de pessoas por cômodo	Número de moradores / número de cômodos	Contínua	-
Número de pessoas por dormitório	Número de moradores / número de dormitórios	Contínua	-
Características clínicas			
Classificação operacional	Classificação operacional	Categórica	Paucibacilar; Multibacilar
Forma clínica	Forma clínica de Madrid	Categórica	Indeterminada; Tuberculoide; Dimorfa; Virchowiana
Baciloscopia	Resultado do exame baciloscópico	Categórica	Negativa; Positiva
Incapacidade física	Presença de incapacidade física no diagnóstico	Categórica	Sem incapacidade; Com incapacidade
Presença de lesões cutâneas	Presença de lesões cutâneas	Categórica	Não; Sim
Número de lesões na pele	Número de lesões na pele	Contínua	-
Presença de nervos acometidos	Presença de nervos acometidos	Categórica	Não; Sim
Número de nervos acometidos	Número de nervos acometidos	Contínua	-
Situação de tratamento	Situação de tratamento no momento da coleta de dados	Categórica	Em andamento; Concluído
Tempo desde o início do tratamento	Tempo desde o início do tratamento em meses	Contínua	Meses

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Quadro 3 – Descrição das variáveis independentes para os contatos domiciliares de casos de hanseníase (Continua)

Variável	Descrição	Tipo	Unidades/Categorias
Sociodemográficas			
Sexo	Sexo	Catégorica	Feminino; Masculino
Idade	Idade	Contínua	Anos
Escolaridade	Escolaridade em anos de estudo	Catégorica	Menos de 01; 01 a 8; ≥ 09
Condições de moradia			
Número de pessoas por cômodo	Número de moradores / número de cômodos	Contínua	-
Número de pessoas por dormitório	Número de moradores / número de dormitórios	Contínua	-
Características clínicas			
Cicatriz vacinal	Situação vacinal por BCG de acordo cicatriz vacinal	Catégorica	Sem cicatriz; Com cicatriz
Sinais sugestivos de hanseníase	Presença de sinais sugestivos de hanseníase	Catégorica	Não; Sim
Características relacionadas ao caso índice			
Situação de convivência com o caso índice	Situação de convivência com o caso índice	Catégorica	Dorme no mesmo terreno; Dorme no mesmo domicílio; Dorme no mesmo cômodo
Tempo de convivência com o caso índice	Tempo de convivência com o caso índice antes do diagnóstico em anos	Contínua	Anos
Parentesco	Parentesco	Catégorica	Não consanguíneo; Consanguíneo
Características clínicas do caso índice			
Classificação operacional	Classificação operacional	Catégorica	Paucibacilar; Multibacilar Indeterminada;
Forma clínica	Forma clínica de Madrid	Catégorica	Tuberculoide; Dimorfa; Virchowiana
Baciloscopia	Resultado do exame baciloscópico	Catégorica	Negativa; Positiva
Incapacidade física	Presença de incapacidade física no diagnóstico	Catégorica	Sem incapacidade; Com incapacidade
Presença de lesões cutâneas	Presença de lesões cutâneas	Catégorica	Não; Sim
Número de lesões na pele	Número de lesões na pele	Contínua	-
Presença de nervos acometidos	Presença de nervos acometidos	Catégorica	Não; Sim
Número de nervos acometidos	Número de nervos acometidos	Contínua	-
Situação de tratamento	Situação de tratamento no momento da coleta de dados	Catégorica	Em andamento; Concluído
Tempo desde o início do tratamento	Tempo desde o início do tratamento em meses	Contínua	Meses

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Quadro 3 – Descrição das variáveis independentes para os contatos domiciliares de casos de hanseníase (Conclusão)

Variável	Descrição	Tipo	Unidades/ Categorias
Características clínicas do caso índice			
Resultados sorológicos do caso índice	Soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID Soropositividade a pelo menos um dos antígenos (NDOHSA ou LID-1 ou NDOLID) Soropositividade aos três antígenos simultaneamente (NDOHSA, LID-1 e NDOLID)	Categórica	Não; Sim
Características epidemiológicas do município de residência - 2010 a 2015			
Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase	Número de casos novos/população total. Fator de multiplicação: 100.000	Contínua	-
Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos	Número de casos novos na população de 0 a 14 anos/população na faixa etária de 0 a 14 anos. Fator de multiplicação: 100.000		
Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico	Número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico/população total. Fator de multiplicação: 100.000	Contínua	-
Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado	Número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico/número de casos novos com grau de incapacidade física avaliado no diagnóstico. Fator de multiplicação: 100	Contínua	-
Proporção de casos multibacilares	Número de casos classificados como multibacilares/número de casos novos. Fator de multiplicação: 100		
Taxa estimada de prevalência real - 2015	Número de casos prevalentes em 2015 + estimativa de casos não detectados no período de 2010 a 2014 (percentual de casos com grau de incapacidade 1 ou 2 no momento do diagnóstico entre casos com grau de incapacidade física avaliado x total de casos novos)/população total em 2015. Fator de multiplicação: 10.000	Contínua	-

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Para caracterização do perfil epidemiológico da hanseníase no cenário de estudo foram utilizados indicadores propostos pelo Ministério da Saúde; a taxa estimada de prevalência real de acordo com o método proposto por Gil Suárez e Lombardi (1997), que considera os casos diagnosticados com algum grau de incapacidade física como indicador de diagnóstico tardio e, conseqüentemente, de casos que deixaram de ser diagnosticados e a proporção de casos multibacilares entre os casos novos de hanseníase.

A análise descritiva dos dados foi realizada para a caracterização da população de estudo. Para testar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, o histograma e os gráficos de análise de normalidade.

Para avaliar a concordância entre os testes sorológicos utilizou-se o teste *Kappa*. Para a interpretação dos resultados foram considerados como concordância quase perfeita valores acima de 0,81; como concordância substancial valores entre 0,61 e 0,80; como concordância moderada valores entre 0,41 e 0,60; como concordância regular valores entre 0,21 e 0,40 e como concordância leve valores abaixo de 0,20 (LANDIS; KOCH, 1977).

O teste dos postos com sinais de *Wilcoxon* foi utilizado para analisar as diferenças entre as medianas de Índice ELISA entre os anos de 2014 e 2015.

Para o grupo de casos na análise univariada para comparação das variáveis categóricas foram realizados os testes de Mann-Whitney na comparação de dois grupos ou Kruskal-Wallis na comparação de três ou mais grupos. Para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Na análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão linear. Para entrada das variáveis preditoras no modelo foi considerado um valor p menor que 0,15 na análise univariada e a plausibilidade epidemiológica. Utilizou-se o critério forward para entrada das variáveis no modelo e para permanência das variáveis no modelo final foi adotado um nível de 5% de significância. Após ajuste do modelo final, foi avaliado seu ajuste por meio da estimativa do coeficiente de determinação (R^2) e gráficos de diagnóstico.

No grupo de contatos domiciliares para analisar os fatores associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, utilizou-se na análise univariada das variáveis categóricas o teste Qui-quadrado de Pearson e na análise de variáveis numéricas contínuas o teste de Mann-Whitney. Na análise multivariada foi realizada por regressão logística binária, utilizando o método de estimação GEE (*Generalized Estimation Equations*), que considera a estrutura de correlação das características epidemiológicas do município de residência - variáveis de contexto (HANLEY *et al.*, 2003). No ajuste do modelo binário foi utilizada a função de ligação *logit* e a estrutura de correlação *exchangeable*, adequada quando as observações são agrupadas em alguma estrutura específica, como, por exemplo, os municípios. O dígito identificador do município foi utilizado para definir o conglomerado. As variáveis com valor de p menor que 0,15 na análise univariada foram incluídas no modelo, considerando a plausibilidade epidemiológica e a análise do coeficiente de correlação de Spearman (ρ). No modelo final permaneceram as variáveis significativas em nível de significância de 5%. Foram estimados os valores de razão de chances (Odds Ratio, OR) com

Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%). O ajuste do modelo final foi avaliado por meio da estatística de Hosmer & Lemeshow (2000).

Em todas as análises foi considerado um nível de significância de 5%.

3.5 Aspectos éticos e financiamento

Este estudo atendeu às determinações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto foi autorizado pelas Secretarias Municipais de Saúde e aprovado pelo Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais, parecer número 13639 (ANEXO B).

Todos os indivíduos foram convidados a participar voluntariamente da pesquisa, sem nenhum tipo de remuneração e esclarecidos quanto aos objetivos do estudo e à garantia do anonimato. Foram utilizados códigos numéricos para a identificação dos participantes e das amostras de sangue coletadas. Os participantes assinaram o TCLE e para indivíduos menores de 18 anos, os pais ou responsáveis autorizaram a participação e também assinaram o TCLE (APÊNDICE F). Todos os participantes receberam uma via assinada do TCLE. Foi respeitado o direito à recusa em participar, sem nenhum ônus para os participantes.

O estudo faz parte da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*”, que recebeu auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo edital Universal 2012 e é um dos eixos do projeto “Vigilância, prevenção e controle da hanseníase em Minas Gerais: distribuição espacial dos casos, avaliação dos serviços em saúde e análise da infectividade em contatos domiciliares” que recebeu auxílio financeiro da Secretaria de Vigilância à Saúde do Ministério da Saúde pelo edital 01/2012.

RESULTADOS



4 RESULTADOS

Este capítulo foi subdividido em três tópicos, o primeiro contém a caracterização dos dois grupos de estudo (casos de hanseníase e contatos domiciliares), o segundo apresenta o perfil epidemiológico da hanseníase no cenário de estudo e o terceiro se refere a análise dos testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID para cada grupo de estudo.

4.1 Caracterização dos grupos de estudo

Foram incluídos no estudo 151 casos de hanseníase diagnosticados em municípios da microrregião de Almenara, entre os anos de 2010 e 2015, sendo que 27 casos participaram apenas da coleta de dados realizada em 2014; 36 casos participaram apenas da coleta de dados realizada em 2015 e 88 casos participaram das duas coletas de dados. Em relação aos contatos domiciliares foram incluídos 305 participantes. Destes, 75 participaram apenas da coleta de dados realizada em 2014; 69 participaram apenas da coleta de dados realizada em 2015 e 161 participaram das duas coletas de dados.

Observa-se que a maioria dos casos (50,3%) e contatos (53,8%) residia no município de Almenara. O coeficiente médio de detecção de casos novos de hanseníase dos municípios que compuseram o cenário de estudo, no período de 2010 a 2015, variou de 25,91 a 87,94 - valores classificados como muito alto e hiperendêmico, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos participantes do estudo por município de residência e coeficiente médio de detecção no período de 2010-2015, microrregião de Almenara

Município	Coeficiente médio de detecção /100.000 habitantes	Casos de hanseníase		Contatos domiciliares	
		n	%	n	%
Jacinto	25,91	12	7,9	18	5,9
Jordânia	26,62	14	9,3	24	7,9
Rubim	29,23	10	6,6	22	7,2
Almenara	43,44	76	50,3	164	53,8
Felisburgo	46,27	14	9,3	40	13,1
Palmópolis	87,94	25	16,6	37	12,1
Total		151	100,0	305	100,0

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

A idade dos casos de hanseníase variou de sete a 92 anos, com mediana de 57 ano e cinco casos incluídos no estudo apresentam idade inferior a 15 anos. Para o grupo de contatos domiciliares a idade variou de sete a 86 anos, com mediana de 29 anos. A maioria dos casos de hanseníase foi do sexo masculino (60,9%) e a maioria dos contatos domiciliares foi do sexo feminino (54,8%). Observou-se baixa escolaridade nos dois grupos de estudo, 81,5% dos casos de hanseníase (n=123) e 64,9% dos contatos domiciliares apresentaram até oito anos de estudo (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos participantes do estudo por sexo e escolaridade, microrregião de Almenara, 2010-2015

Variáveis	Casos de hanseníase		Contatos domiciliares	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	92	60,9	138	45,2
Feminino	59	39,1	167	54,8
Escolaridade (anos de estudo)				
Menos de 01	56	37,1	46	15,1
01 a 08	67	44,4	152	49,8
≥ 09	27	17,9	105	34,4
Não informada	1	0,7	2	0,7
Total	151	100,0	305	100,0

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

A Tabela 3 apresenta a descrição de características clínicas dos casos de hanseníase. As informações foram extraídas do banco do SINAN. As informações que não estavam disponíveis sobre estes casos foram categorizadas como “Ignorado/Ignorada” e quando possível foram retiradas do cartão de agendamento dos pacientes, apresentado durante as visitas domiciliares. Para avaliar a ocorrência de reações hansênicas foram consideradas as informações sobre histórico de reação disponíveis no SINAN ou o uso de medicação para reação (prednisona ou talidomida) avaliado pelo questionário do caso índice.

Dos 151 casos de hanseníase, 58,8% (n=89) foram diagnosticados entre 2011 e 2013 e a maioria dos 305 participantes incluídos no estudo também, são contatos domiciliares de casos diagnosticados entre 2011 e 2013 (64,6%, n=197).

A maioria dos casos foi classificada como multibacilar 78,8% (n=119). A forma clínica de Madri predominante foi a dimorfa com 47,7% do total de casos (n=72), seguida da forma virchowiana com 19,9% dos casos (n=30). O exame de baciloscopia foi realizado

em 76,8% (n=116) dos casos, destes 82 tiveram resultado positivo, o que corresponde a 70,7% dos casos que realizaram o exame. O diagnóstico da hanseníase foi realizado sem a presença de incapacidades físicas em apenas 39,1% (n=54) dos casos que tiveram o grau de incapacidade física avaliado no diagnóstico. Entre os 84 participantes que apresentavam incapacidade física no diagnóstico a maioria 86,9% (n=73) foi classificada com grau 1. Foram observadas até cinco lesões cutâneas em 45,0% dos participantes (n=68) e pelo menos um nervo acometido em 45,7% dos participantes (n=69). Destaca-se que 22,5% dos casos (n=34) apresentaram histórico de reação ou uso de medicação para reação, no entanto, esta informação não estava disponível para 76,8% dos casos, maior percentual da categoria “Ignorado/Ignorada” entre as variáveis analisadas. Devido ao fato de só existir uma observação na categoria “Não” esta variável não foi incluída na análise de fatores associados.

Em relação ao grupo de contatos domiciliares, maioria dos participantes são contatos de casos classificados como multibacilares (77,4%; n=236); da forma clínica dimorfa (43,6%; n=133), seguida da virchowiana (24,3%; n=74); com baciloscopia positiva (58,7%; n=179); com grau 1 de incapacidade física (55,7%; n=170). Além disso, 47,9% (n=146) são contatos de casos com pelo menos um nervo acometido e 19,7% (n=60) são contatos de casos com histórico de reação ou uso de medicação para reação. As proporções observadas para contatos de acordo com o número de lesões cutâneas do caso índice foram muito semelhantes.

Tabela 3 – Distribuição dos participantes do estudo segundo características clínicas dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2015

Variáveis	Casos de hanseníase		Contatos domiciliares	
	n	%	n	%
Ano do diagnóstico				
2010	21	13,9	33	10,8
2011	34	22,5	74	24,3
2012	32	21,2	59	19,3
2013	23	15,2	64	21,0
2014	27	17,9	50	16,4
2015	5	3,3	14	4,6
Ignorado	9	6,0	11	3,6
Classificação operacional				
Paucibacilar	29	19,2	63	20,7
Multibacilar	119	78,8	236	77,4
Ignorado	3	2,0	6	2,0
Forma clínica				
Indeterminada	16	10,6	37	12,1
Tuberculóide	20	13,2	35	11,5
Dimorfa	72	47,7	133	43,6
Virchowiana	30	19,9	74	24,3
Ignorada	13	8,6	26	8,5
Baciloscopia				
Negativa	34	22,5	64	21,0
Positiva	82	54,3	179	58,7
Ignorada	35	23,2	62	20,3
Grau de incapacidade física no diagnóstico				
Grau 0	54	35,8	90	29,5
Grau 1	73	48,3	170	55,7
Grau 2	11	7,3	20	6,6
Ignorado	13	8,6	25	8,2
Número de lesões				
≤ 5	68	45,0	134	43,9
> 5	64	42,4	135	44,3
Ignorado	19	12,6	36	11,8
Número de nervos acometidos				
0	64	42,4	121	39,7
≥ 1	69	45,7	146	47,9
Ignorado	18	11,9	38	12,5
Histórico de reação ou uso de medicação para reação				
Não	1	0,7	1	0,3
Sim	34	22,5	60	19,7
Ignorado	116	76,8	244	80,0
Total	151	100,0	305	100,0

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Em relação a situação de tratamento, observou-se que dos 115 casos visitados em 2014, 26 estavam em tratamento (22,6%) e 81 (70,4%) tinham concluído o tratamento e dos 124 casos visitados em 2015, 25 (20,2%) estavam em tratamento e 94 (75,8%) tinham concluído o tratamento. Entre os 236 contatos domiciliares avaliados em 2014, 67 (28,4%) são contatos de casos que estavam em tratamento e 131 (55,5%) são contatos de casos que tinham concluído o tratamento e entre os 230 contatos avaliados em 2015, 35 (15,2%) são contatos de casos em tratamento e 146 (63,5%) são contatos de casos que já tiveram alta. Para os demais participantes não foi possível fazer esta avaliação, uma vez que as informações da data de início do tratamento ou data da alta do caso índice de hanseníase não estavam disponíveis.

A avaliação do tempo de tratamento dos casos que não tiveram alta até a data da coleta de dados foi realizada de acordo com a classificação operacional. Os casos de hanseníase cujo tempo de tratamento excedia o recomendado pelo Ministério da Saúde, de acordo com a classificação operacional - até nove meses para casos paucibacilares e até 18 meses para casos multibacilares - foram excluídos desta análise, uma vez que já devem ter recebido alta, mas por problemas operacionais no SINAN a informação ainda não estava disponível para consulta no sistema.

O tempo de tratamento variou de um a 18 meses para os casos visitados em 2014 e de menos de um mês a 17 meses para os casos visitados em 2015. Entre os casos que tinham concluído o tratamento, o tempo de alta variou de dois a 46 meses para os casos visitados em 2014 e de dois a 59 meses para os casos visitados em 2015. Como forma de avaliar os dois grupos simultaneamente utilizou-se a variável tempo desde o início de tratamento que para os 151 casos que participaram do estudo variou de menos de um mês a 69 meses.

A avaliação da situação vacinal com BCG foi realizada em 145 casos de hanseníase e em 300 contatos domiciliares. Dentre os participantes avaliados, 66,9% dos casos de hanseníase (n=97) não apresentavam cicatriz da vacina, 28,3% (n=41) apresentavam uma cicatriz e 4,8% (n=7) apresentavam duas cicatrizes. No grupo de contatos domiciliares, 15,0% dos participantes avaliados (n=45) não apresentavam cicatriz da vacina, 50,7% (n=152) apresentavam uma cicatriz e 34,3% (n=103) apresentavam duas cicatrizes.

Em relação às condições de moradia, a análise da razão de moradores por cômodos e dormitórios evidenciou que a maioria dos domicílios dos casos de hanseníase tinha até um morador por cômodo (95,8%; n=138), com variação de 0,9 a 1,43 e até um morador por dormitório (57,6%; n=83), variando de 0,15 a 3,33. Para os contatos domiciliares

também foi observada maior proporção de domicílios com até um morador por cômodo (90,6%; n=251), variando de 0,9 a 1,5. Para a proporção de moradores por dormitório, no entanto, a maioria dos domicílios dos contatos domiciliares tinha mais de um morador por dormitório (60,3%; n=167), com variação de 0,15 a 4,0. Para estas variáveis foram excluídos sete casos de hanseníase e 28 contatos domiciliares que mudaram de domicílio entre os dois anos de avaliação.

A avaliação dermatoneurológica foi realizada em todos os contatos domiciliares de casos de hanseníase. Foi identificado pelo menos um sinal sugestivo de hanseníase (mancha com alteração de sensibilidade, placa, tubérculo, nódulo, infiltração, espessamento neural, redução de força muscular ou alteração de sensibilidade nas mãos e nos pés) em 4,3% dos contatos domiciliares (n=13), que foram encaminhados para avaliação nos serviços de saúde dos municípios.

Até a conclusão da coleta de dados não foi possível avaliar o esclarecimento da suspeição diagnóstica pelos serviços de saúde locais. Foram avaliadas as notificações dos casos novos de hanseníase, residentes nos municípios que compuseram o cenário do estudo, diagnosticados desde o período da coleta de dados até o mês de abril de 2016 e identificou-se que dois contatos domiciliares que participaram do estudo foram diagnosticados com hanseníase.

Destaca-se que estes dois contatos foram excluídos da análise de dados do estudo e que apresentavam as seguintes características: eram mulheres, com 35 e 57 anos de idade; tinham menos de 08 anos de escolaridade; apresentavam soropositividade anti NDOHSA e NDOLID; eram contatos intradomiciliares de casos multibacilares, sem incapacidades físicas, que apresentavam soropositividade aos três antígenos simultaneamente. Além disso, um contato não apresentava cicatriz de BCG e tinha parentesco consanguíneo com o caso índice e o outro compartilhava o dormitório com o caso índice e apresentava sinais sugestivos de hanseníase.

O grau de parentesco e as características de convivência dos contatos domiciliares com os casos índice de hanseníase estão apresentados na Tabela 4. Observa-se que a maioria dos contatos (69,5%; n=212) apresenta parentesco consanguíneo com o caso índice de hanseníase e que destes 71,2% (n=151) apresentam parentesco consanguíneo considerado de primeiro grau. Dos 305 contatos, 237 (77,7%) residiam com o caso índice antes da data do diagnóstico e continuam residindo atualmente. A maioria dos contatos é intradomiciliar (n=236) e 25,2% (n=77) compartilhava o dormitório com o caso índice de hanseníase. Em relação ao tempo de convivência até o diagnóstico, o máximo foram 62

anos, com mediana de 15 anos e 69,5% dos contatos (n=212) residiu com o caso índice de hanseníase por mais de sete anos antes da data do diagnóstico.

Tabela 4 – Grau de parentesco e características de convivência dos contatos domiciliares com os casos índice de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2014

Variáveis	n	%
Parentesco		
Consanguíneo de primeiro grau - pai, mãe, filho(a), irmão (ã)	151	49,5
Consanguíneo - outros	61	20,0
Não consanguíneo	92	30,2
Ignorado	1	0,3
Reside com o caso índice		
Não, mas residia até 05 anos antes da data do diagnóstico	66	21,6
Sim, desde a época do diagnóstico	237	77,7
Ignorado	2	0,7
Situação de convivência com o caso índice		
Dorme no mesmo cômodo	77	25,2
Dorme no mesmo domicílio	159	52,1
Dorme no mesmo terreno	67	22,0
Ignorado	2	0,7
Tempo de contato com o caso índice antes do diagnóstico (anos)		
Até 07 anos	64	21,0
Mais de 07 anos	212	69,5
Ignorado	29	9,5
Total	305	100,0

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

4.2 Perfil epidemiológico da hanseníase no cenário de estudo

Os indicadores foram calculados anualmente para o período de 2006 a 2015 como forma de diluir variações operacionais e permitir uma melhor avaliação do comportamento da endemia na região. As características epidemiológicas dos município que compuseram o cenário de estudo estão apresentadas na Tabela 5.

A partir da análise dos indicadores calculados anualmente para o período de 2006 a 2015, observou-se mudanças no perfil epidemiológico da hanseníase, principalmente nos últimos cinco anos. Considerando estas variações, optou-se por apresentar a média destes

indicadores para os 10 anos avaliados; para o período de 2010 a 2015 - utilizado para as análises estatísticas, considerando que é o mesmo período adotado como critério para seleção dos casos de hanseníase e seus contatos - e para o período de 2006 a 2009 como forma de descrever a mudança de perfil epidemiológico ao longo dos anos.

Os indicadores epidemiológicos: taxa de detecção de casos novos; taxa de detecção de casos novos na população de 0 a 14 anos e taxa de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico apresentaram tendência de redução para a maioria dos municípios, comparando-se os períodos de 2010 a 2015 e de 2006 a 2009.

No período de 2006 a 2009 as taxas de detecção caracterizavam todos os municípios como hiperendêmicos e no período de 2010 a 2015 metade dos municípios passou a apresentar taxas muito altas de detecção.

Para a taxa de detecção de casos novos em menores de 15 anos, as oscilações foram maiores: um município considerado hiperendêmico passou a apresentar taxa considerada muito alta; três municípios que apresentavam taxas muito altas ou hiperendêmicas no período de 2006 a 2009 não tiveram registro de casos nesta faixa etária no período de 2010 a 2015 e um município que não teve casos nesta faixa etária entre 2006 e 2009 apresentou taxa muito alta no período de 2010 a 2015.

Destaca-se o aumento na taxa de detecção de casos novos com grau 2 de incapacidade física no período de 2010 a 2015 para um município que não apresentou registro de casos novos com grau 2 de incapacidade física no período de 2006 a 2009.

Para os indicadores proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico e proporção de casos multibacilares, observou-se tendência de aumento para a maioria dos municípios, comparando-se os períodos de 2010 a 2015 e de 2006 a 2009.

Destaca-se que para um dos municípios todos os casos diagnosticados no período de 2010 a 2015 foram classificados como multibacilares e que dois municípios que apresentavam proporção de casos com grau 2 classificada como média passaram a apresentar proporções altas.

Estima-se que no período de 2010 a 2014, deixaram de ser detectados 112 casos de hanseníase nos municípios que compuseram o cenário de estudo. A partir da soma destes casos aos casos prevalentes em 2015 foi calculada a taxa estimada de prevalência real para o ano de 2015.

Tabela 5 – Características epidemiológicas dos municípios que compuseram o cenário de estudo, microrregião de Almenara, 2010-2015

Características epidemiológicas	Município					
	Almenara	Felisburgo	Jacinto	Jordânia	Palmópolis	Rubim
Taxa de detecção de casos novos de hanseníase						
Média 2006 - 2015	63,35	66,02	42,81	33,99	87,22	35,21
Média 2006 - 2009	98,20	100,60	72,40	46,88	85,97	45,68
Média 2010 - 2015	43,44	46,27	25,91	26,62	87,94	29,23
Taxa de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos						
Média 2006 - 2015	14,52	34,09	2,99	3,33	4,42	4,02
Média 2006 - 2009	21,64	59,53	7,47	8,33	11,06	0,00
Média 2010 - 2015	9,77	17,13	0,00	0,00	0,00	6,71
Taxa de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico						
Média 2006 - 2015	5,25	10,26	3,23	2,91	1,51	1,98
Média 2006 - 2009	8,72	11,37	4,03	4,94	0,00	2,54
Média 2010 - 2015	2,93	9,52	2,71	1,55	2,51	1,61
Proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico entre os casos novos avaliados						
Média 2006 - 2015	8,28	19,41	7,92	4,72	1,43	12,50
Média 2006 - 2009	9,20	8,12	4,17	5,56	0,00	6,25
Média 2010 - 2015	7,67	26,94	10,42	4,17	2,38	16,67
Proporção de casos multibacilares entre os casos novos						
Média 2006 - 2015	71,63	51,44	63,27	72,70	61,37	89,44
Média 2006 - 2009	52,53	37,35	63,19	31,75	59,62	93,75
Média 2010 - 2015	84,36	60,83	63,33	100,00	62,54	86,00
Taxa de prevalência - 2015						
	3,87	1,36	0,08	0,00	9,37	0,00
Taxa estimada de prevalência real - 2015						
	17,61	13,63	10,37	6,47	31,23	12,58

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

4.3 Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID

Os resultados obtidos da repetição dos experimentos ELISA confirmaram a oscilação de valores de Índice ELISA das amostras para os diferentes lotes utilizados e para o mesmo lote em diferentes dias de experimento no grupo de casos de hanseníase (Tabela 6) e no grupo de contatos domiciliares (Tabela 7).

No grupo de casos de hanseníase, das 20 amostras avaliadas, observou-se diferenças de valores do IE, que alterariam a classificação do resultado em cinco amostras para o antígeno NDOHSA (25,0%); três amostras para o antígeno LID-1 (15,0%) e nove amostras para o antígeno NDOLID (45,0%). Entre os contatos domiciliares, das 23 amostras avaliadas, estas variações foram observadas em sete amostras para o NDOHSA (30,4%); seis amostras para o LID-1 (26,1%) e 12 amostras para o NDOLID (52,2%).

As oscilações foram observadas para todos os lotes utilizados e as maiores proporções ocorreram no grupo de contatos domiciliares, que apresenta valores mais baixos de Índice ELISA. Em relação aos três antígenos avaliados, o NDOLID apresentou a maior proporção de variação dos resultados nos dois grupos de estudo.

Tabela 6 – Índice ELISA das amostras de casos de hanseníase testadas com diferentes lotes dos antígenos NDOHSA, LID-1 e NDOLID em experimentos realizados em diferentes dias

Amostras analisadas	Lote 2 - Março/2015			Lote 1 - Agosto/2015			Lote 2 - Agosto/2015			Lote 2 - Setembro/2015			Lote 3 - Setembro/2015		
	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID
Casos de hanseníase															
I281	7,94	1,69	1,03	1,38	1,00	1,24	1,09	0,34	0,40	1,21	0,88	1,35	1,14	0,42	0,90
I700	5,86	7,86	5,66	7,21	7,76	3,46	7,01	9,63	4,30	6,77	12,64	6,73	8,71	11,14	4,57
I701	0,14	0,50	0,22	0,71	0,83	0,71	0,22	0,15	-	0,57	0,65	0,63	0,57	0,47	0,48
I703	0,20	0,52	0,29	0,94	1,01	1,04	0,32	0,17	0,15	0,76	0,67	0,80	0,70	0,51	0,60
I704	0,24	0,68	0,45	0,98	0,99	1,08	0,45	0,47	0,44	0,69	0,87	1,31	0,86	0,73	0,70
I706	0,38	0,62	0,52	1,55	1,04	1,16	1,17	0,41	0,63	1,10	0,96	1,10	1,15	0,61	0,84
I708	5,70	15,39	3,38	7,68	11,37	4,21	6,73	9,24	4,49	6,61	16,04	7,06	8,71	13,87	4,83
I711	1,50	0,95	1,31	1,39	0,78	1,04	1,36	0,17	0,58	1,41	0,65	1,17	1,26	0,56	0,87
I722	0,39	0,64	0,94	1,18	1,16	1,15	0,88	0,31	0,60	1,10	1,09	1,14	1,00	0,68	0,85
I730	0,88	1,02	0,97	1,10	0,78	0,94	0,72	0,15	0,54	0,80	0,60	0,92	0,80	0,47	0,58
I765	3,23	3,37	1,70	3,32	2,34	1,91	3,22	1,89	1,94	2,56	2,34	2,57	3,25	1,77	1,95
I784	6,99	11,33	3,97	8,37	5,90	3,22	8,30	3,81	3,52	8,45	6,79	5,76	10,45	5,35	4,72
I789	1,35	0,50	1,22	1,03	0,81	0,91	0,89	0,17	0,85	1,10	0,75	1,13	1,19	0,54	0,84
I801	1,80	1,02	1,99	1,93	1,04	1,29	1,84	0,27	1,18	3,00	0,92	2,08	2,19	0,62	1,33
I807	1,05	0,80	1,12	1,35	0,99	0,88	1,66	0,19	0,83	1,83	0,79	1,17	1,19	0,62	0,89
I818	0,59	0,90	0,56	0,64	0,83	0,75	0,39	0,22	0,16	0,66	0,68	0,72	0,73	0,50	0,52
I820	1,68	1,16	1,30	1,45	0,90	1,13	1,37	0,30	0,73	1,65	0,82	1,47	1,72	0,69	1,10
I826	4,91	6,28	4,47	6,11	3,62	2,85	5,35	2,21	2,58	4,74	3,48	3,73	5,56	2,49	2,92
I835	0,80	0,80	0,93	0,85	0,76	0,81	0,86	0,21	0,42	0,85	0,73	0,95	0,87	0,55	0,67
I841	8,15	16,68	1,75	1,04	1,00	0,95	0,64	0,15	0,26	0,81	0,71	0,94	0,81	0,55	0,63

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: as células com fonte vermelha indicam amostras positivas, com valores de índice ELISA (IE) superiores a 1,1. As células sombreadas indicam resultados discrepantes (positivos ou negativos) entre as análises, utilizou-se como valor de referência o resultado que foi predominante entre as cinco análises. As células destacadas em marrom indicam discrepâncias de resultado para o antígeno NDOHSA, as células destacadas em cinza indicam discrepâncias de resultado para o antígeno LID-1 e as células destacadas em verde indicam discrepâncias de resultados para o antígeno NDOLID.

Tabela 7 – Índice ELISA das amostras de contatos domiciliares de casos de hanseníase testadas com diferentes lotes dos antígenos NDOHSA, LID-1 e NDOLID em experimentos realizados em diferentes dias

Amostras analisadas	Lote 2 - Março/2015			Lote 1 - Agosto/2015			Lote 2 - Agosto/2015			Lote 2 - Setembro/2015			Lote 3 - Setembro/2015			
	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	NDOHSA	LID-1	NDOLID	
Contatos domiciliares																
C046	1,15	0,49	1,42	1,22	0,90	1,21	0,99	0,23	0,61	0,93	0,71	1,06	0,86	0,53	0,72	
C108	1,07	0,95	0,48	0,76	0,72	0,77	0,48	0,13	0,18	0,80	0,69	0,85	0,77	0,58	0,58	
C1604	0,23	0,57	0,39	0,98	0,82	1,01	0,71	0,17	0,41	0,94	0,71	0,93	0,82	0,55	0,65	
C1606	0,16	0,61	0,29	1,10	1,04	0,87	0,39	0,28	0,30	1,08	0,73	0,89	0,71	0,61	0,62	
C1607	0,37	0,59	0,48	0,95	0,88	0,92	0,72	0,28	0,41	0,81	0,70	0,92	0,93	0,60	0,70	
C1624	6,58	0,88	0,71	0,75	0,93	0,80	0,46	0,15	0,37	0,79	1,00	0,92	1,06	0,78	0,69	
C1626	1,29	0,67	1,04	1,59	0,97	1,34	2,52	0,48	1,18	2,46	0,89	1,79	1,86	0,62	1,06	
C1645	3,70	0,52	2,21	2,66	0,80	1,53	3,27	0,29	1,70	2,64	0,81	2,17	2,82	0,62	1,55	
C1667	0,99	1,58	0,55	0,81	0,99	0,93	0,74	0,53	0,55	0,93	1,09	1,10	0,92	1,04	0,79	
C1669	-	-	-	1,10	0,97	1,03	1,50	0,26	0,95	1,58	1,20	1,59	1,20	0,76	0,93	
C1703	0,53	0,70	0,62	0,66	1,07	1,10	0,13	0,41	0,41	0,71	1,31	0,99	0,64	0,83	0,58	
C1728	0,61	1,05	0,86	0,74	0,87	0,72	0,38	0,29	0,28	0,80	0,76	0,87	0,64	0,67	0,54	
C1756	1,35	0,50	1,22	1,03	0,81	0,91	0,89	0,17	0,85	1,10	0,75	1,13	1,19	0,54	0,84	
C1801	0,83	0,92	3,72	0,85	0,84	0,83	1,02	0,22	0,31	1,22	1,07	1,07	1,11	0,74	0,70	
C1810	1,18	0,93	1,15	1,08	1,10	1,05	1,14	0,36	0,67	1,37	0,92	1,06	0,96	0,75	0,81	
C1851	0,91	0,43	0,85	0,70	0,93	0,74	0,65	0,07	0,15	0,84	0,58	0,71	0,64	0,45	0,53	
C1856	1,37	1,02	1,55	1,32	1,06	0,97	1,08	0,39	0,70	1,30	0,96	1,19	1,26	0,87	0,92	
C1864	3,47	0,86	1,81	4,23	0,92	2,20	4,99	0,16	2,34	4,49	0,81	3,11	4,77	0,58	2,31	
C1866	1,26	1,23	1,08	1,38	0,84	1,14	1,12	0,20	0,96	1,87	0,72	1,56	1,29	0,63	0,92	
C1870	0,98	0,97	1,09	0,94	0,89	0,79	0,49	0,18	-	0,91	0,69	0,91	0,77	0,51	0,62	
C1884	1,54	1,98	1,78	2,20	0,93	1,43	1,66	0,38	0,86	1,58	1,08	1,63	1,48	0,90	1,11	
C1906	0,86	1,15	0,88	0,72	1,16	0,85	0,38	0,35	0,59	0,76	0,94	0,90	0,68	0,65	0,85	
C380	0,41	0,58	0,75	1,41	0,93	1,15	1,35	0,19	0,95	1,02	0,86	1,32	1,16	0,60	0,96	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: as células com fonte vermelha indicam amostras positivas, com valores de índice ELISA (IE) superiores a 1,1. As células sombreadas indicam resultados discrepantes (positivos ou negativos) entre as análises, utilizou-se como valor de referência o resultado que foi predominante entre as cinco análises. As células destacadas em marrom indicam discrepâncias de resultado para o antígeno NDOHSA, as células destacadas em cinza indicam discrepâncias de resultado para o antígeno LID-1 e as células destacadas em verde indicam discrepâncias de resultados para o antígeno NDOLID.

O teste *Kappa* foi utilizado para avaliar a concordância, a partir de combinações dois a dois dos resultados por lote e nas três análises diferentes realizadas com o lote 2 (análise 1 - março; análise 2 - agosto; análise 3 - setembro), da seguinte forma:

- a) NDOHSA (lote 1 x lote 2; lote 2 x lote 3; lote 3 x lote 1);
- b) LID-1 (lote 1 x lote 2; lote 2 x lote 3; lote 3 x lote 1);
- c) NDOLID (lote 1 x lote 2; lote 2 x lote 3; lote 3 x lote 1);
- d) Lote 2: NDOHSA (análise 1 x análise 2; análise 2 x análise 3; análise 3 x análise 1);
- e) Lote 2: LID-1 (análise 1 x análise 2; análise 2 x análise 3; análise 3 x análise 1);
- f) Lote 2: NDOLID (análise 1 x análise 2; análise 2 x análise 3; análise 3 x análise 1)

Os resultados para o grupo de casos de hanseníase e de contatos domiciliares estão apresentados na Tabela 8 e na Tabela 9, respectivamente.

Tabela 8 – Análise da confiabilidade dos índices ELISA anti NDOHSA, LID1 e NDOLID categorizados entre casos de hanseníase

Comparação		<i>Kappa</i>		
		NDOHSA	LID 1	NDOLID
Entre lotes	Lote 1 x Lote 2	0,49*	0,56*	0,30
	Lote 1 x Lote 3	0,69*	0,67*	0,61*
	Lote 2 x Lote 3	0,79*	0,87*	0,70*
Lote 2	Análise 1 x Análise 2	0,70*	0,67*	0,50*
	Análise 1 x Análise 3	0,50*	0,67*	0,48*
	Análise 2 x Análise 3	0,70*	1,00*	0,28

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *valor $p < 0,05$

Tabela 9 – Análise da confiabilidade dos índices ELISA anti NDOHSA, LID1 e NDOLID categorizados entre contatos domiciliares

Comparação		<i>Kappa</i>		
		NDOHSA	LID 1	NDOLID
Entre lotes	Lote 1 x Lote 2	0,63*	0,35*	0,21
	Lote 1 x Lote 3	0,54*	0,45*	0,43*
	Lote 2 x Lote 3	0,73*	0,98*	0,49*
Lote 2	Análise 1 x Análise 2	0,53*	0,45	0,20
	Análise 1 x Análise 3	0,63*	-	0,33
	Análise 2 x Análise 3	0,72*	0,68*	0,32*

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *valor $p < 0,05$

No grupo de casos de hanseníase os valores do teste *Kappa* na comparação entre os diferentes lotes variaram de 0,30 (concordância regular) a 0,87 (concordância quase perfeita) e na comparação das diferentes análises para o lote 2 variaram de 0,28 (concordância regular) a 1,00 (concordância perfeita).

No grupo de contatos os valores do teste *Kappa* na comparação entre os diferentes lotes variaram de 0,20 (concordância regular) a 0,98 (concordância quase perfeita) e na comparação das diferentes análises para o lote 2 variaram de 0,20 (concordância leve) a 0,72 (concordância substancial).

Na maioria das avaliações realizadas o grupo de contatos domiciliares apresentou os menores valores de teste *Kappa* e as piores concordâncias foram observadas para o NDOLID nos dois grupos de estudo. Além disso, as concordâncias foram significativas para a maioria das comparações realizadas. No grupo de casos, apenas para o NDOLID as comparações lote 1 x lote 2 e análise 2 x análise 3 do lote 2 não foram significativas. No grupo de contatos as comparações lote 1 x lote 2, análise 1 x análise 3 e análise 2 x análise 3 do lote 2 para NDOLID e análise 1 x análise 2 do lote 2 para LID-1 não foram significativas.

Considerando que as variações descritas anteriormente ocorreram nos experimentos com os três lotes avaliados, optou-se por manter as análises com o lote 2. Como forma de minimizar essas variações para cada amostra com valores de IE considerados discrepantes (valores de IE classificados como positivo em um dos poços da duplicata e negativo no outro poço da duplicata e/ou 25% ou mais de variação nos valores de IE entre os poços das duplicatas) a análise foi repetida pelo menos duas vezes de forma que não houvesse discrepância entre os resultados das duplicatas.

Na coleta de dados de 2014, os testes sorológicos foram realizados em 107 dos 115 casos de hanseníase e em 218 dos 236 contatos domiciliares dos casos de hanseníase que participaram do estudo, o que corresponde a 93,0% e 92,4% do total de participantes, respectivamente. Em 2015, os testes sorológicos foram realizados em 115 dos 124 casos de hanseníase e em 205 dos 230 contatos domiciliares dos casos de hanseníase, o que corresponde a 92,7% e 89,1% do total de participantes, respectivamente. Os demais participantes não tiveram os testes sorológicos realizados devido a não realização da coleta das amostras de sangue, por recusa do participante ou problemas durante a coleta, que impossibilitaram a obtenção das amostras.

O total de casos de hanseníase (n=80) e de contatos domiciliares (n=141) que foram revisitados e realizam os testes sorológicos em 2015, corresponde a 74,8% e 64,7% do total de participantes que realizaram os testes em 2014, respectivamente. Os demais casos de

hanseníase e contatos domiciliares, incluídos no estudo em 2014, não foram localizados ou recusaram participar do estudo no ano de 2015. Além disso, em 2015, foram incluídos no estudo 105 participantes, que são casos novos de hanseníase e seus contatos domiciliares ou casos diagnosticados no período de 2010 a 2014 e seus contatos, que não foram localizados na primeira coleta de dados, em 2014.

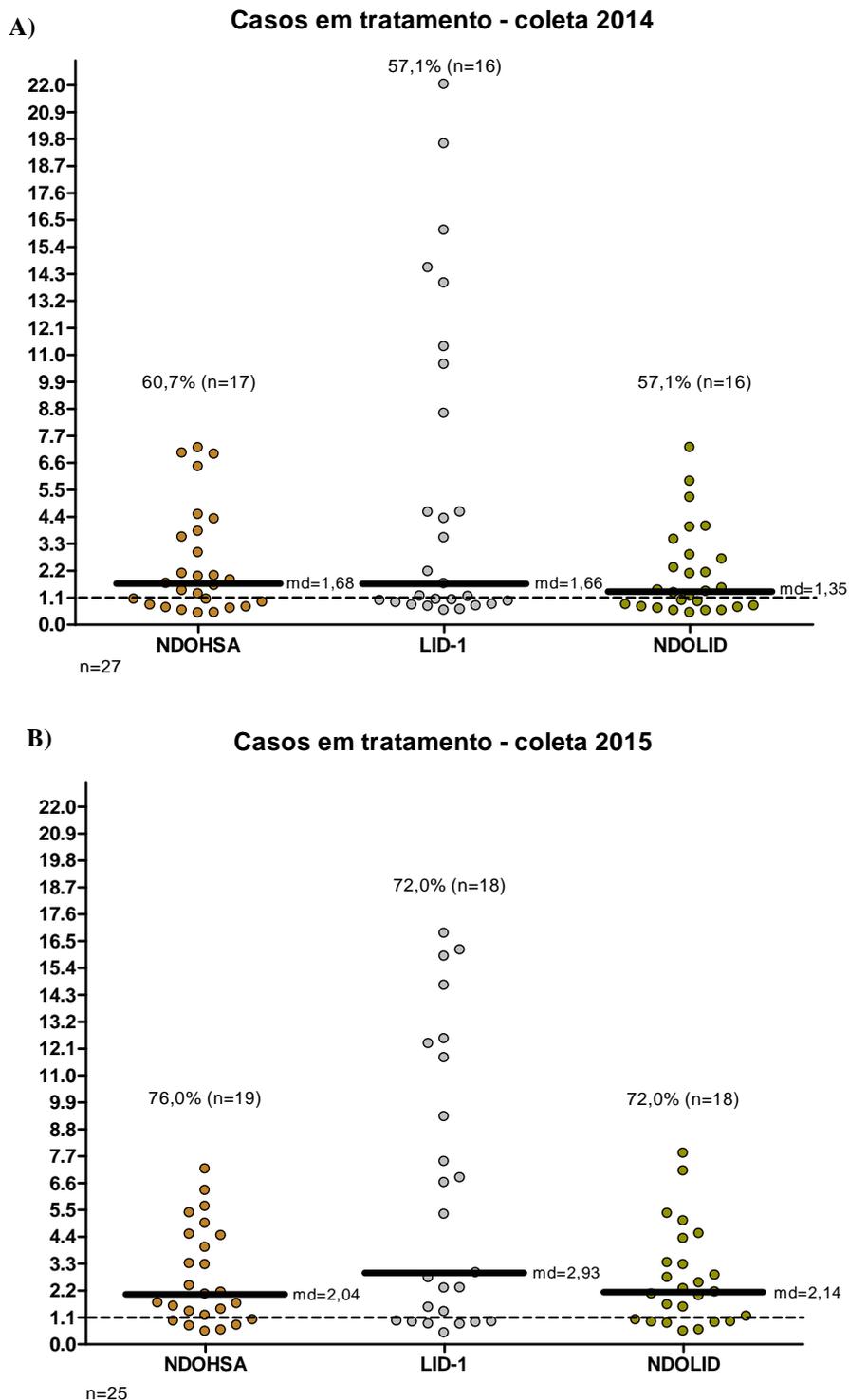
4.3.1 Testes sorológicos dos casos de hanseníase

Optou-se por estratificar os resultados dos casos de hanseníase de acordo com a situação de tratamento (em tratamento ou tratamento concluído) no momento da coleta de dados, uma vez que a realização do tratamento tem influência na reatividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.

Do total de casos de hanseníase em tratamento em 2014 (n=27) e em 2015 (n=25), observou-se maior proporção de soropositividade ao antígeno NDOHSA (60,7%; n=17 e 76,0%; n=19, respectivamente). A soropositividade aos demais antígenos (LID-1 e NDOLID) foi a mesma em cada ano de avaliação, sendo 57,1% (n=16) em 2014 e 72,0 (n=18) em 2015. As maiores medianas de IE para os três antígenos foram observadas na coleta de 2015, com o maior valor para o antígeno LID-1 (2,93). Em 2014, a maior mediana foi observada para NDOHSA (1,68), no entanto, o valor foi muito próximo da mediana observada para LID-1 (1,66) (Figura 3).

Para os casos de hanseníase com tratamento concluído em 2014 (n=79) e em 2015 (n=87), as proporções de soropositividade observadas para os três antígenos foram inferiores as proporções dos casos que estavam em tratamento durante as coletas de dados. Observou-se maior proporção de soropositividade ao antígeno NDOLID (39,5%, n=34) em 2014 e ao antígeno LID-1 (40,0%, n=38) em 2015. No entanto, as diferenças nas proporções de soropositividade aos três antígenos analisados tiveram variações inferiores a 5% nos dois anos de avaliação. As medianas de IE para os três antígenos apresentaram valores parecidos e foram inferiores a 1,1 (Figura 4).

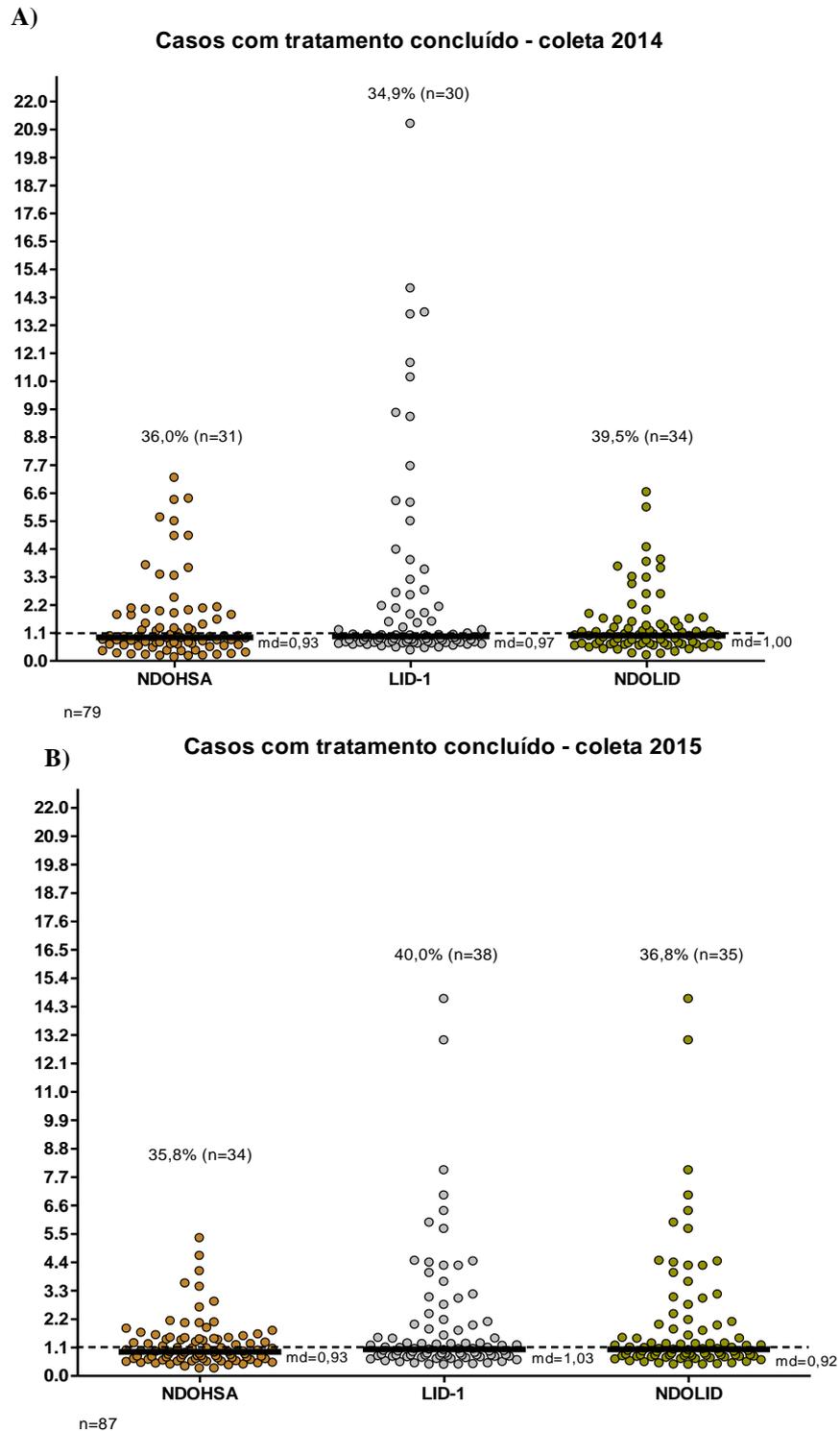
Figura 3 – Índice ELISA (IE) anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase em tratamento em 2014 e em 2015



Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: cada ponto na figura corresponde ao valor de IE de cada participante. A mediana (md) do IE para cada antígeno é representada pela linha horizontal contínua. A linha horizontal tracejada representa o ponto de corte dos resultados positivos (Índice ELISA > 1,1). A) Casos de hanseníase em tratamento na coleta realizada em 2014. B) Casos de hanseníase em tratamento na coleta realizada em 2015.

Figura 4 – Índice ELISA (IE) anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos com tratamento concluído em 2014 e em 2015



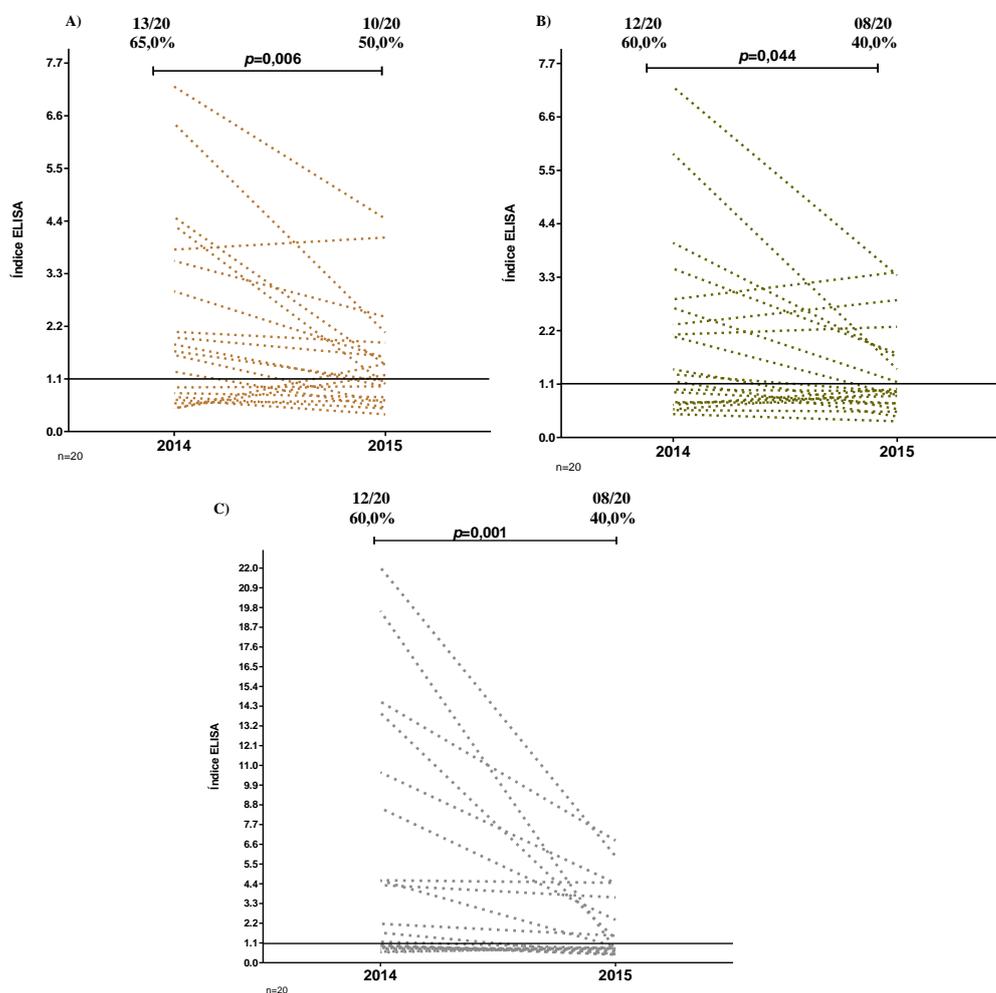
Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: Cada ponto corresponde ao valor de IE de cada participante. A mediana (md) do IE para cada antígeno é representada pela linha horizontal contínua. A linha horizontal tracejada representa o ponto de corte dos resultados positivos (IE>1,1). A) Casos de hanseníase com tratamento concluído na coleta realizada em 2014. B) Casos de hanseníase com tratamento concluído na coleta realizada em 2015.

A avaliação das variações do índice ELISA entre os anos de coleta foi realizada considerando o ano de 2014 como referência.

No grupo de casos que estavam em tratamento no ano de 2014, observou-se redução do IE de 75,0% dos participantes (n=15) para o antígeno NDOHSA; de 85,0% (n= 17) para o antígeno LID-1 e de 70,0% (n=14) para o antígeno NDOLID. Verificou-se também redução da proporção de soropositividade e redução significativa dos valores das medianas entre 2014 e 2015 para os três antígenos avaliados (Figura 5).

Figura 5 – Variação do Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase que estavam em tratamento em 2014

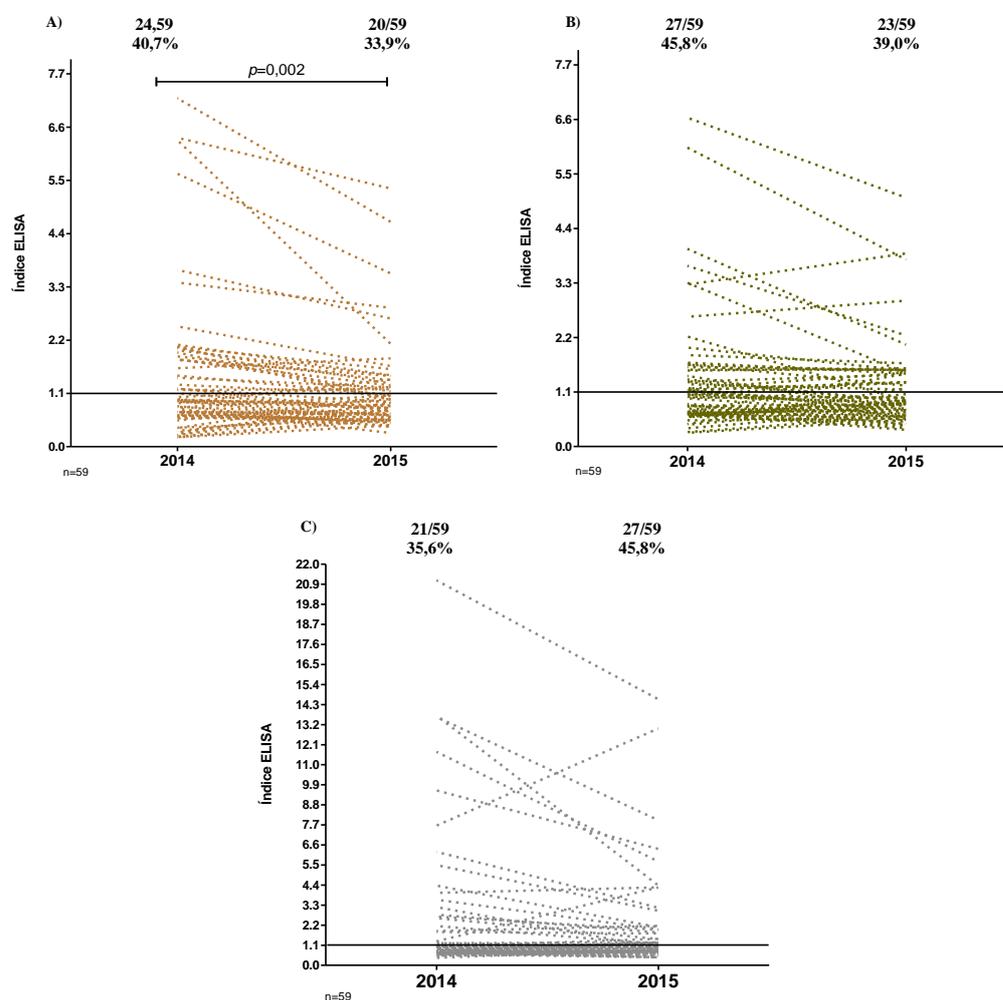


Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: cada linha tracejada na figura corresponde aos valores de IE observados para cada participante. A linha horizontal contínua representa o ponto de corte dos resultados positivos (Índice ELISA > 1,1). A) NDOHSA: mediana em 2015 (1,46) foi significativamente inferior a mediana em 2014 (2,39) pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z = -2,732$; $p = 0,006$). B) NDOLID: mediana em 2015 (0,94) foi significativamente inferior a mediana em 2014 (1,35) pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z = -2,02$; $p = 0,044$). C) LID-1: mediana em 2015 (0,83) foi significativamente inferior a mediana em 2014 (1,91) pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z = -3,44$; $p = 0,001$).

Para os casos com tratamento concluído, observou-se redução do IE de 69,5% dos participantes (n=41) para o antígeno NDOHSA; de 50,8% (n= 30) para o antígeno LID-1 e de 59,3% (n=35) para o antígeno NDOLID. Verificou-se também redução da proporção de soropositividade para os antígenos NDOHSA e NDOLID e redução significativa dos valores das medianas de IE dos anos 2014 e 2015 para o antígeno NDOHSA. Para o antígeno LID-1 houve aumento da proporção de soropositividade e do valor da mediana, no entanto, as diferenças não foram significativas (Figura 6).

Figura 6 – Variação do Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase com tratamento concluído em 2014 e em 2015



Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.
 Nota: cada linha tracejada na figura corresponde aos valores de IE observados para cada participante. A linha horizontal contínua representa o ponto de corte dos resultados positivos (Índice ELISA > 1,1). A) NDOHSA: mediana em 2015 (0,91) foi significativamente inferior a mediana em 2014 (0,95) pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z = -3,05$; $p = 0,002$). B) NDOLID: mediana em 2015 (0,91) foi inferior a mediana em 2014 (1,05) sem significância estatística pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z = -1,90$; $p = 0,057$). C) LID-1: mediana em 2015 (1,04) foi superior a mediana em 2014 (0,97) sem significância estatística pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z = -1,15$; $p = 0,251$).

Considerando a classificação operacional dos casos de hanseníase, a soropositividade aos três antígenos testados foi maior no grupo de casos multibacilares em relação aos paucibacilares nos dois anos de avaliação. Em 2014, a proporção de positividade entre os casos PB para os antígenos NDOHSA e NDOLID foi a mesma, totalizando 12,5% dos casos (n=3) e entre os casos MB o antígeno NDOLID apresentou maior proporção de soropositividade (56,8%; n=46). No ano de 2015, a maior proporção de soropositividade foi observada para o antígeno NDOHSA (20,0%; n=4) entre os casos PB e para o antígeno LID-1 entre os casos MB (56,5%; n=52). As proporções de soropositividade anti NDHOSA, LID-1 e NDOLID nos dois anos de estudo apresentaram valores semelhantes no grupo de casos MB (Tabela 10).

Tabela 10 – Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID segundo classificação operacional dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2014

Grupo de estudo	Coleta 2014				Coleta 2015				
	Soropositividade* n (%)				Soropositividade* n (%)				
	n	NDOHSA	LID-1	NDOLID	n	NDOHSA	LID-1	NDOLID	
Casos de hanseníase	PB	24	3 (12,5)	0 (0,0)	3 (12,5)	20	4 (20,0)	3 (15,0)	2 (10,0)
	MB	81	44 (54,3)	45 (55,6)	46 (56,8)	92	48 (52,2)	52 (56,5)	51 (55,4)
	Ignorado	2	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	3	3 (100,0)	4 (100,0)	2 (66,7)

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: PB - Paucibacilar; MB – Multibacilar. * Índice ELISA > 1,1

A concordância (teste *Kappa*), comparando-se os casos com resultado positivo para NDOHSA ou LID-1 e os casos com resultado positivo NDOLID, variou de substancial a perfeita para a coleta de 2014. Do total de casos avaliados, 19,0% (n= 11) dos positivos a um dos antígenos não foi positivo para NDOLID. Considerando a classificação operacional, 20,8% (n= 11) dos casos MB apresentou soropositividade a um dos antígenos e não foi positivo para NDOLID. Na coleta de 2015, a concordância variou de regular a moderada e 27,8% (n= 11) dos casos positivos a um dos antígenos não foi positivo para NDOLID. De acordo com a classificação operacional, 66,7% (n= 04) dos casos PB e 23,8% (n= 15) apresentou soropositividade a um dos antígenos e não foi positivo para NDOLID.

Observou-se correlação positiva significativa entre os testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID nos dois anos de avaliação, a maior correlação foi observada entre os antígenos NDOHSA e NDOLID. Todos os coeficientes de correlação foram superiores a 0,700 (Tabela 11).

Tabela 11 – Correlação entre os testes anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara, 2010-2014

Variáveis	<i>rho</i>	Valor p
Coleta 2014		
NDOHSA x LID-1	0,762	<0,001
NDOHSA x NDOLID	0,929	<0,001
NDOLID x LID-1	0,799	<0,001
Coleta 2015		
NDOHSA x LID-1	0,701	<0,001
NDOHSA x NDOLID	0,825	<0,001
NDOLID x LID-1	0,819	<0,001

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Coeficiente de correlação de Spearman

4.3.1.1 Análise longitudinal

As Tabelas 12 e 13 apresentam a comparação das características dos casos de hanseníase acompanhados nos dois anos de seguimento e das perdas ocorridas entre a primeira e a segunda coleta de dados. Observa-se que não houve diferenças significativas entre os dois grupos para a maioria das variáveis analisadas e para nenhuma das características clínicas. Apenas as variáveis escolaridade e idade apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, o que pode constituir uma limitação para a análise da relação entre estas características e os desfechos avaliados.

Tabela 12 – Comparação das variáveis categóricas dos casos de hanseníase acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara

Variáveis	Perdas		Seguimento		Valor p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	17	63,0	50	56,8	0,571
Feminino	10	37,0	38	43,2	
Escolaridade (anos de estudo)					
≥ 09	9	34,6	12	13,6	0,051
01 a 08	9	34,6	43	48,9	
Menos de 01	8	30,8	33	37,5	
Classificação operacional					
Paucibacilar	6	22,2	20	23,3	0,911
Multibacilar	21	77,8	66	76,7	
Forma clínica					
Indeterminada	4	16,0	11	13,9	0,445
Tuberculoide	4	16,0	12	15,2	
Dimorfa	10	40,0	44	55,7	
Virchowiana	7	28,0	12	15,2	
Incapacidade física no diagnóstico					
Sem incapacidade	12	48,0	29	35,4	0,255
Com incapacidade	13	52,0	53	64,6	
Baciloscopia					
Negativa	6	26,1	21	33,9	0,493
Positiva	17	73,9	41	66,1	
Presença de lesões cutâneas					
Não	4	16,0	9	11,4	0,544
Sim	21	84,0	70	88,6	
Presença de nervos acometidos					
Não	16	64,0	37	49,3	0,203
Sim	9	36,0	38	50,7	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Tabela 13 – Comparação das variáveis contínuas dos casos de hanseníase acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara

Variáveis	Perdas		Seguimento		Valor p
	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	
Idade	47,42 ± 21,31	48,00 (23,50; 66,00)	57,72 ± 18,77	59,00 (49,25; 71,75)	0,042
Número de pessoas por cômodo	0,53 ± 0,27	0,50 (0,38; 0,60)	0,52 ± 0,29	0,45 (0,33; 0,67)	0,595
Número de pessoas por dormitório	1,24 ± 0,58	1,00 (1,00; 1,50)	1,22 ± 0,72	1,00 (0,37; 1,63)	0,545
Número de lesões cutâneas	5,13 ± 7,44	3,00 (1,00; 7,00)	7,28 ± 10,90	5,00 (1,00; 8,00)	0,251
Número de nervos acometidos	1,36 ± 2,61	0,00 (0,00; 1,50)	4,04 ± 15,74	0,00 (1,00; 3,00)	0,212
Tempo desde o início do tratamento	30,07 ± 15,21	33,00 (23,00; 39,00)	38,22 ± 15,50	38,00 (25,00; 50,00)	0,060

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

A análise longitudinal foi realizada para os 80 casos de hanseníase que foram visitados e realizaram os testes sorológicos nas duas coletas de dados. As diferenças nos índices ELISA para os três antígenos, comparando os anos de 2014 e 2015, foram significativas com tendência a redução dos valores no ano de 2015 (Tabela 14).

Tabela 14 – Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, nos anos de 2014 e 2015, microrregião de Almenara

Estatísticas	Índice ELISA anti NDOHSA (2014)	Índice ELISA anti NDOHSA (2015)	Índice ELISA anti LID-1 (2014)	Índice ELISA anti LID-1 (2015)	Índice ELISA anti NDOLID (2014)	Índice ELISA anti NDOLID (2015)
n	80	80	80	80	80	80
Média	1,75	1,28	3,42	2,04	1,58	1,25
Desvio-padrão	1,72	1,04	4,98	2,57	1,44	0,94
Mínimo	0,19	0,28	0,40	0,43	0,28	0,33
Máximo	7,21	5,33	22,03	14,59	7,22	5,02
P25	0,67	0,65	0,74	0,76	0,68	0,66
P50	1,00	0,95	1,00	1,02	1,09	0,92
P75	2,02	1,45	3,87	1,97	1,81	1,49
Valor p*	<0,001		0,001		0,015	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * Teste Wilcoxon

As alterações nos valores de índice ELISA modificaram o resultado do teste sorológico de 18,8% (n=15) dos casos de hanseníase para o antígeno NDOHSA - 11 casos considerados positivos em 2014 tiveram resultado negativo em 2015. Em relação aos antígenos LID-1 e NDOLID, foi observada a mesma proporção de alteração do resultado dos testes sorológicos dos casos de hanseníase (17,5%; n=14). Para o antígeno LID-1, seis casos considerados positivos em 2014 tiveram resultado negativo em 2015. Para o antígeno NDOLID, 11 casos considerados positivos em 2014 tiveram resultado negativo em 2015 (Tabela 15). Essas diferenças não foram estatisticamente significativas, no entanto, para NDOLID a significância estatística apresentou valor limítrofe (p=0,057).

Tabela 15 – Variação do resultado do Índice ELISA entre os anos 2014 e 2015 dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Índice ELISA - 2014			Índice ELISA - 2015					
			NDOHSA		LID-1		NDOLID	
			≤ 1,1	> 1,1	≤ 1,1	> 1,1	≤ 1,1	> 1,1
NDOHSA	≤ 1,1	n (%)	38 (90,5)	4 (9,5)	-	-	-	-
	> 1,1	n (%)	11 (28,9)	27 (71,1)	-	-	-	-
Valor p*			0,118		-		-	
LID-1	≤ 1,1	n (%)	-	-	38 (82,6)	8 (17,4)	-	-
	> 1,1	n (%)	-	-	6 (17,6)	28 (82,4)	-	-
Valor p*			-		0,791		-	
NDOLID	≤ 1,1	n (%)	-	-	-	-	37 (92,5)	3 (7,5)
	> 1,1	n (%)	-	-	-	-	11 (27,5)	29 (72,5)
Valor p*			-		-		0,057	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * Teste McNemar

A avaliação dos desfechos soropositividade a pelo menos um dos antígenos e soropositividade aos três antígenos simultaneamente está apresentada nas Tabelas 16 e 17.

Em 2014, 57,5% dos casos (n=46) apresentaram soropositividade a pelo menos um dos antígenos avaliados e em 2015 esta proporção de soropositividade foi maior (67,4%, n=49). As alterações observadas entre os dois anos de avaliação, modificaram este resultado de 18,8% (n=15) dos casos de hanseníase - 26,5% dos casos considerados negativos em 2014 (n=9) tiveram resultados positivos em 2015 e 13,0% dos casos considerados positivos em 2014 (n=6) tiveram resultados negativos em 2015. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas (p=0,607) (Tabela 16).

Tabela 16 – Variação do desfecho soropositividade a pelo menos um dos antígenos entre os anos 2014 e 2015 dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Soropositividade a pelo menos um dos antígenos (NDOHSA ou LID-1 ou NDOLID) 2014	Soropositividade a pelo menos um dos antígenos (NDOHSA ou LID-1 ou NDOLID) 2015	
	Não	Sim
	n (%)	n (%)
Não	25 (73,5)	9 (26,5)
Sim	6 (13,0)	40 (87,0)
Valor p*	0,607	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota:* Teste McNemar

Para o desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente, observou-se 35,0% de soropositividade em 2014 e 23,8% de soropositividade em 2015. Entre os anos de avaliação, este resultado foi modificado para 16,3% dos casos de hanseníase (n=13) - 3,8% dos casos considerados negativos em 2014 (n=2) passaram a ser positivos aos três antígenos em 2015 e 39,3% dos casos considerados positivos em 2014 (n=11) deixaram de ser positivos aos três antígenos em 2015. As diferenças foram estatisticamente significativas (p=0,022), indicando uma diminuição da positividade no ano de 2015 (Tabela 17).

Tabela 17 – Variação do desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente entre os anos 2014 e 2015 dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Soropositividade aos três antígenos simultaneamente (NDOHSA, LID-1 e NDOLID) 2014	Soropositividade aos três antígenos simultaneamente (NDOHSA, LID-1 e NDOLID) 2015	
	Não	Sim
	n (%)	n (%)
Não	50 (96,2)	2 (3,8)
Sim	11 (39,3)	17 (60,7)
Valor p*	0,022	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota:* Teste McNemar

Para análise dos fatores associados à soropositividade dos casos de hanseníase foi considerada a soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, uma vez que apesar dos desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente ter sido significativo, o número de casos que alteração deste desfecho entre os anos de estudo é pequeno, o que inviabiliza a análise. Foram utilizados os desfechos delta anti NDOSA, LID-1 e NDOLID (valor do IE 2015 - valor do IE 2014).

4.3.1.2 Fatores associados aos resultados dos desfechos delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID

A Tabela 18 apresenta as variações dos valores do índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID entre os anos de 2014 e 2015. Para o índice NDOSHA foi observada redução mediana de 0,23, para o índice LID1 a redução mediana foi de 0,13 e por fim, o NDOLID teve redução mediana de 0,10 no ano de 2015 em relação a 2014.

Tabela 18 – Análises descritivas das diferenças nos valores do índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID do ano de 2014 para 2015

Estatísticas	Delta anti NDOHSA	Delta anti LID-1	Delta anti NDOLID
Média	0,47	1,39	0,32
Desvio-padrão	1,00	3,66	0,91
Coefficiente de variação	2,13	2,63	2,84
Mínimo	-0,94	-5,33	-1,04
Máximo	4,37	18,88	4,43
Percentil 25	-0,02	-0,15	-0,17
Mediana	0,23	0,13	0,10
Percentil 75	0,66	0,99	0,42

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

As variáveis sociodemográficas sexo e escolaridade não apresentaram associação estatisticamente significativa com os deltas anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID (Tabela 19).

Tabela 19 – Características sociodemográficas dos casos de hanseníase associadas aos desfechos delta anti NDOHSA, delta anti LID1 e delta anti NDOLID

Variáveis	Delta anti NDOHSA			Delta anti LID-1			Delta anti NDOLID		
	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p
Sexo									
Masculino	51 ± 1,01	0,23 (-0,02; 0,79)	0,922*	1,36 ± 3,79	0,23 (-0,15; 1,11)	0,467*	0,25 ± 0,88	0,07 (-0,22; 0,41)	0,307*
Feminino	51 ± 0,99	0,22 (-0,14; 0,61)		1,42 ± 3,5	0,05 (-0,15; 0,36)		0,43 ± 0,97	0,23 (-0,15; 0,46)	
Escolaridade (anos de estudo)									
Menos de 01	0,17 ± 0,50	0,13 (-0,21; 0,47)	0,115**	0,34 ± 1,46	0,13 (-0,17; 0,29)	0,075*	0,07 ± 0,60	0,08 (-0,33; 0,33)	0,065**
01 a 08	0,52 ± 1,12	0,27 (-0,02; 0,71)		1,31 ± 3,47	0,05 (-0,16; 0,98)		0,32 ± 0,88	0,06 (-0,16; 0,40)	
≥ 09	0,98 ± 1,22	0,53 (0,15; 1,89)		4,01 ± 6,07	0,16 (0,76; 6,08)		0,89 ± 1,36	0,48 (0,10 - 1,69)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Teste de Man-Whitney **Kruskal Wallis

Foi observada correlação inversa entre a idade e os deltas anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, com diminuição da diferença dos valores de índice ELISA entre os anos 2015 e 2014 a medida que aumenta a idade. A correlação foi significativa para os antígenos LID-1 e NDOLID e apresentou valor limítrofe para o antígeno NDOHSA ($p=0,062$). As variáveis relacionadas às condições de moradia (número de moradores por cômodo e número de moradores por dormitório) apresentaram correlação positiva com o delta dos três antígenos analisados, no entanto, não houve significância estatística (Tabela 20).

Tabela 20 – Correlação entre o delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, idade e condições de moradia, microrregião de Almenara

Variáveis	NDOHSA		LID-1		NDOLID	
	<i>rho</i>	Valor p*	<i>rho</i>	Valor p*	<i>rho</i>	Valor p*
Idade	-0,21	0,062	-0,331	0,003	-0,247	0,027
Número de moradores por cômodo	0,175	0,120	0,154	0,173	0,134	0,237
Número de moradores por dormitório	0,200	0,075	0,164	0,147	0,175	0,121

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Coeficiente de correlação de Spearman

Em relação às características clínicas identificou-se associação significativa entre o desfecho delta NDOHSA e delta LID-1 e as variáveis classificação operacional, forma clínica de Madri e baciloscopia. A variável situação de tratamento também apresentou associação significativa para o desfecho delta LID-1 e valor limítrofe de significância estatística ($p=0,059$) para o desfecho delta NDOHSA. Nenhuma das características clínicas analisadas apresentou associação significativa com o desfecho delta NDOLID (Tabela 21).

Tabela 21 – Características clínicas associadas aos desfechos delta anti NDOHSA, delta anti LID1 e delta anti NDOLID
(Continua)

Variáveis	Delta NDOHSA			Delta LID-1			Delta NDOLID		
	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p
Classificação operacional									
Paucibacilar	- 0,03 ± 0,35	0,09 (-0,42; 0,20)	0,006*	- 0,04 ± 0,29	- 0,03 (-0,33; 0,19)	0,020*	0,04 ± 0,33	0,06 (-0,12; 0,24)	0,510*
Multibacilar	0,60 ± 1,09	0,33 (-0,02; 0,85)		1,71 ± 4,06	0,22 (-0,11; 1,92)		0,41 ± 1,00	0,11 (-0,16; 0,47)	
Forma clínica									
Indeterminada	0,06 ± 0,43	0,10 (-0,42; 0,51)	0,001**	- 0,02 ± 0,44	- 0,08 (-0,36; 0,19)	0,011**	0,06 ± 0,45	0,04 (-0,25; 0,48)	0,814**
Tuberculoide	- 0,16 ± 0,39	0,03 (-0,49; 0,12)		- 0,01 ± 0,26	- 0,04 (-0,16; 0,13)		0,00 ± 0,25	0,04 (-0,27; 0,23)	
Dimorfa	0,59 ± 1,21	0,19 (-0,03; 0,81)		1,49 ± 3,88	0,13 (-0,14; 0,93)		0,37 ± 0,88	0,11 (-0,15; 0,46)	
Virchowiana	0,96 ± 0,86	0,52 (0,47; 1,00)		3,65 ± 5,68	2,50 (0,69; 5,66)		0,69 ± 1,53	0,08 (-0,17; 1,82)	
Baciloscopia									
Negativa	- 0,03 ± 0,42	0,10 (-0,33; 0,20)	< 0,001*	0,33 ± 1,47	0,01 (-0,15; 0,25)	0,007*	0,16 ± 0,57	0,09 (-0,24; 0,31)	0,101*
Positiva	0,94 ± 1,23	0,49 (0,22; 1,07)		2,80 ± 4,92	0,98 (0,03; 4,67)		0,68 ± 1,14	0,23 (-0,09; 1,35)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Teste de Man-Whitney **Kruskal Wallis

Tabela 21 – Características clínicas associadas aos desfechos delta anti NDOHSA, delta anti LID1 e delta anti NDOLID (Conclusão)

Variáveis	Delta NDOHSA			Delta LID-1			Delta NDOLID		
	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Valor p
Incapacidade física no diagnóstico									
Sem incapacidade	0,43 ± 0,81	0,27 (0,09; 0,63)	0,227*	1,68 ± 3,98	0,26 (-0,20; 1,18)	0,551*	0,38 ± 1,04	0,11 (-0,16; 0,43)	0,548*
Com incapacidade	0,41 ± 1,10	0,13 (-0,20; 0,52)		1,17 ± 3,44	0,08 (-0,11; 0,37)		0,43 ± 1,02	0,08 (-0,23; 0,36)	
Presença de lesões cutâneas									
Não	0,48 ± 0,80	0,24 (0,01; 0,96)	0,325*	2,06 ± 2,58	0,69 (-0,10; 4,44)	0,097*	0,27 ± 0,90	- 0,14 (-0,34; 1,04)	0,592*
Sim	0,39 ± 1,03	0,15 (-0,1; 0,51)		0,84 ± 3,18	0,02 (-0,18; 0,34)		0,21 ± 0,72	0,08 (-0,16; 0,36)	
Presença de nervos acometidos									
Não	0,42 ± 1,02	0,20 (-0,01; 0,52)	0,970*	1,12 ± 2,80	- 0,04 (-0,20; 0,70)	0,346*	0,32 ± 0,95	0,08 (-0,19; 0,38)	0,831*
Sim	0,47 ± 1,02	0,19 (-0,07; 0,73)		1,09 ± 3,67	0,15 (-0,10; 0,37)		0,24 ± 0,62	0,09 (-0,16; 0,38)	
Reação hansênica									
Não	0,42 ± 0,98	0,21 (-0,11; 0,68)	0,395*	1,24 ± 3,51	0,13 (-0,18; 0,97)	0,532*	0,28 ± 0,88	0,10 (-0,28; 0,45)	0,722*
Sim	0,61 ± 1,06	0,23 (0,02; 0,66)		1,78 ± 4,08	0,18 (-0,06; 1,98)		0,43 ± 1,02	0,11 (-0,14; 0,37)	
Situação de tratamento									
Em andamento	1,48 ± 1,60	1,17 (0,09; 3,04)	0,059*	5,04 ± 5,14	3,68 (0,59; 10,17)	0,004*	1,11 ± 1,74	0,82 (-0,33; 0,70)	0,380*
Concluído	0,34 ± 0,80	0,20 (-0,03; 0,52)		0,94 ± 3,01	0,08 (-0,17; 0,70)		0,26 ± 0,79	0,09 (-0,16; 0,40)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Teste de Man-Whitney **Kruskal Wallis

Observou-se maior redução de índice ELISA entre os anos 2015 e 2014 de acordo com os valores de mediana para os três deltas entre os casos classificados como multibacilares. Entre os casos paucibacilares, observou-se valor negativo para mediana do delta anti LID-1, o que representa aumento no índice ELISA entre os anos de 2014 e 2015.

As formas clínicas virchowiana e dimorfa apresentaram maior redução do índice ELISA entre os anos 2015 e 2014, com maiores valores de mediana para os deltas anti NDOHSA e LID-1. Para a forma clínica tuberculóide, observou-se aumento no índice ELISA com valor negativo de mediana para o delta anti LID-1. Para a forma clínica indeterminada também houve aumento do índice ELISA com valor negativo de mediana para o delta anti LID-1.

Os casos com baciloscopia positiva também apresentaram maior redução de índice ELISA entre os anos de avaliação com maiores valores de mediana para os deltas NDOHSA e LID-1.

Os casos que estavam em tratamento durante as coletas de dados também apresentaram maior redução do índice ELISA, quando comparados os anos de 2015 e 2014, com maiores valores de mediana para os deltas NDOHSA e LID-1.

Foi observada correlação inversa com significância estatística entre o tempo em meses desde o início do tratamento e o delta anti NDOHSA e LID-1, com redução da diferença dos valores de índice ELISA a medida que aumenta o tempo desde o início do tratamento. Para o antígeno NDOLID, a correlação do índice ELISA com o tempo de tratamento não apresentou significância estatística. As variáveis número de lesões na pele e número de nervos acometidos não apresentaram correlação significativa com nenhum dos antígenos analisados (Tabela 22).

Tabela 22 – Correlação entre o delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos casos de hanseníase, o número de lesões na pele, o número de nervos acometidos e o tempo de tratamento em meses, microrregião de Almenara

Variáveis	NDOHSA		LID-1		NDOLID	
	<i>rho</i>	Valor p*	<i>rho</i>	Valor p*	<i>rho</i>	Valor p*
Número de lesões na pele	0,103	0,392	-0,090	0,454	-0,002	0,988
Número de nervos acometidos	0,046	0,709	0,147	0,228	0,052	0,669
Tempo desde o início do tratamento em meses	-0,315	0,005	-0,322	0,004	-0,189	0,095

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Coeficiente de correlação de Spearman

4.3.1.3 Análise multivariada dos fatores associados aos resultados dos desfechos delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID

Todas as variáveis com valor p menor que 0,15 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado para cada desfecho. Devido a existência de multicolinearidade entre as variáveis baciloscopia, classificação operacional e forma clínica de Madri, optou-se por excluir da análise multivariada a variável forma clínica de Madri. Além disso, testou-se um modelo incluindo a variável baciloscopia e outro incluindo a variável classificação operacional. Na análise multivariada para os desfechos delta LID-1 e delta NDOLID incluindo a variável baciloscopia, esta variável não permaneceu no modelo final. Considerando-se também que para 30,0% dos casos (n=24) a informação sobre baciloscopia não estava disponível e que a maioria dos estudos sorológicos utiliza a classificação operacional, o que facilita a comparação dos resultados encontrados, optou-se por apresentar os modelos multivariados incluindo a variável classificação operacional. Também foi identificada forte associação (colinearidade) entre as variáveis idade e escolaridade e optou-se por incluir apenas a variável idade na análise multivariada, uma vez que a maioria dos casos de hanseníase tem menos de oito anos de estudo e as pequenas variações no nível de escolaridade, considerado como indicador de situação socioeconômica, podem não interferir no resultado dos testes sorológicos.

No modelo final, permaneceram associadas ao desfechos delta anti NDOHSA e delta anti LID-1, segundo resultados apresentados na Tabela 23 as variáveis classificação operacional, tempo desde o início do tratamento e idade.

Os casos classificados como multibacilares tiveram uma redução no índice ELISA anti NDOHSA no ano de 2015 comparado a 2014 de 0,66 unidades a mais do que os casos paucibacilares. Com o aumento de um mês no tempo de tratamento há uma redução de 0,02 unidades na diferença do valor de índice ELISA anti NDOSHA entre os anos de 2015 e 2014 e com o aumento de um ano de idade há uma redução de 0,01 unidades na diferença do valor de índice ELISA anti NDOSHA entre os anos de 2015 e 2014. O modelo apresentado explica 19,7% da variabilidade dos dados.

Para o desfecho delta LID-1, os casos classificados como multibacilares tiveram uma redução no índice ELISA anti LID1 no ano de 2015 comparado a 2014 de 2,03 unidades a mais que os casos paucibacilares. Com o aumento de um mês no tempo de tratamento há uma redução de 0,07 unidades na diferença do valor de índice ELISA anti LID-1 do ano de 2014

para 2015 e com o aumento de um ano de idade há uma redução de 0,06 unidades na diferença na diferença do valor de índice ELISA anti LID-1 entre os anos de 2015 e 2014. O modelo apresentado explica 23,6% da variabilidade dos dados.

A variável tempo de tratamento foi a única que permaneceu no modelo final associada ao desfecho delta anti NDOLID. Os casos de hanseníase com menor tempo de tratamento tiveram maior diferença no índice ELISA anti NDOLID ao compararmos os anos de 2014 e 2015. Com o aumento de um mês no tempo de tratamento há uma redução de 0,02 unidades na diferença do valor de índice ELISA anti NDOLID do ano de 2015 para 2014. O modelo apresentado explica 10,1% da variabilidade dos dados.

Tabela 23 – Análise multivariada (regressão linear) avaliando os fatores associados aos desfechos delta anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID

Variáveis	Soropositividade*					
	NDOHSA **		LID-1***		NDOLID****	
	Coefficiente [IC 95%]	Valor p	Coefficiente [IC 95%]	Valor p	Coefficiente [IC 95%]	Valor p
Classificação operacional multibacilar	0,661 [0,158; 1,164]	0,011	2,027 [0,247; 3,807]	0,026	-	-
Tempo desde o início do tratamento (em meses)	-0,020 [-0,033; -0,006]	0,005	-0,070 [-0,118; -0,023]	0,004	-0,020 [-0,032; -0,007]	0,002
Idade (em anos)	-0,012 [-0,023; -0,001]	0,041	-0,063[-0,102; -0,023]	0,002	-	-

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * IE>1,1.

** Coeficiente de Determinação R2ajustado = 19,7%.

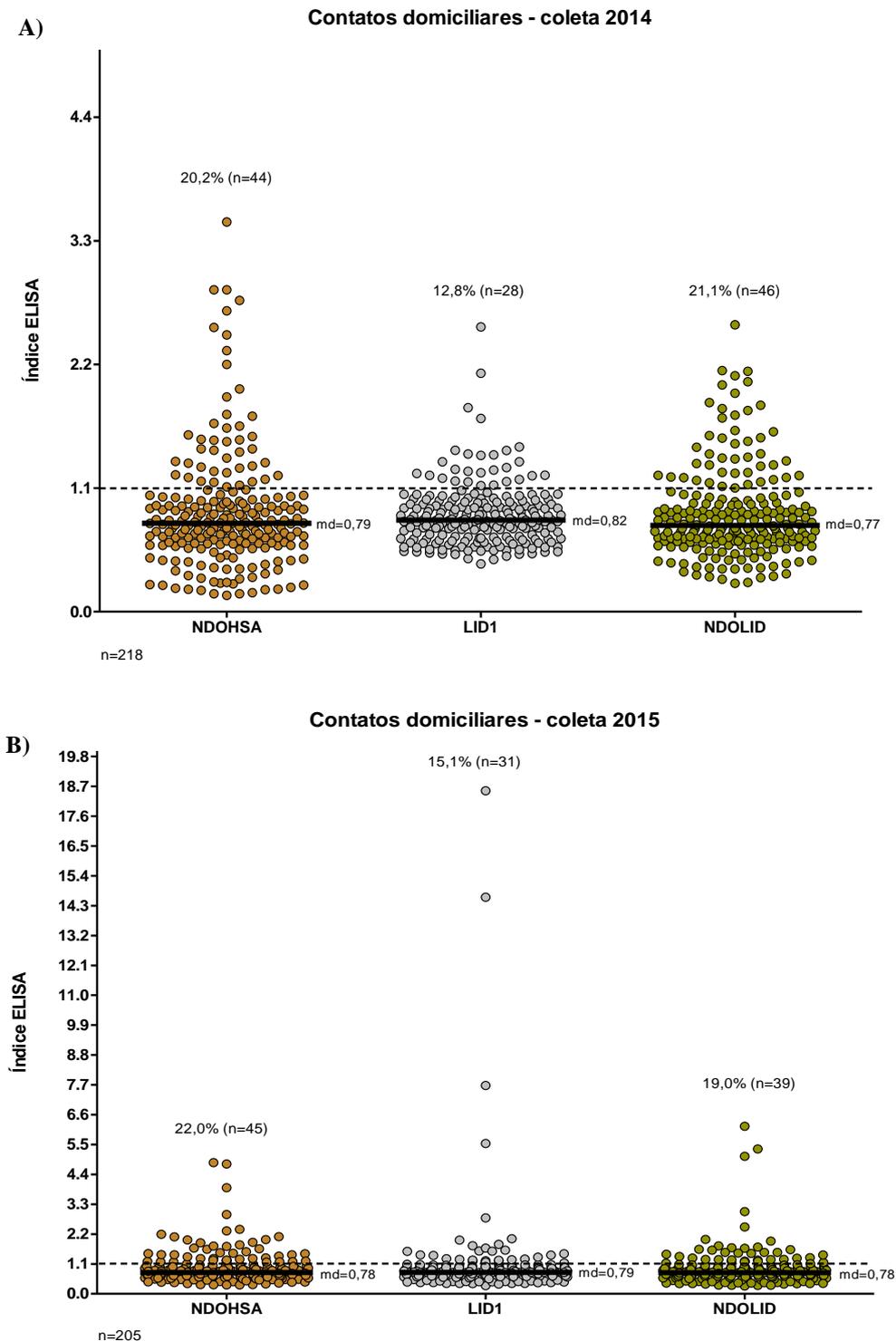
*** Coeficiente de Determinação R2ajustado = 23,6%.

**** Coeficiente de Determinação R2ajustado = 10,1%

4.3.2 Testes sorológicos dos contatos domiciliares dos casos de hanseníase

Dos 218 contatos domiciliares avaliados, em 2014, observou-se maior proporção de soropositividade ao antígeno NDOLID (21,1%, n=46). A soropositividade aos demais antígenos foi de 20,2% (n=44) para o NDOHSA e de 12,8% (n=28) para o LID-1. Entre os 205 contatos domiciliares avaliados, em 2015, observou-se maior proporção de soropositividade ao antígeno NDOHSA (22,0%, n=45). A soropositividade aos demais antígenos foi de 19,0% (n=39) para o NDOLID e de 15,1% (n=31) para o LID-1. As medianas de IE apresentaram valores semelhantes, sendo 0,78 para os antígenos NDOHSA e NDOLID e 0,79 para o antígeno LID-1 em 2014 e 0,79 para o antígeno NDOHSA; 0,82 para o antígeno LID-1 e 0,77 para o antígeno NDOLID em 2015. As medianas de IE para os três antígenos foram inferiores a 1,1 (Figura 7).

Figura 7 - Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, avaliados em 2014



Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: Cada ponto corresponde ao valor de IE de cada participante. A mediana (md) do IE para cada antígeno é representada pela linha horizontal contínua. A linha horizontal tracejada representa o ponto de corte dos resultados positivos (IE > 1,1). A) Contatos domiciliares avaliados na coleta realizada em 2014. B) Contatos domiciliares avaliados na coleta realizada em 2015.

Considerando a classificação operacional dos casos índice de hanseníase, a soropositividade dos contatos domiciliares aos três antígenos testados foi maior no grupo de contatos de casos classificados como paucibacilares em relação aos contatos de casos multibacilares, avaliados em 2014. Em 2015, no entanto, a soropositividade aos três antígenos testados foi maior no grupo de contatos de casos classificados como multibacilares em relação aos contatos de casos paucibacilares e para o NDOLID as proporções foram muito semelhantes. O NDOHSA apresentou a maior proporção de soropositividade nos dois anos de estudo, 26,5% entre contatos de casos paucibacilares em 2014 e 22,6% entre contatos de casos multibacilares em 2015 (Tabela 24).

Tabela 24 – Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares segundo classificação operacional dos casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Grupo de estudo	Coleta 2014				Coleta 2015				
	Soropositividade* n (%)				Soropositividade* n (%)				
	n	NDOHSA	LID-1	NDOLID	n	NDOHSA	LID-1	NDOLID	
Contatos domiciliares	PB	49	13 (26,5)	8 (16,3)	11 (22,4)	42	8 (19,0)	3 (7,1)	8 (19,0)
	MB	168	31 (18,5)	20 (11,9)	35 (20,8)	159	36 (22,6)	27 (17,0)	31 (19,5)
	Ignorado	1	-	-	-	4	1 (25,0)	1 (25,0)	-

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: PB - Paucibacilar; MB – Multibacilar; * Índice ELISA > 1,1

A concordância (teste *Kappa*), comparando-se os contatos com resultado positivo para NDOHSA ou LID-1 e os contatos com resultado positivo NDOLID, foi moderada nas coletas de 2014 e 2015. Do total de contatos avaliados, 46,8% (n= 29) dos positivos a um dos antígenos não foi positivo para NDOLID em 2014 e 47,5% (n= 29) dos positivos a um dos antígenos não foi positivo para NDOLID em 2015.

Observou-se correlação positiva significativa entre os testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID nos dois anos de avaliação, sendo que a maior correlação foi observada entre os antígenos NDOHSA e NDOLID assim como para o grupo de casos de hanseníase. Os coeficientes de correlação entre contatos domiciliares foram inferiores aos coeficientes para os casos de hanseníase (Tabela 25).

Tabela 25 – Correlação entre os testes anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Variáveis	<i>rho</i>	Valor p*
Coleta 2014		
NDOHSA x LID-1	0,334	<0,001
NDOHSA x NDOLID	0,750	<0,001
NDOLID x LID-1	0,429	<0,001
Coleta 2015		
NDOHSA x LID-1	0,253	<0,001
NDOHSA x NDOLID	0,592	<0,001
NDOLID x LID-1	0,431	<0,001

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota:*Coeficiente de correlação de Spearman

4.3.2.1 Análise longitudinal

As Tabelas 26 e 27 apresentam a comparação das características dos contatos domiciliares acompanhados nos dois anos de seguimento e das perdas ocorridas entre a primeira e a segunda coleta de dados. Observa-se que não houve diferenças significativas entre os dois grupos para a maioria das variáveis analisadas. Apenas duas variáveis relacionadas aos casos índice de hanseníase (forma clínica e tempo desde o início do tratamento) apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, o que pode constituir uma limitação para a análise da relação entre estas características e os desfechos avaliados.

Tabela 26 – Comparação das variáveis categóricas dos contatos domiciliares acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara

Variáveis	Perdas		Seguimento		Valor p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	36	48,0	70	43,5	0,516
Feminino	39	52,0	91	56,5	
Escolaridade (anos de estudo)					
≥ 09	25	33,8	62	38,5	
01 a 08	39	52,7	73	45,3	
Menos de 01	10	13,5	26	16,2	
Cicatriz vacinal - BCG					
Sem cicatriz	11	14,9	25	15,8	0,851
Uma ou duas cicatrizes	63	85,1	133	84,2	
Sinais sugestivos de hanseníase					
Não	74	98,7	152	94,4	0,131
Sim	1	1,3	9	5,6	
Parentesco					
Não consanguíneo	19	25,3	46	28,8	0,585
Consanguíneo	56	74,7	114	71,3	
Situação de convivência com o caso índice					
Dorme no mesmo terreno	16	21,3	37	23,1	0,790
Dorme no mesmo domicílio	42	56,0	82	51,3	
Dorme no mesmo cômodo	17	22,7	41	25,6	
Tempo de contato com o caso índice antes do diagnóstico (anos)					
Até 07 anos	17	24,3	31	21,1	0,596
Mais de 07 anos	53	75,7	116	78,9	
Classificação operacional					
Paucibacilar	16	21,3	38	23,8	0,681
Multibacilar	59	78,7	122	76,3	
Forma clínica					
Indeterminada	7	9,9	25	17,2	0,025
Tuberculoide	15	21,1	12	8,3	
Dimorfa	36	50,7	70	48,3	
Virchowiana	13	18,3	38	26,3	
Incapacidade física no diagnóstico					
Sem incapacidade	24	34,8	54	34,8	0,994
Com incapacidade	45	65,2	101	65,2	
Baciloscopia					
Negativa	11	19,0	38	30,2	0,111
Positiva	47	81,0	88	69,8	
Presença de lesões cutâneas					
Não	9	12,5	18	12,9	0,926
Sim	63	87,5	121	87,1	
Presença de nervos acometidos					
Não	39	55,7	69	48,9	0,354
Sim	31	44,3	72	51,1	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Tabela 27 – Comparação das variáveis contínuas dos contatos domiciliares acompanhados e das perdas durante o seguimento, microrregião de Almenara

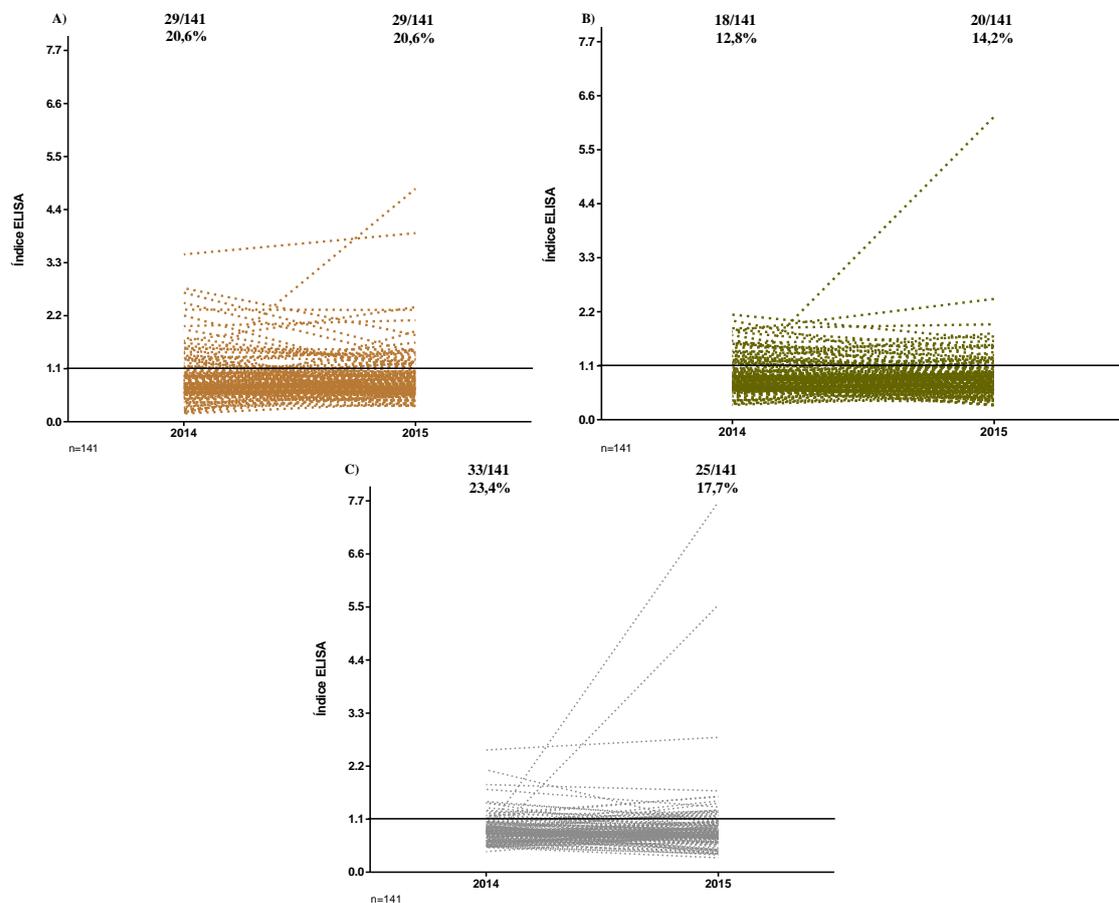
Variáveis	Perdas		Seguimento		Valor p
	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	
Idade	36,91 ± 22,08	29,00 (18,00; 55,00)	36,12 ± 20,93	31,00 (18,00; 52,00)	0,845
Número de pessoas por cômodo	0,66 ± 0,32	0,60 (0,40; 0,83)	0,66 ± 0,33	0,63 (0,41; 0,80)	0,926
Número de pessoas por dormitório	1,59 ± 0,79	1,50 (1,00; 2,00)	1,53 ± 0,76	1,33 (1,00; 2,00)	0,680
Número de lesões cutâneas	5,72 ± 5,82	5,00 (1,00; 8,00)	7,24 ± 11,50	5,00 (1,00; 8,00)	0,793
Número de nervos acometidos	1,76 ± 2,51	0,00 (0,00; 3,25)	2,34 ± 1,00	1,00 (0,00; 2,00)	0,803
Tempo desde o início do tratamento	29,34 ± 18,19	28,00 (15,50; 40,50)	34,66 ± 15,21	33,00 (23,00; 47,75)	0,035

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

A análise longitudinal foi realizada para os 141 contatos domiciliares de casos de hanseníase que foram visitados e realizaram os testes sorológicos nas duas coletas de dados. Para a avaliação das variações do índice ELISA entre os anos de coleta o ano de 2014 foi utilizado como referência.

Observou-se aumento dos valores de IE de 51,1% dos contatos domiciliares de casos de hanseníase (n=72) para o antígeno NDOHSA; de 49,6% (n=70) para o antígeno LID-1 e de 48,2% (n=68) para o antígeno NDOLID. Verificou-se também aumento da proporção de soropositividade para NDOLID e redução da proporção de soropositividade para LID-1. As diferenças dos valores das medianas de IE dos anos 2014 e 2015 para os três antígenos avaliados não foram significativas (Figura 8).

Figura 8 – Variação do Índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase avaliados em 2014 e em 2015



Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017. Nota: cada linha tracejada na figura corresponde aos valores de IE observados para cada participante. A linha horizontal contínua representa o ponto de corte dos resultados positivos (Índice ELISA > 1,1). A) NDOHSA: mediana em 2015 (0,78) foi inferior a mediana em 2014 (0,79) sem significância estatística pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z=-0,28$; $p=0,779$). B) NDOLID: mediana em 2015 (0,80) foi inferior a mediana em 2014 (0,82) sem significância estatística pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z=-1,38$; $p=0,168$). C) LID-1: mediana em 2015 (0,77) foi inferior a mediana em 2014 (0,82) sem significância estatística pelo teste dos postos com sinais de Wilcoxon ($z=-0,05$; $p=0,958$).

As alterações observadas modificaram o resultado do teste sorológico de 15,6% ($n=22$) contatos domiciliares de casos de hanseníase para antígenos NDOHSA e LID-1 - 11 contatos considerados negativos em 2014 tiveram resultado positivo em 2015 para NDOHSA e 12 contatos considerados negativos em 2014 tiveram resultado positivo em 2015 para LID-1 - e de 18,4% ($n=26$) contatos domiciliares para o antígeno NDOLID - 09 contatos considerados negativos em 2014 tiveram resultado positivo em 2015 (Tabela 28).

Tabela 28 – Variação do resultado do Índice ELISA entre os anos 2014 e 2015 dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Índice ELISA - 2014			Índice ELISA - 2015					
			NDOHSA		LID-1		NDOLID	
			≤ 1,1	> 1,1	≤ 1,1	> 1,1	≤ 1,1	> 1,1
NDOHSA	≤ 1,1	n (%)	101 (90,2)	11 (9,8)	-	-	-	-
	> 1,1	n (%)	11 (37,9)	18 (62,1)	-	-	-	-
Valor p*			1,000		-		-	
LID-1	≤ 1,1	n (%)	-	-	111 (90,2)	12 (9,8)	-	-
	> 1,1	n (%)	-	-	10 (55,6)	8 (44,4)	-	-
Valor p*			-		0,832		-	
NDOLID	≤ 1,1	n (%)	-	-	-	-	99 (91,7)	9 (8,3)
	> 1,1	n (%)	-	-	-	-	17 (51,5)	16 (48,5)
Valor p*			-		-		0,169	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * Teste McNemar

Os desfechos soropositividade a pelo menos um dos antígenos e soropositividade aos três antígenos simultaneamente também foram analisados, comparando os dois anos de coleta de dados (Tabelas 29 e 30).

Em 2014, 35,5% dos contatos domiciliares (n=50) apresentaram soropositividade a pelo menos um dos antígenos avaliados e em 2015 esta proporção de soropositividade foi menor (31,9%; n=45). As alterações observadas entre os dois anos de avaliação, modificaram este resultado para 23,4% (n=33) dos contatos domiciliares - 15,4% dos contatos considerados negativos em 2014 (n=14) tiveram resultados positivos em 2015 e 38,0% dos contatos considerados positivos em 2014 (n=19) tiveram resultados negativos em 2015. As diferenças não foram estatisticamente significativas (p=0,487) (Tabela 29).

Tabela 29 – Variação do desfecho soropositividade a pelo menos um dos antígenos entre os anos 2014 e 2015 dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Soropositividade a pelo menos um dos antígenos (NDOHSA ou LID-1 ou NDOLID) 2014	Soropositividade a pelo menos um dos antígenos (NDOHSA ou LID-1 ou NDOLID) 2015	
	Não	Sim
	n (%)	n (%)
Não	77 (84,6)	14 (15,4)
Sim	19 (38,0)	31 (62,0)
Valor p*	0,487	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * Teste McNemar

Para o desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente, observou-se a mesma proporção de soropositividade em 2014 e em 2015 (4,3%). Entre os anos de avaliação, este resultado foi modificado para 5,7% dos contatos domiciliares (n=8) - 3,0% dos casos considerados negativos em 2014 (n=4) passaram a ser positivos aos três antígenos em 2015 e 3,0% dos casos considerados positivos em 2014 (n=4) deixaram de ser positivos aos três antígenos em 2015. As diferenças não foram estatisticamente significativas (p=1,000) (Tabela 30).

Tabela 30 – Variação do desfecho soropositividade aos três antígenos simultaneamente entre os anos 2014 e 2015 dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, microrregião de Almenara

Soropositividade aos três antígenos simultaneamente (NDOHSA, LID-1 e NDOLID) 2014	Soropositividade aos três antígenos simultaneamente (NDOHSA, LID-1 e NDOLID) 2015	
	Não	Sim
	n (%)	n (%)
Não	131 (97,0)	4 (3,0)
Sim	4 (66,7)	2 (33,3)
Valor p*	1,000	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * Teste McNemar

As diferenças nos índices ELISA para os três antígenos, comparando os anos de 2014 e 2015, demonstram tendência de aumento dos valores no ano de 2015 para os antígenos NDOHSA e LID-1. Para o antígeno NDOLID houve tendência de redução dos valores, comparando-se os anos 2015 e 2014. No entanto, as diferenças observadas entre os dois anos de avaliação não foram significativas (Tabela 31).

Tabela 31 – Resultados do índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares de casos de hanseníase, nos anos de 2014 e 2015, microrregião de Almenara

Estatísticas	Índice ELISA anti NDOHSA (2014)	Índice ELISA anti NDOHSA (2015)	Índice ELISA anti LID-1 (2014)	Índice ELISA anti LID-1 (2015)	Índice ELISA anti NDOLID (2014)	Índice ELISA anti NDOLID (2015)
n	141	141	141	141	141	141
Média	0,90	0,92	0,86	0,93	0,90	0,88
Desvio-padrão	0,52	0,56	0,30	0,76	0,37	0,57
Mínimo	0,17	0,33	0,43	0,3	0,30	0,29
Máximo	3,47	4,83	2,53	7,67	2,14	6,17
P25	0,61	0,62	0,67	0,70	0,66	0,61
P50	0,79	0,78	0,82	0,80	0,82	0,77
P75	1,01	1,03	0,96	0,97	1,04	0,97
Valor p*	0,779		0,958		0,168	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * Teste Wilcoxon

De acordo com os resultados apresentados no grupo de contatos domiciliares não foram observadas diferenças significativas entre os anos de 2014 e 2015 nos valores de índice ELISA para os três antígenos avaliados (soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID), assim como para a proporção de soropositividade a pelo menos um dos antígenos e para a proporção de soropositividade aos três antígenos simultaneamente (valores- $p > 0,05$).

Desta forma, considerando que as variações observadas na análise longitudinal não foram significativas, optou-se por realizar análise transversal para este grupo de estudo. Para esta análise, foram considerados os dados de todos os contatos domiciliares, que tiveram os testes sorológicos realizados e participaram do estudo em 2014 ($n=218$) e dos que participaram apenas da coleta em 2015 ($n=64$), totalizando 282 participantes.

4.3.2.2 Análise transversal

Nesta avaliação, observou-se a mesma proporção de soropositividade anti NDOHSA e NDOLID (21,3%) e 13,8% de soropositividade anti LID-1. Para os desfechos soropositividade a pelo menos um dos antígenos e soropositividade aos três antígenos simultaneamente as proporções de contatos soropositivos foi 34,4% ($n=97$) e 3,9% ($n=11$), respectivamente.

De acordo com a classificação operacional do caso índice, a soropositividade entre contatos de casos paucibacilares foi de 23,7% para NDOHSA; 13,6% para LID-1 e 20,3% para NDOLID e entre contatos de casos multibacilares foi 20,5% para NDOHSA; 13,7% para LID-1 e 21,9% para NDOLID.

Destaca-se que entre os 11 contatos que apresentaram soropositividade aos três antígenos avaliados, a maioria era do sexo feminino (72,7%); tinha menos de 30 anos de idade (54,5%); apresentava até 08 anos de estudo (63,7%); apresentava cicatriz de BCG (90,9%), sendo que destes 7 (63,6%) apresentava apenas uma cicatriz; tinha parentesco consanguíneo com o caso índice (81,8%); era contato de caso índice com baciloscopia positiva (54,5%), que apresentava alguma incapacidade física no diagnóstico (72,7%); que estava em tratamento (63,6%) e que também apresentava soropositividade aos três antígenos simultaneamente (72,7% - de 10 casos com resultados sorológicos disponíveis). Além disso, todos apresentavam sinais sugestivos de hanseníase, eram contatos de casos multibacilares e intradomiciliares, mas nenhum compartilhava o dormitório com o caso índice.

4.3.2.2.1 Fatores associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID

Observou-se menores valores de mediana de idade para os contatos com soropositividade anti NDOHSA e NDOLID e maiores valores de mediana de idade para os contatos com soropositividade anti LID-1. Apenas para o antígeno LID-1 as diferenças foram significativas (contatos soronegativos - mediana: 29,0; contatos soropositivos - mediana: 40,0; valor p para teste Man-Whitney: 0,041).

As proporções de soropositividade anti NDOHSA e NDOLID foram significativamente maiores no sexo feminino. As proporções de soropositividade também foram maiores entre os contatos domiciliares com menor escolaridade para os três antígenos, no entanto, a diferença foi significativa apenas para LID-1 ($p=0,014$) (Tabela 32).

Tabela 32 – Características sociodemográficas associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

Variáveis	Soropositividade*					
	NDOHSA	Valor p**	LID-1	Valor p**	NDOLID	Valor p**
Sexo						
Masculino	16 (12,4%)	0,001	20 (15,5%)	0,455	17 (13,2%)	0,002
Feminino	44 (28,8%)		19 (12,4%)		43 (28,1%)	
Escolaridade (anos de estudo)						
≥ 09	18 (17,8%)	0,365	10 (9,9%)	0,014	20 (19,8%)	0,525
01 a 08	34 (25,0%)		17 (12,5%)		28 (20,6%)	
Menos de 01	8 (18,6%)		12 (27,9%)		12 (27,9%)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * IE > 1,1. ** Teste qui-quadrado de Pearson.

Para avaliação das condições de moradia dos contatos domiciliares foram consideradas as variáveis número de moradores por cômodo e número de moradores por dormitório. Não foram observadas associações significativas entre a soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID e estas características.

As proporções de soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID foram maiores entre os contatos que têm parentesco consanguíneo com o caso índice e entre os contatos considerados intradomiciliares (que compartilhavam o mesmo domicílio ou o mesmo dormitório com o caso índice), sendo maior para contatos que dormiam no mesmo cômodo que o caso índice. As diferenças observadas foram significativas apenas para a soropositividade anti NDOLID em relação à situação de convivência com o caso índice ($p=0,030$) (Tabela 33).

Tabela 33 – Grau de parentesco e características de convivência dos contatos domiciliares com os casos índice de hanseníase associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

Variáveis	Soropositividade*					
	NDOHSA	Valor p **	LID-1	Valor p **	NDOLID	Valor p **
Parentesco						
Não consanguíneo	12 (14,3%)	0,071	11 (13,1%)	0,804	13 (15,5%)	0,138
Consanguíneo	47 (23,9%)		28 (14,2%)		46 (23,4%)	
Situação de convivência com o caso índice						
Dorme no mesmo terreno	8 (15,7%)	0,260	6 (11,8%)	0,769	4 (7,8%)	0,030
Dorme no mesmo domicílio	30 (20,3%)		20 (13,5%)		35 (23,6%)	
Dorme no mesmo cômodo	22 (27,2%)		13 (16,0%)		21 (25,9%)	
Tempo de contato com o caso índice antes do diagnóstico (anos)						
Até 07 anos	6 (16,7%)	0,469	2 (5,6%)	0,193	4 (11,1%)	0,111
Mais de 07 anos	54 (22,0%)		37 (15,0%)		56 (22,8%)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *IE>1,1. **Teste qui-quadrado de Pearson.

Em relação ao tempo de convivência do contato domiciliar com o caso índice antes do diagnóstico (em anos), observou-se maiores proporções de soropositividade entre contatos com tempo de convivência superior a 07 anos. No entanto, as diferenças não foram significativas.

Para a avaliação da associação entre a soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID e a situação vacinal com BCG, utilizou-se as categorias “nenhuma cicatriz” e “uma ou duas cicatrizes” devido à pequena proporção de participantes que apresentava duas cicatrizes. As proporções de soropositividade para os três antígenos foram menores entre os participantes que apresentavam cicatriz vacinal (NDOHSA: 20,3%; LID-1: 13,1% e NDOLID: 21,2%) em comparação aos que não tinham cicatriz da vacina (NDOHSA: 24,4%; LID-1: 17,1% e NDOLID: 22,0%).

Considerando a presença de sinais sugestivos de hanseníase a partir da realização do exame dermatoneurológico nos contatos domiciliares, observou-se maiores proporções de soropositividade entre os contatos que tinham algum sinal sugestivo da doença para os antígenos NDOHSA (27,3%; n=3) e LID-1 (18,2%; n=2) em relação aos contatos sem sinais sugestivos de hanseníase (NDOHSA: 21,1%; n=57 e LID-1: 13,7%; n=37). Para o antígeno NDOLID, no entanto, a maior proporção de soropositividade foi observada entre os contatos

sem sinais sugestivos de hanseníase (21,9%; n=59) quando comparados aos contatos com algum sinal sugestivo da doença (9,1%; n=1).

As diferenças observadas em relação à situação vacinal com BCG e à presença de sinais sugestivos de hanseníase não foram significativas.

A associação entre a soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares e as características clínicas dos casos índice de hanseníase está apresentadas nas Tabelas 34 e 35.

As proporções de soropositividade anti LID-1 e NDOLID foram maiores entre os contatos de casos classificados como multibacilares. Destaca-se que para o antígeno LID-1 os valores foram muito semelhantes. Para o antígeno NDOHSA a maior proporção de soropositividade foi observada entre os contatos de casos paucibacilares.

Em relação à forma clínica do caso índice, as proporções de soropositividade foram maiores entre os contatos de casos virchowianos para os antígenos LID-1 (19,4%) e NDOLID (29,9%). A proporção de soropositividade entre contatos de casos classificados como indeterminados foi superior a de contatos dos casos tuberculóides, dimorfos e virchowianos para o antígeno NDOHSA e superior a de contatos tuberculóides e dimorfos para o antígeno NDOLID.

Para avaliação da soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID segundo incapacidade física no diagnóstico a variável foi categorizada em “sem incapacidade” e “com incapacidade” devido a baixa proporção de casos com grau 2 de incapacidade física. Apenas para o antígeno LID-1 a proporção de soropositividade foi maior para os contatos de casos que apresentavam alguma incapacidade física no momento do diagnóstico.

Apenas para o antígeno NDOHSA a proporção de soropositividade foi maior para os contatos de casos com baciloscopia positiva. Observou-se maiores proporções de soropositividade para os três antígenos entre contatos de casos com presença de lesões cutâneas. Os valores de mediana de lesões cutâneas também foram maiores entre contatos com soropositividade aos três antígenos.

A maior proporção de soropositividade entre contatos de casos com nervos acometidos foi observada apenas para NDOLID. Os valores de mediana de nervos acometidos foram semelhantes ou inferiores entre contatos soropositivos e soronegativos, exceto para NDOLID cuja maior mediana foi observada para contatos com soropositividade.

Observou-se menores proporções de soropositividade entre contatos de casos com tratamento concluído em relação aos contatos de casos que ainda estavam em tratamento para o antígenos NDOHSA e NDOLID. Os valores de mediana de tempo desde o início do

tratamento do caso de hanseníase foram menores entre os contatos com soropositividade anti NDOHSA e NDOLID. Para o antígeno LID-1, o valor da mediana foi muito semelhante entre contatos soronegativos e soropositivos.

As diferenças observadas, no grupo de contatos domiciliares, para os três antígenos em relação às características clínicas dos casos índice foram significativas apenas para o NDOLID em relação às variáveis número de lesões cutâneas e forma clínica.

Tabela 34 – Características clínicas do caso índice (variáveis categóricas) associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

Características clínicas do caso índice	Soropositividade*					
	NDOHSA	Valor p	LID-1	Valor p	NDOLID	Valor p
Classificação operacional						
Paucibacilar	14 (23,7%)	0,596**	8 (13,6%)	0,978**	12 (20,3%)	0,794**
Multibacilar	45 (20,5%)		30 (13,7%)		48 (21,9%)	
Forma clínica						
Indeterminada	10 (29,4%)	0,147**	5 (14,7%)	0,616**	8 (23,5%)	0,037**
Tuberculoide	5 (14,7%)		5 (14,7%)		2 (5,9%)	
Dimorfa	20 (16,3%)		15 (12,2%)		23 (18,7%)	
Virchowiana	18 (26,9%)		13 (19,4%)		20 (29,9%)	
Baciloscopia						
Negativa	12 (19,0%)	0,777**	10 (15,9%)	0,547**	15 (23,8%)	0,614**
Positiva	34 (20,7%)		21 (12,8%)		34 (20,7%)	
Incapacidade física no diagnóstico						
Sem incapacidade	23 (26,1%)	0,197**	11 (12,5%)	0,490**	21 (23,9%)	0,514**
Com incapacidade	33 (19,2%)		27 (15,7%)		30 (20,3%)	
Presença de lesões cutâneas						
Não	3 (11,1%)	0,159 **	11 (12,6%)	0,774**	3 (11,1%)	0,147**
Sim	52 (22,9%)		15 (19,7%)		53 (23,3%)	
Presença de nervos acometidos						
Não	25 (22,3%)	0,656**	17 (15,2%)	0,557**	22 (19,6%)	0,527**
Sim	27 (20,0%)		17 (12,6%)		31 (23,0%)	
Situação de tratamento						
Em andamento	20 (23,3%)	0,573**	11 (12,8%)	0,492**	18 (20,0%)	0,787**
Concluído	30 (20,1%)		24 (16,1%)		29 (19,5%)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *IE > 1,1. ** Teste qui-quadrado de Pearson. ***Teste exato de Fisher

Tabela 35 – Características clínicas do caso índice (variáveis contínuas) associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

Características clínicas do caso índice	NDOHSA		Valor p*	LID-1		Valor p*	NDOLID		Valor p*
	Negativo	Positivo		Negativo	Positivo		Negativo	Positivo	
Número de lesões cutâneas									
Média ± Desvio-padrão	7,3 ± 9,7	8,5 ± 9,8	0,164	7,4 ± 10,1	8,5 ± 7,0	0,146	7,0 ± 9,7	9,3 ± 9,8	0,012
Mediana (P25 – P75)	5,0 (1,0 – 10,0)	6,0 (2,0 – 10,0)		5,0 (1,0 – 9,0)	7,0 (1,0 – 15,0)		5,0 (1,0 – 8,0)	7,0 (3,0 – 12,0)	
Número de nervos acometidos									
Média ± Desvio-padrão	2,8 ± 10,0	2,0 ± 2,7	0,844	2,6 ± 9,6	2,4 ± 3,3	0,859	2,7 ± 10,0	2,4 ± 3,0	0,280
Mediana (P25 – P75)	1,0 (0,0 – 3,0)	1,0 (0,0 – 3,5)		1,0 (0,0 – 3,0)	0,5 (0,0 – 4,0)		1,0 (0,0 – 3,0)	2,0 (0,0 – 4,0)	
Tempo desde o início do tratamento									
Média ± Desvio-padrão	32,1 ± 17,2	28,8 ± 17,3	0,226	31,3 ± 17,3	31,7 ± 17,3	0,682	31,7 ± 16,9	30,1 ± 19,0	0,556
Mediana (P25 – P75)	32,0 (20,0 – 44,8)	25,0 (16,0 – 40,0)		31,0 (20,0 – 45,0)	30,5 (21,3 – 42,5)		32,0 (20,0 – 44,0)	25,0 (13,0 – 43,8)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: *Teste Man-Whitney

Considerando-se os resultados dos testes sorológicos dos casos índice, observou-se maior proporção de soropositividade para os três antígenos entre contatos de casos soropositivos para todos os desfechos avaliados (soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, soropositividade a pelo menos um dos antígenos e soropositividade aos três antígenos, simultaneamente). No entanto, as diferenças não apresentaram significância estatística (Tabela 36).

Tabela 36 – Testes sorológicos dos casos índice associados à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

Resultados sorológicos do caso índice	Soropositividade*					
	NDOHSA	Valor p**	LID-1	Valor p**	NDOLID	Valor p**
NDOHSA						
Negativo	24 (19,8%)	0,596	14 (11,6%)	0,520	23 (19,0%)	0,581
Positivo	30 (22,6%)		19 (14,3%)		29 (21,8%)	
LID-1						
Negativo	26 (19,4%)	0,445	14 (10,4%)	0,202	24 (17,9%)	0,285
Positivo	28 (23,3%)		19 (15,8%)		28 (23,3%)	
NDOLID						
Negativo	25 (21,2%)	0,979	13 (11,0%)	0,383	22 (18,6%)	0,501
Positivo	29 (21,3%)		20 (14,7%)		30 (22,1%)	
Soropositividade a pelo menos um dos antígenos						
Não	20 (19,6%)	0,598	12 (11,8%)	0,634	18 (17,6%)	0,361
Sim	34 (22,4%)		21 (13,8%)		34 (22,4%)	
Soropositividade aos três antígenos simultaneamente						
Não	31 (20,5%)	0,731	16 (10,6%)	0,169	29 (19,2%)	0,545
Sim	23 (22,3%)		17 (16,5%)		23 (22,3%)	

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * IE > 1,1. ** Teste qui-quadrado de Pearson.

A avaliação da associação entre a soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID e as características epidemiológicas dos municípios de residência dos contatos domiciliares está apresentada nas Tabelas 37 a 39.

Entre os contatos soropositivos, observou-se para a taxa média de detecção de casos novos, maior média para os três antígenos e maior percentil 75 para NDOHSA e NDOLID; para a taxa média de detecção de casos novos em menores de 15 anos, maiores valores de média e percentil 25 para os três antígenos; para a taxa média de casos novos com grau 2 de incapacidade física, maiores valores de média para NDOHSA e NDOLID e maior valor de percentil 25 para LID-1; para a proporção de casos com grau 2 de incapacidade, maiores valores de média e percentil 75 para NDOHSA e NDOLID e menor valor de média para LID-1; para a proporção de casos multibacilares, menores valores de média e percentil 25 para NDOHSA e NDOLID e menor valor de média para LID-1; para a taxa estimada de prevalência real em 2015, maiores valores de média para NDOHSA e NDOLID e menores valores de média e percentil 25 para LID-1.

Apenas as diferenças da taxa média de detecção em relação a soropositividade anti NDOHSA e da proporção de casos multibacilares em relação a proporção de soropositividade anti LID-1 foram significativas.

Tabela 37 – Características epidemiológicas associadas à soropositividade anti NDOHSA dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

NDOHSA	Estatísticas	Variáveis					
		Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase	Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos	Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico	Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado	Proporção de casos multibacilares	Taxa estimada de prevalência real - 2015
Negativo	Média	44,2	8,25	3,5	10,1	79,86	16,49
	Desvio-padrão	15,1	5,28	2,4	7,2	11,86	5,75
	Percentil 25	43,4	6,71	2,7	7,7	63,33	13,63
	Mediana	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
	Percentil 75	43,4	9,77	2,9	8,4	84,36	17,61
Positivo	Média	51,0	7,49	3,7	10,8	75,65	18,66
	Desvio-padrão	21,6	5,99	2,7	8,5	12,55	7,56
	Percentil 25	43,4	0,00	2,5	4,2	62,54	13,63
	Mediana	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
	Percentil 75	46,3	9,77	2,9	16,7	84,36	17,61
	Valor p**	0,027	0,210	0,238	0,772	0,102	0,291

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: Para o cálculo dos indicadores epidemiológicos foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do período de 2010 a 2015 para cada município. As informações para o indicador Taxa estimada de prevalência real – 2015 (número de casos prevalentes e coeficiente de prevalência) foram extraídas do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/hanseníase/cnv/hanswmg.def>.

Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase: Número de casos novos dividido pela população total. Fator de multiplicação: 100.000.

Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos: Número de casos novos na população de 0 a 14 anos dividido pela população na faixa etária de 0 a 14 anos. Fator de multiplicação: 100.000

Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico: número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico dividido pela população total. Fator de multiplicação: 100.000.

Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado: número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico dividido pelo número de casos novos com o grau de incapacidade física avaliado. Fator de multiplicação: 100.

Proporção de casos multibacilares: Número de casos classificados como multibacilares dividido pelo número de casos novos. Fator de multiplicação: 100

Taxa estimada de prevalência real - 2015: Número de casos prevalentes em 2015 + estimativa de casos não detectados no período de 2010 a 2014 (percentual de casos com grau de incapacidade 1 ou 2 no momento do diagnóstico entre casos com grau de incapacidade física avaliado x total de casos novos) dividido pela população total em 2015. Fator de multiplicação: 10.000

**Teste Man-Whitney

Tabela 38 – Características epidemiológicas associadas à soropositividade anti LID-1 dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

LID-1	Estatísticas	Variáveis					
		Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase	Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos	Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico	Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado	Proporção de casos multibacilares	Taxa estimada de prevalência real - 2015
Negativo	Média	45,6	8,35	3,6	10,4	79,62	16,97
	Desvio-padrão	16,4	5,27	2,5	7,5	11,87	6,07
	Percentil 25	43,4	6,71	2,5	7,7	62,54	13,63
	Mediana	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
	Percentil 75	46,3	9,77	2,9	10,4	84,36	17,61
Positivo	Média	45,8	6,45	3,6	9,6	74,88	16,85
	Desvio-padrão	19,9	6,21	2,3	7,2	12,97	7,18
	Percentil 25	26,6	0,00	2,7	7,7	62,54	10,37
	Mediana	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
	Percentil 75	46,3	9,77	2,9	10,4	84,36	17,61
	Valor p**	0,448	0,092	0,594	0,994	0,041	0,539

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: Para o cálculo dos indicadores epidemiológicos foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do período de 2010 a 2015 para cada município. As informações para o indicador Taxa estimada de prevalência real – 2015 (número de casos prevalentes e coeficiente de prevalência) foram extraídas do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/hanseníase/cnv/hanswmg.def>.

Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase: Número de casos novos dividido pela população total. Fator de multiplicação: 100.000.

Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos: Número de casos novos na população de 0 a 14 anos dividido população na faixa etária de 0 a 14 anos. Fator de multiplicação: 100.000

Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico: número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico dividido pela população total. Fator de multiplicação: 100.000.

Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado: número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico dividido pelo número de casos novos com o grau de incapacidade física avaliado. Fator de multiplicação: 100.

Proporção de casos multibacilares: Número de casos classificados como multibacilares dividido pelo número de casos novos. Fator de multiplicação: 100

Taxa estimada de prevalência real - 2015: Número de casos prevalentes em 2015 + estimativa de casos não detectados no período de 2010 a 2014 (percentual de casos com grau de incapacidade 1 ou 2 no momento do diagnóstico entre casos com grau de incapacidade física avaliado x total de casos novos) dividido pela população total em 2015. Fator de multiplicação: 10.000

**Teste Man-Whitney

Tabela 39 – Características epidemiológicas associadas à soropositividade anti NDOLID dos contatos domiciliares, microrregião de Almenara

NDOLID	Estatísticas	Variáveis					
		Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase	Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos	Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico	Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado	Proporção de casos multibacilares	Taxa estimada de prevalência real - 2015
Negativo	Média	45,2	8,14	3,5	10,0	79,26	16,90
	Desvio-padrão	16,0	5,30	2,3	7,1	11,82	5,96
	Percentil 25	43,4	6,71	2,7	7,7	63,33	13,63
	Mediana	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
	Percentil 75	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
Positivo	Média	47,3	7,89	3,7	11,4	77,87	17,16
	Desvio-padrão	19,7	5,95	2,8	8,6	13,19	7,18
	Percentil 25	29,2	0,00	1,8	4,2	62,54	12,58
	Mediana	43,4	9,77	2,9	7,7	84,36	17,61
	Percentil 75	46,3	9,77	2,9	16,7	85,59	17,61
	Valor p**	0,405	0,472	0,236	0,697	0,899	0,455

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: Para o cálculo dos indicadores epidemiológicos foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do período de 2010 a 2015 para cada município. As informações para o indicador Taxa estimada de prevalência real – 2015 (número de casos prevalentes e coeficiente de prevalência) foram extraídas do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/hanseníase/cnv/hanswmg.def>.

Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase: Número de casos novos dividido pela população total. Fator de multiplicação: 100.000.

Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase na população de 0 a 14 anos: Número de casos novos na população de 0 a 14 anos dividido população na faixa etária de 0 a 14 anos. Fator de multiplicação: 100.000

Taxa média de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico: número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico dividido pela população total. Fator de multiplicação: 100.000.

Proporção de casos com grau 2 entre casos com grau de incapacidade avaliado: número de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico dividido pelo número de casos novos com o grau de incapacidade física avaliado. Fator de multiplicação: 100.

Proporção de casos multibacilares: Número de casos classificados como multibacilares dividido pelo número de casos novos. Fator de multiplicação: 100

Taxa estimada de prevalência real - 2015: Número de casos prevalentes em 2015 + estimativa de casos não detectados no período de 2010 a 2014 (percentual de casos com grau de incapacidade 1 ou 2 no momento do diagnóstico entre casos com grau de incapacidade física avaliado x total de casos novos) dividido pela população total em 2015. Fator de multiplicação: 10.000

**Teste Man-Whitney

4.3.2.2 Análise múltipla das características associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID

Conforme mencionado na seção método, o valor p na análise univariada para cada variável associada soropositividade aos antígenos NDOHSA, LID-1 e NDOLID foi utilizado para determinar a ordem de entrada das variáveis no modelo e as variáveis que não apresentaram significância estatística ($p \leq 0,005$) na análise multivariada foram excluídas dos modelos finais, que estão apresentados na Tabela 40.

Todas as variáveis com valor p menor que 0,15 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado para cada desfecho. Além disso, considerando a importância dos resultados sorológicos do caso índice, estas variáveis foram incluídas em todos os modelos, independente do valor p na análise univariada. Devido a existência de multicolinearidade entre as variáveis presença de lesões cutâneas e número de lesões, optou-se por utilizar o número de lesões por trazer mais informações.

Os fatores que permaneceram associados à soropositividade anti NDOHSA no modelo final entre os contatos domiciliares foram: sexo e coeficiente médio de detecção no município. As mulheres tiveram uma chance 3,14 vezes maior de serem positivas para o antígeno NDOHSA que os homens (podendo variar entre 1,67 e 5,92). Além disso, com o aumento de 1 unidade no coeficiente médio de detecção do município, há um aumento de 3,0% na chance de soropositividade anti NDOHSA entre os contatos.

Os fatores que permaneceram no modelo final associados à soropositividade anti LID1 entre os contatos domiciliares foram escolaridade, taxa de detecção de casos novos em menores de 15 anos e proporção de casos multibacilares. Os contatos com escolaridade de menos de 1 ano de estudo tiveram 3,11 vezes mais chance de serem positivos ao antígeno LID1 que aqueles com 9 anos ou mais de estudo. Não foi observada diferença significativa entre as escolaridade de 9 anos ou mais e de 1 a 8 anos de estudo ($p=0,761$). Com o aumento de 1 unidade na taxa de detecção em menores de 15 a chance de ser soropositivo reduziu em 6% e com o aumento de 1 unidade na proporção de casos multibacilares houve uma redução de 3% na chance de soropositividade anti LID1.

Os fatores que permaneceram associados à soropositividade ao anti NDOLID entre os contatos domiciliares no modelo final foram: sexo, grau de parentesco com caso índice e situação de convivência. As mulheres tiveram uma chance 2,56 vezes maior de serem positivas para o antígeno NDOLID do que os homens. Os contatos com parentesco

consanguíneo com o caso índice tiveram 2,64 vezes mais chance de positividade ao antígeno NDOLID do que os contatos não consanguíneos. Os contatos que dormem no mesmo domicílio tiveram 3,66 vezes mais chance de serem positivos ao NDOLID que aqueles que dormem no mesmo terreno. Entre aqueles que dormem no mesmo cômodo essa chance aumentou para 5,08 vezes.

Tabela 40 – Modelo final de regressão logística binária utilizando o método de estimação GEE das características associadas à soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID para o grupo de contatos domiciliares, microrregião de Almenara

Variáveis	Soropositividade*								
	NDOHSA **			LID-1 ***			NDOLID ****		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Sexo									
Masculino	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Feminino	3,14	[1,67; 5,92]	<0,001	-	-	-	2,59	[1,40; 4,81]	0,002
Escolaridade									
09 anos ou mais de estudo	-	-	-	1	-	-	-	-	-
01 a 08 anos de estudo	-	-	-	1,14	[0,49; 2,66]	0,761	-	-	-
menos de 01 ano de estudo	-	-	-	3,11	[1,20; 8,07]	0,020	-	-	-
Grau de parentesco									
Não consanguíneo	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Consanguíneo	-	-	-	-	-	-	2,64	[1,25; 8,58]	0,016
Situação de convivência com o caso índice									
Dorme no mesmo terreno	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Dorme no mesmo domicílio	-	-	-	-	-	-	3,66	[1,35; 9,93]	0,011
Dorme no mesmo cômodo	-	-	-	-	-	-	5,08	[1,67; 9,9315,47]	0,004
Taxa média de detecção de casos novos									
	1,03	[1,00; 1,05]	0,017	-	-	-	-	-	-
Taxa média de detecção de casos novos na população de 0 a 14 anos									
	-	-	-	0,94	[0,89; 0,99]	0,029	-	-	-
Proporção de casos multibacilares									
	-	-	-	0,97	[0,95; 0,99]	0,046	-	-	-

Fonte: Elaboração da própria autora a partir dos dados da pesquisa, Belo Horizonte (MG), 2017.

Nota: * IE>1,1. ** Valor p Estatística Hosmer&Lemeshow = 0,418. *** Valor p Estatística Hosmer&Lemeshow = 0,908.

**** Valor p Estatística Hosmer&Lemeshow = 0,935

DISCUSSÃO



5 DISCUSSÃO

5.1 Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID em casos de hanseníase

Os casos em tratamento, como esperado, apresentaram maiores proporções de soropositividade, valores e medianas de índice ELISA para os três antígenos avaliados, nos dois anos de estudo. Observou-se tendência de redução significativa dos valores de IE, entre os anos de avaliação, o que pode ser justificado pelo maior tempo decorrido desde o início de tratamento na segunda coleta de dados. Estes resultados são consistentes com outros estudos que identificaram redução dos títulos de anticorpos durante o tratamento para PGL-I nativo ou sintético, LID-1 e NDOLID (DUTHIE *et al.*, 2007, 2011, 2014b; FREITAS *et al.* 2015; LOBATO *et al.*, 2011; RADA *et al.*, 2012).

Entre os casos que estavam em tratamento, a maior proporção de participantes com redução dos valores de IE foi observada para LID-1 e entre os casos com tratamento concluído a maior redução foi observada para NDOHSA. A proporção de soropositividade também apresentou maior redução entre 2014 e 2015 no grupo de casos em tratamento, com redução de 20 pontos percentuais para a soropositividade anti LID-1 e NDOLID e de 15 pontos percentuais para NDOHSA. Entre os casos com tratamento concluído, observou-se a mesma redução para NDOHSA e NDOLID (6,8 pontos percentuais) e aumento de 10,8 pontos percentuais para LID-1.

A avaliação dos desfechos delta na análise longitudinal evidenciou redução mediana mais acentuada para NDOHSA, seguido de LID-1 e NDOLID. Nesta análise, os casos que estavam em tratamento apresentaram redução mais acentuada do índice ELISA, entre os anos de 2015 e 2014, em relação aos casos com tratamento concluído para os deltas NDOHSA e LID-1 (maior para LID-1). Para o delta anti NDOHSA a significância estatística foi limítrofe. Observou-se também correlação significativa inversa entre o tempo em meses desde o início do tratamento e os deltas anti NDOHSA e LID-1 (maior para LID-1), com diminuição da diferença dos valores de índice ELISA à medida que aumenta o tempo decorrido desde o início do tratamento.

A maior redução para LID-1 também foi observada em estudo que identificou redução significativa de anticorpos IgG contra LID-1, ML0405 e ML2331 três meses após o início do tratamento, 10% de redução anti NDOHSA e 30% de redução na resposta contra estas proteínas cinco meses após o início do tratamento (DUTHIE *et al.*, 2011b) assim como uma redução mais robusta na resposta sorológica a proteínas quando comparadas a PGL-I entre

pacientes MB em resposta ao tratamento (FREITAS *et al.* 2015). Uma das hipóteses para esta diferença é a remoção mais rápida da proteína do local da infecção em relação ao glicolípido e consequentemente, de um reservatório de antígeno, que poderia perpetuar a produção e anticorpos (DUTHIE *et al.*, 2011b).

A utilização de respostas de anticorpos anti proteínas já foi sugerida para auxiliar a determinação do regime de poliquimioterapia e como forma de avaliar a eficácia do tratamento, definir o tempo de alta e identificar os pacientes com necessidade de tratamento adicional (DUTHIE *et al.*, 2007, 2011b; RADA *et al.*, 2012).

A soropositividade aos três antígenos testados, como esperado, foi maior no grupo de casos multibacilares em relação aos paucibacilares nos dois anos de avaliação. Este resultado também foi observado em estudos que utilizaram PGL-I nativo (ARAÚJO *et al.*, 2012; FABRI *et al.*, 2015) e os semissintéticos NDOBSA (DUTHIE *et al.*, 2007, 2008; WEN *et al.*, 2014), NTPBSA (FREITAS *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2007) e NDOHSA (FABRI *et al.*, 2015); LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2007, 2008; FABRI *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2015; RADA *et al.*, 2012); as proteínas ML0405 e ML2331 (DUTHIE *et al.*, 2007, 2008; RADA *et al.*, 2012) e NDOLID (FABRI *et al.*, 2015; WEN *et al.*, 2014). Esse perfil de resposta também foi descrito em estudos que utilizaram testes rápidos para detecção de IgM PGL-I semissintético (DUTHIE *et al.*, 2014b) e NDOLID (DUTHIE *et al.*, 2014b; WEN *et al.*, 2014).

As proporções de soropositividade observadas para os casos multibacilares, nos dois anos de avaliação, foram inferiores aos valores descritos em outros estudos com PGL-I nativo ou semissintético (ARAÚJO *et al.*, 2012; DUTHIE *et al.*, 2007; FABRI *et al.*, 2015; HUNGRIA *et al.*, 2012; LOBATO *et al.*, 2011; WEN *et al.*, 2014), LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2007; FABRI *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2015; WEN *et al.*, 2014) e NDOLID (FABRI *et al.*, 2015; WEN *et al.*, 2014).

No grupo de casos paucibacilares, as proporções de soropositividade, observadas em 2014 e 2015, situam-se entre os valores descritos na literatura em estudos que utilizaram ELISA ou teste rápido, que variam de 3,0% a 52,9% para PGL-I nativo ou sintético (ARAÚJO *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2015; HUNGRIA *et al.*, 2012; DUTHIE *et al.*, 2007; FABRI *et al.*, 2015; LOBATO *et al.*, 2011; WEN *et al.*, 2014). A proporção de soropositividade anti LID-1 em 2014 também situa-se entre os valores descritos na literatura: 7,0% a 48,0% (DUTHIE *et al.*, 2007; FABRI *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2015; WEN *et al.*, 2014). Para o antígeno NDOLID as proporções observadas nos dois anos de avaliação foram

inferiores as descritas na literatura (DUTHIE *et al.*, 2014a, 2014b; CARDOSO *et al.*, 2013; FABRI *et al.*, 2015; WEN *et al.*, 2014).

Nesses estudos, a avaliação foi realizada com pacientes não tratados ou no início do tratamento, com altas cargas bacilares e atendidos em centros de referência para hanseníase. As diferenças no tempo de tratamento dos pacientes incluídos nesses estudos, as características genéticas de populações geograficamente distintas e a utilização de exames complementares disponíveis em centros de referência para avaliação e classificação dos pacientes podem ter influenciado nos resultados observados.

A correlação positiva observada entre os testes sorológicos foi significativa nos dois anos de avaliação, o que sugere tendência unidirecional dos valores de IE anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID (FABRI *et al.*, 2015). Os maiores coeficientes de correlação foram observados entre NDOHSA e NDOLID, o que pode indicar maior reatividade a porção NDO no conjugado NDOLID.

As características clínicas que apresentaram associação significativa com os deltas anti NDOHSA e LID-1 foram classificação operacional, forma clínica de Madri e baciloscopia. Os maiores valores de mediana para os deltas, o que indica redução mais acentuada do índice ELISA entre os anos 2015 e 2014, foram observados entre os casos multibacilares, com as formas clínicas virchowiana e dimorfa ou com baciloscopia positiva. Observou-se aumento no índice ELISA com valor negativo da mediana para o delta LID-1 para os casos paucibacilares e para as formas clínicas tuberculóide e indeterminada, o que representa aumento no índice ELISA entre os anos de 2014 e 2015. Para o delta anti NDOLID não foram observadas associações significativas com nenhuma das características clínicas avaliadas.

O aumento dos valores entre casos paucibacilares e da forma clínicas indeterminada pode estar relacionado a erros de classificação baseada no número de lesões, o que levaria a realização de tratamento inadequado ou ao diagnóstico precoce da forma indeterminada, que poderia evoluir para outras formas e, portanto, apresentar perfil de resposta semelhante a pacientes MB.

A hanseníase indeterminada é considerada uma manifestação clínica inicial de infecção recente, na qual a resposta imune-celular específica contra *M. leprae* é incerta (WAMBIER *et al.*, 2016). A comparação da classificação operacional obtida pela contagem do número de lesões ou pelo exame de baciloscopia com resultados do ML Flow demonstrou que a utilização do teste sorológico alteraria a classificação e que os pacientes podem ter sido insuficientemente ou excessivamente tratados (GROSSI *et al.*, 2008; LYON *et al.*, 2008; STEFANI *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

As diferenças observadas para os deltas anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID de acordo com sexo, escolaridade e condições de moradia (número de pessoas por cômodo e por dormitório) não foram significativas. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos nos quais também não houve associação significativa entre sexo e o resultado dos testes sorológicos (ELISA com PGL-I nativo e ML Flow) para pacientes com hanseníase (BARRETO *et al.*, 2011; FERREIRA; ANTUNES, 2008; GROSSI *et al.*, 2008). A baixa escolaridade observada (81,5% dos casos de hanseníase tinham até oito anos de estudo) e pequenas diferenças nas condições de moradia, que podem sugerir baixa condição socioeconômica, não refletiram a influência destas características na reatividade aos antígenos avaliados.

Observou-se redução significativa para os deltas anti LID-1 e NDOLID e redução com significância limítrofe para o delta anti NDOHSA à medida que aumenta a idade dos casos de hanseníase, o que pode ser justificado pela redução de níveis de anticorpos em pessoas mais velhas. Já foi descrito que níveis gerais de anticorpos IgM variam com a idade e atingem o pico em adultos jovens (OSKAM; SLIM; BHURER-SÉKULA, 2003).

Nos modelos finais da análise multivariada permaneceram associadas aos deltas anti NDOHSA e LID-1 as variáveis classificação operacional, tempo desde o início do tratamento e idade. Os casos classificados como multibacilares apresentaram redução mais acentuada dos deltas entre os anos de avaliação. A redução dos valores dos deltas é menor com o aumento do tempo desde o início do tratamento e da idade dos casos de hanseníase. Para LID-1 as diferenças foram mais acentuadas. Para o delta anti NDOLID apenas o tempo desde o início do tratamento permaneceu no modelo final da análise multivariada.

A permanência das variáveis classificação operacional e tempo desde o início do tratamento nos modelos finais da análise multivariada reforçam a utilização dos testes sorológicos como ferramenta auxiliar a classificação dos pacientes, definição do esquema terapêutico e monitoramento da eficácia do tratamento e da necessidade de tratamento adicional. A incorporação dos testes sorológicos nesta perspectiva pode contribuir para minimizar a ocorrência de tratamento inadequado, principalmente, em serviços de saúde, que não são centros de referência, nos quais a classificação dos pacientes é baseada no número de lesões ou no resultado da baciloscopia.

As maiores proporções de soropositividade entre casos em tratamento e da forma multibacilar na análise descritiva assim como a maior redução do índice ELISA entre os anos de avaliação na análise longitudinal para casos multibacilares, com as formas clínicas virchowiana e dimorfa, com baciloscopia positiva ou que estavam em tratamento se

relacionam à maior carga bacilar destes pacientes e conseqüentemente com a maior reatividade aos antígenos avaliados.

A correlação entre carga bacteriana e níveis de anticorpos também foi evidenciada por maiores proporções de soropositividade descritas em pacientes com hanseníase lepromatosa com altos níveis de reatividade e declínio ao longo do espectro de Ridley-Jopling em direção a forma tuberculóide (DUTHIE *et al.*, 2011b, 2016) e forte correlação positiva com a forma clínica de Ridley-Jopling (ARAÚJO *et al.*, 2012; DUTHIE *et al.*, 2014a; SPENCER *et al.*, 2012). Também já foi descrita a correlação entre anticorpos para proteínas, carboidratos e antígenos glicolipídicos e o índice baciloscópico (CHO *et al.*, 2001; Duthie *et al.*, 2014a; FABRI *et al.*, 2015; LOBATO *et al.*, 2011; RADA *et al.*, 2011; SPENCER *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2007).

O declínio de anticorpos é relacionado ao declínio do índice baciloscópico (LOBATO *et al.*, 2011) e mais evidente entre pacientes que tem maior índice baciloscópico no início do tratamento (DUTHIE *et al.*, 2014b). A redução menos evidente dos níveis de anticorpos em pacientes com carga bacteriana mais baixa pode ter influenciado a redução menos acentuada dos valores de IE e das proporções de soropositividade entre os casos que tinham concluído o tratamento.

As oscilações dos valores de índice ELISA entre os anos de avaliação não modificaram o resultado de soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID (negativa/positiva) para a maioria dos casos de hanseníase. Entre os casos em que houve mudança do resultado a maioria dos participantes deixou de apresentar soropositividade anti NDOHSA e NDOLID. Para o antígeno LID-1, a proporção de participantes que deixou de ser soropositiva foi muito semelhante à proporção de participantes que passou a apresentar soropositividade. Para o desfecho soropositividade a pelo menos um dos antígenos também não houve mudança de resultado entre 2015 e 2014 para a maioria dos casos de hanseníase.

Em relação à soropositividade aos três antígenos simultaneamente, assim como para os demais desfechos, também não houve mudanças de resultado para a maioria dos casos de hanseníase. No entanto, entre os casos com alteração do resultado a maioria passou a apresentar resultado negativo e as variações foram significativas.

A manutenção da soropositividade para a maioria dos casos e o fato de as alterações observadas não serem significativas podem estar relacionadas à manutenção de anticorpos no organismo durante o tratamento mesmo com a redução dos títulos de antígeno (CHO *et al.*, 2001). Esse resultado indica a necessidade de maior tempo de acompanhamento dos casos para que deixe de haver reatividade aos antígenos avaliados.

Destaca-se que na análise descritiva o percentual de reatividade anti NDOLID não refletiu a reatividade anti NDOHSA e LID-1 de forma isolada como esperado (DUTHIE *et al.*, 2014a) e que as diferenças nas proporções de soropositividade tiveram variações inferiores a 5% nos dois anos de avaliação, comparando-se a situação de tratamento e a classificação operacional.

Resultados semelhantes foram observados em estudos nos quais a proporção de soropositividade apresentou os mesmos valores ou oscilações também inferiores a 5% para NDOBSA e LID-1 (DUTHIE *et al.*, 2007, 2008) e para NTPBSA e LID-1 (HUNGRIA *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2015). Oscilações pequenas entre as proporções de soropositividade também foram observadas em estudo com NTPBSA e teste rápido para NDOLID (CARDOSO *et al.*, 2013). Além disso, a proporção de soropositividade ao NDOLID foi inferior a proporção de soropositividade ao NDOHSA entre casos PB e MB na Colômbia (DUTHIE *et al.*, 2014a) e entre casos PB na China (WEN *et al.*, 2014).

As oscilações observadas nos experimentos com utilização de diferentes lotes dos antígenos e com o mesmo lote em diferentes datas foram maiores para o NDOLID, que também apresentou menores valores de teste *Kappa* e de concordância.

A ocorrência destas variações pode ter interferido nos percentuais observados e na ausência de associações significativas entre o delta anti NDOLID e todas as características clínicas avaliadas e deve ser considerada principalmente em locais onde não há disponibilidade de kit ELISA ou teste rápido, uma vez que pode ser uma limitação para a utilização destes testes sorológicos como ferramenta para vigilância epidemiológica dos casos de hanseníase.

Na análise descritiva, observou-se maior proporção de soropositividade para os casos de hanseníase que estavam em tratamento para o antígeno NDOHSA nos dois anos de avaliação. Entre os casos de hanseníase com tratamento concluído, observou-se maior proporção de soropositividade ao antígeno NDOLID em 2014 e ao antígeno LID-1 em 2015. De acordo com a classificação operacional, observou-se, entre os casos PB, a mesma proporção de soropositividade anti NDOHSA e NDOLID em 2014 e em 2015 a maior proporção de soropositividade foi observada para NDOHSA. No grupo de casos MB, a maior proporção de soropositividade foi observada para NDOLID em 2014 e para LID-1 em 2015.

O comportamento heterogêneo dos antígenos avaliados, as oscilações observadas em relação à proporção de soropositividade, nos grupos de casos de hanseníase e às associações observadas assim como a alteração significativa na proporção de casos que apresentavam soropositividade aos três antígenos simultaneamente, entre os anos de avaliação, sugerem que

a utilização dos resultados destes três testes sorológicos de forma complementar pode potencializar a determinação da classificação operacional e o acompanhamento do tratamento.

A utilização de três antígenos simultaneamente, no entanto, pode se configurar como uma limitação para a implementação dos testes sorológicos como ferramenta para a vigilância epidemiológica na rotina dos serviços de saúde, principalmente, se não for possível a avaliação dos três antígenos em dispositivo único de teste.

5.2 Testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID em contatos domiciliares de casos de hanseníase

A soropositividade no grupo de contatos domiciliares, como esperado, foi inferior a do grupo de casos, mesmo dos casos com tratamento concluído e as medianas do IE foram inferiores ao ponto de corte (1,1) assim como foi observado para os casos com tratamento concluído nos dois anos de avaliação. Considerando o ano de coleta, observou-se maior proporção para o NDOLID em 2014 e para o NDOHSA em 2015. Na análise transversal, observou-se maior proporção de soropositividade para NDOHSA e NDOLID, que apresentaram o mesmo valor.

De acordo com a classificação operacional do caso índice, as maiores proporções de soropositividade aos três antígenos foram observadas entre contatos de casos paucibacilares em 2014 e entre contatos de casos multibacilares em 2015. O antígeno NDOHSA apresentou maior proporção de positividade nos dois anos de estudo (26,5% para contatos PB em 2014 e 22,6% para contatos MB em 2015). Na análise transversal, a soropositividade anti NDOHSA foi maior entre contatos de casos paucibacilares e a soropositividade anti LID-1 apresentou valores muito semelhantes entre contatos de casos paucibacilares e multibacilares.

Na maioria dos estudos a proporção de soropositividade foi superior entre contatos de casos multibacilares (BAZAN-FURINI *et al.*, 2011; CARVALHO *et al.*, 2015; DUPPRE *et al.*, 2012; FABRI *et al.*, 2015; MOURA *et al.*, 2008). No entanto, em três estudos realizados com PGL-I semissintético, a proporção de soropositividade também foi superior entre contatos de casos paucibacilares, os valores foram semelhantes e as variações entre os dois grupos foi de até 5% (CARDOSO *et al.*, 2013; OO *et al.*, 2008; WAMBIER *et al.*, 2016).

A maior proporção de soropositividade entre contatos domiciliares de casos paucibacilares sugere que pela endemicidade da hanseníase na região de estudo, os contatos podem ter sido expostos a outros casos sem tratamento fora do ambiente domiciliar. Além disso, este resultado pode ser influenciado por erros na classificação operacional dos casos de

índice, uma vez que já foi demonstrado que a utilização do teste ML Flow alteraria a classificação dos pacientes obtida pela contagem do número de lesões ou pelo exame de baciloscopia (GROSSI *et al.*, 2008; LYON *et al.*, 2008; STEFANI *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

Assim como foi observado para o grupo de casos de hanseníase, o percentual de soropositividade anti NDOLID não refletiu a reatividade anti NDOHSA e LID-1 de forma isolada (DUTHIE *et al.*, 2014a).

No grupo de contatos domiciliares, que apresenta valores mais baixos de índice ELISA, as oscilações observadas nos experimentos com utilização de diferentes lotes dos antígenos e com o mesmo lote em diferentes datas também foram maiores para o NDOLID, que apresentou pior concordância. As variações para este antígeno alterariam o resultado da maioria das amostras reavaliadas. Assim como evidenciado para o grupo de casos de hanseníase, estas variações podem ter interferido nos percentuais observados e devem ser consideradas, principalmente, em locais onde não há disponibilidade de kit ELISA ou teste rápido, uma vez que pode limitar a utilização destes testes para a vigilância epidemiológica.

Apesar destas variações, assim como para o grupo de casos de hanseníase, observou-se correlação positiva entre os valores de índice ELISA anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, que indicam tendência unidirecional dos resultados. Este resultado também foi descrito em estudo com utilização destes antígenos para avaliar, casos de hanseníase, contatos domiciliares e população geral (FABRI *et al.*, 2015)

Comparando-se os dois anos de avaliação, para o grupo de contatos domiciliares, as oscilações de valores de índice ELISA foram menores do que entre os casos de hanseníase e apresentaram tendência não significativa de aumento dos valores de IE anti NDOHSA e LID-1 e redução dos valores de IE anti NDOLID. Considerando a exposição intradomiciliar esperava-se redução da soropositividade dos contatos, uma vez que com maior tempo de tratamento dos casos índice há redução da carga bacteriana e do potencial de transmissão do *M. leprae* (DUTHIE *et al.*, 2008) e diminuição detectável nos títulos de anticorpos de contatos domiciliares após a conclusão do tratamento do caso índice (SPENCER *et al.*, 2012). Por outro lado, o aumento dos títulos de anticorpos pode estar relacionado ao desenvolvimento da hanseníase, uma vez que o aumento de níveis de anticorpos contra PGL-I e LID-1 já foi observado entre contatos que desenvolveram hanseníase MB, antes do diagnóstico clínico (DUTHIE *et al.*, 2007).

O tempo de acompanhamento neste estudo foi uma limitação para avaliar o adoecimento por hanseníase entre contatos domiciliares devido ao tempo de incubação do

bacilo. Durante o período de acompanhamento, 0,65% dos contatos avaliados desenvolveram hanseníase (2 de 307). Os dois participantes que adoeceram eram contatos de casos multibacilares. Em estudos desenvolvidos por outros autores, com maior tempo de acompanhamento foram observadas maiores proporções de adoecimento entre contatos, que variaram de 2,0% a 5,0% (ARAÚJO *et al.*, 2015; BRASIL *et al.*, 2003; DOUGLAS *et al.*, 2004; DUPPRE *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008; SPENCER *et al.*, 2012). A maior proporção de contatos de casos multibacilares que desenvolveram hanseníase durante o acompanhamento também foi descrita na literatura (ARAÚJO *et al.*, 2015; DUPPRE *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Em relação aos fatores que podem influenciar soropositividade, observou-se associação significativa entre idade e a soropositividade anti LID-1, com maior valor de mediana de entre os contatos soronegativos. Esperava-se menor produção de anticorpos entre pessoas mais velhas, assim como já foi descrito para níveis gerais de anticorpos IgM, que variam com a idade e atingem o pico em adultos jovens (OSKAM; SLIM; BHURER-SÉKULA, 2003). No entanto, 72,0% dos contatos domiciliares incluídos no estudo tinham idade inferior a 50 anos e as variações de faixa etária podem não ter sido suficientes para refletir a relação esperada entre idade e níveis de anticorpos.

De acordo com as características sociodemográficas observou-se maior proporção de soropositividade anti NDOHSA e NDOLID para o sexo feminino e menor proporção de soropositividade anti LID-1 entre contatos com maior escolaridade, com significância estatística. Este resultado pode estar relacionado a níveis mais elevados de anticorpos IgM entre mulheres em todas as faixas etárias (OSKAM; SLIM; BHURER-SÉKULA, 2003). No grupo de contatos domiciliares, a população de estudo apresentou maior diversidade do grau de escolaridade, com maior proporção de participantes com mais de oito anos de estudo, em comparação com ao grupo de casos. Esta variação foi suficiente para refletir a influência da escolaridade como medida de condição socioeconômica nos níveis de anticorpos.

As condições de moradia avaliadas pela proporção de moradores por cômodos e dormitórios não apresentaram associação significativa com a soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID. As pequenas variações no perfil de moradia dos participantes não foram suficientes para refletir a influência desta característica como medida de condição socioeconômica nos níveis de anticorpos.

O baixo nível de escolaridade, que pode refletir estratos mais baixos de renda e, conseqüentemente, maiores riscos para saúde já foi descrito como um dos fatores determinantes para o desenvolvimento da hanseníase (KEER-PONTES *et al.*, 2006). Além

disso, já foi observada disposição predominante dos casos de hanseníase em bairros com menores indicadores socioeconômicos (NICHIO *et al.*, 2016).

Entre os contatos que apresentavam cicatriz vacinal por BCG, observou-se menor soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID, no entanto, sem significância estatística. Limeira e colaboradores (2013) descreveram que a vacinação com BCG pode estimular a resposta *T helper* 1e causar uma diminuição nos títulos de IgM anti-PGL-1 e uma tendência negativa nos resultados do teste ML Flow. A redução do risco de ter hanseníase entre contatos domiciliares pela vacinação com BCG na infância (SCHURING *et al.*, 2009) e maior proporção de contatos sem cicatriz vacinal (GOULART *et al.*, 2008) ou com apenas uma cicatriz vacinal que desenvolveram hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2015) também já foram descritas na literatura.

Destaca-se o alto percentual de contatos domiciliares vacinados inadequadamente (65,7%), que apresentava nenhuma ou apenas uma cicatriz de BCG, uma vez os contatos sem sinais sugestivos da doença (95,7%) deveriam receber a primeira dose ou a dose de reforço (BRASIL, 2016). O fato de a maioria dos contatos domiciliares apresentarem esquema vacinação com BCG inadequado reflete a ocorrência de falhas na vigilância epidemiológica deste grupo, apesar do percentual de contatos examinados ser superior a 90,0% entre 2012 e 2014, o que é considerado bom segundo parâmetros do Ministério da Saúde. Apenas em 2011 a proporção de exame foi considerada precária (71,1%), nos demais anos 2010 (75,8%) e 2015 (89,5%) os percentuais foram considerados regulares.

A presença de sinais sugestivos da hanseníase também não apresentou associação significativa com a soropositividade, mas foi observada maior soropositividade anti NDOHSA e NDOLID neste grupo de contatos domiciliares. Apesar de a suspeição diagnóstica não ter sido confirmada até a conclusão da coleta de dados, existe a possibilidade de estes contatos estarem na fase inicial da doença, com poucos bacilos e sem reatividade aos antígenos avaliados. Destaca-se a importância do desenvolvimento de testes para identificação da doença na fase subclínica ou inicial (GELUK *et al.*, 2012), que podem auxiliar a definição diagnóstica e a necessidade de acompanhamento e reavaliação, principalmente deste grupo de contatos.

As proporções de soropositividade foram maiores entre contatos que tinham parentesco consanguíneo com o caso índice e que conviveram por mais de sete anos com o caso antes do diagnóstico. No entanto, as diferenças não foram significativas. Foram observadas maiores proporções de soropositividade entre contatos intradomiciliares, mais

elevada para contatos que compartilhavam o dormitório com o caso índice, com diferença significativa apenas para NDOLID.

Em relação às características clínicas do caso índice, apenas as variáveis forma clínica e número de lesões cutâneas apresentaram associação significativa com a soropositividade anti NDOLID dos contatos domiciliares. Os casos índice dos contatos soropositivos apresentavam maior quantidade de lesões cutâneas e eram da forma virchowiana. A soropositividade anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID foi maior entre contatos de casos com sorologia positiva conforme esperado, no entanto, sem diferença significativa.

Estas características clínicas e a maior positividade entre contatos que compartilhavam o dormitório com o caso indicam que os contatos domiciliares tiveram maior intensidade de exposição ao bacilo, o que gerou maior reatividade, com níveis mais altos de anticorpos. No entanto, as características de convivência, o grau de parentesco com o caso índice, as características clínicas e sorológicas dos casos de hanseníase que foram avaliadas tiveram menor influência do que o esperado na soropositividade dos contatos domiciliares.

A ausência de associação significativa entre todas as variáveis clínicas e a soropositividade anti NDOHSA e LID-1 e entre a soropositividade dos casos e contatos, assim como a associação apenas entre a forma clínica e o número de lesões cutâneas e a soropositividade anti NDOLID reforçam o menor impacto das características de exposição intradomiciliar nos resultados sorológicos dos contatos. Sugere-se que em regiões hiperendêmicas a exposição a outros casos fora do domicílio tenha maior impacto na soropositividade dos contatos.

Para analisar a exposição deste grupo de estudo fora do ambiente domiciliar, avaliou-se a relação entre a soropositividade e o perfil epidemiológico do município de residência dos contatos domiciliares. Apenas a taxa média de detecção de casos novos apresentou tendência significativa de maiores valores entre contatos positivos para NDOHSA e a proporção de casos multibacilares apresentou menor valor de média entre contatos com soropositividade anti LID-1. O fato de a maioria das variáveis epidemiológicas não terem associação significativa com os resultados dos testes sorológicos dos contatos e a associação inversa observada entre proporção de casos MB e soropositividade anti LID-1 reflete a limitação destas características para explicar as diferenças de soropositividade neste grupo.

Resultado semelhante foi observado em outros estudos, realizados contatos domiciliares (CARVALHO *et al.*, 2015), e crianças em idade escolar (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2008) nos quais também não foi identificada associação significativa entre a soropositividade e a taxa de detecção de hanseníase. Apesar da ausência de relação entre a

soropositividade e a taxa de detecção de hanseníase, considera-se que as taxas de soropositividade refletem as taxas de infecção assintomática por *M. leprae* em regiões endêmicas e podem ser uma media útil de transmissão (SOUZA *et al.*, 2014).

A avaliação anual dos indicadores sugere uma mudança do perfil epidemiológico no cenário de estudo com redução das taxas de detecção de casos novos, em menores de 15 anos e de casos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico. No entanto, observa-se também aumento de indicadores que sugerem a ocorrência de diagnóstico tardio e a existência de casos não diagnosticados como a proporção de casos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico entre casos avaliados, a proporção de casos novos multibacilares e aumento na prevalência, considerando a taxa estimada de prevalência real em 2015. Diante disso, acredita-se que os indicadores epidemiológicos, que são influenciados por características operacionais relacionadas aos serviços de saúde não refletiram de forma adequada as características da endemia na região. Além disso, alguns indicadores, devido ao número de casos nos municípios, tiveram numeradores com valores muito baixos ou nulos em algum ponto da série histórica avaliada, o que constituiu uma limitação para a interpretação destes resultados.

Em estudo realizado com contatos na mesma região, em 2011, foi observada associação significativa entre a soropositividade, avaliada pelo teste MI Flow e a classificação operacional e grau de incapacidade física do caso índice, com maiores proporções de soropositividade entre contatos de casos multibacilares e com grau 1 ou 2 de incapacidade física (CARVALHO *et al.*, 2015). As diferenças na relação entre as características clínicas dos casos de hanseníase e os resultados dos testes sorológicos dos contatos domiciliares, entre os dois estudos, reforça a influência da mudança do perfil epidemiológico na região e da exposição a casos não diagnosticados fora do domicílio.

Na análise multivariada, observou-se maior chance de soropositividade anti NDOHSA e anti NDOLID entre as mulheres. Para o desfecho NDOHSA a variável taxa média de detecção também permaneceu no modelo final, o que reforça a influência do perfil epidemiológico da hanseníase na soropositividade. No modelo final da análise multivariada para a soropositividade anti NDOLID, além da variável sexo, permaneceram associadas características relacionadas ao caso índice: grau de parentesco e situação de contato, com maior soropositividade entre contatos consanguíneos e intradomiciliares, o que evidencia a influência da susceptibilidade genética e da exposição frequente ao *M. leprae* na soropositividade dos contatos domiciliares (WAMBIER *et al.*, 2016). Para o desfecho anti LID-1 permaneceram no modelo final as variáveis escolaridade, com maior chance de

soropositividade entre contatos com menos anos de estudo; taxa de detecção de casos novos em menores de 15 anos e proporção de casos multibacilares com redução da chance de soropositividade a partir do aumento dos valores destes indicadores.

A ausência de variáveis clínicas dos casos índice no modelo final de análise multivariada reforça a influência da exposição fora do domicílio na soropositividade dos contatos domiciliares. A associação inversa entre a soropositividade anti LID-1 e as características epidemiológicas, no entanto, reforça a limitação do perfil epidemiológico em refletir a real situação da endemia e conseqüentemente de sua utilização para analisar a exposição a casos não diagnosticados.

Os testes sorológicos também podem ser utilizados como critério para acompanhamento/monitoramento diferenciado de contatos domiciliares com resultados positivos para realização de exame físico com maior frequência (QUIONG-HUA *et al.*, 2013), de avaliação imunológica ou bacteriológica mais completas (WEN *et al.*, 2014) e de exames clínicos (SOUZA *et al.*, 2014). Além disso, em conjunto com o exame clínico pode facilitar o referenciamento de indivíduos para avaliação mesmo aqueles com suspeita mínima de hanseníase (CARDOSO *et al.*, 2013).

A avaliação das alterações nos títulos de anticorpos pode ser uma estratégia para identificação precoce da progressão da doença, que permitiria diagnóstico e tratamento antes do desenvolvimento avançado da doença e reduziria a disfunção neurológica e incapacidade física de grau 2 (SPENCER *et al.*, 2012).

Para a descoberta ativa de casos, principalmente, em áreas hiperendêmicas com alta densidade populacional, nas quais o risco de adoecimento pode ser elevado em toda a comunidade, é importante a expansão do escopo de investigação de contatos, incluindo residentes em casas vizinhas. Os profissionais da Atenção Primária à Saúde podem contribuir para esta estratégia, utilizando as visitas domiciliares como oportunidade de avaliação de residentes em áreas hiperendêmicas (MOURA *et al.*, 2013).

Destaca-se, que em 2016, os contatos sociais – pessoas que convivam ou tenham convivido de forma próxima e prolongada com o caso de hanseníase, incluindo vizinhos, colegas de trabalhos e de escola, entre outros – foram incluídos nas ações de vigilância de contatos (BRASIL, 2016).

A utilização dos resultados sorológicos também pode contribuir para seleção de contatos com maior risco de adoecimento para recebimento de quimioprofilaxia, que tem sido descrita como uma das estratégias para reduzir o adoecimento por hanseníase neste grupo (OO *et al.*, 2008; REVEIZ *et al.*, 2009; RICHARDUS, OSKAM; 2015; SCHURING *et al.*,

2009). Destaca-se que, no Brasil, a quimioprofilaxia nunca foi instituída na rotina de serviços de saúde e que, em 2015, foi proposta a implementação de um programa piloto com o objetivo de avaliar a efetividade e operacionalidade da profilaxia pós-exposição para contatos de hanseníase, em três estados (BRASIL, 2015).

Em estudo que avaliou contatos domiciliares e vizinhos de casos de hanseníase, os títulos de anticorpos foram significativamente reduzidos após a quimioprofilaxia entre aqueles que foram tratados. Considerando que os contatos soropositivos tem maior chance de adoecimento, a utilização de quimioprofilaxia para este grupo pode reduzir a incidência geral de hanseníase (OO *et al.*, 2008).

O comportamento heterogêneo dos resultados sorológicos bem como dos fatores que influenciaram a soropositividade anti NDHOSA, LID-1 e NDOLID, o perfil dos contatos que apresentaram soropositividade aos três antígenos simultaneamente - caracterizado por fatores que sugerem maior exposição ao bacilo e maior risco de adoecimento - e o perfil dos contatos que adoeceram - apresentavam soropositividade anti NDOHSA e NDOLID e eram contatos de casos soropositivos aos três antígenos - indicam que a utilização dos testes sorológicos de forma combinada pode potencializar a utilização dos testes sorológicos como estratégia para o monitoramento de contatos domiciliares. No entanto, a avaliação de três antígenos simultaneamente, , assim como sugerido para o grupo de casos de hanseníase, pode se configurar como uma limitação para a implementação dos testes sorológicos como ferramenta para a vigilância epidemiológica na rotina dos serviços de saúde, principalmente, se não for possível a avaliação dos três antígenos em dispositivo único de teste.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características de exposição intradomiciliar e as características clínicas dos casos índice de hanseníase tiveram menor influência na soropositividade dos contatos domiciliares do que o esperado. Estes resultados sugerem influência da exposição a casos não diagnosticados fora do ambiente domiciliar na soropositividade de contatos domiciliares principalmente em regiões endêmicas e ressaltam a importância da vigilância de contatos sociais.

Os indicadores de perfil epidemiológico utilizados para analisar a exposição do grupo de contatos fora do ambiente domiciliar, são influenciados por características operacionais relacionadas aos serviços de saúde e não refletiram de forma adequada as características da epidemia na região. Além disso, alguns indicadores, devido ao número de casos nos municípios, tiveram numeradores com valores muito baixos ou nulos em algum ponto da série histórica avaliada, o que constituiu uma limitação para a interpretação destes resultados.

A avaliação de mais de um antígeno e de seus resultados de forma combinada pode potencializar a determinação da classificação operacional e o acompanhamento do tratamento no grupo de casos e o monitoramento de contatos domiciliares, considerando que a maioria dos casos de hanseníase e dos contatos domiciliares não apresenta soropositividade aos três antígenos simultaneamente e que o NDOLID não refletiu a soropositividade anti NDOHSA e LID-1 de forma isolada.

A combinação dos testes sorológicos também permite ampliar a compreensão dos fatores que influenciam seus resultados, uma vez que as associações também não ocorreram de forma homogênea para os três antígenos. Destaca-se que, principalmente, para LID-1 e NDOLID há poucos estudos na literatura que descrevem as características associadas à reatividade a estes antígenos.

A avaliação de três antígenos simultaneamente, no entanto, pode limitar a implementação dos testes sorológicos como ferramenta para vigilância epidemiológica na rotina dos serviços de saúde, principalmente, se não for possível a avaliação dos três antígenos em dispositivo único de teste.

É importante considerar que para populações atendidas fora de serviços de referência nos quais há mais tecnologias disponíveis para avaliação de casos e contatos pode ter influenciado nos resultados observados. A realização do estudo com pacientes que já estavam em tratamento ou que tinham concluído o tratamento pode ser uma limitação para a avaliação da influência do tratamento na reatividade aos antígenos avaliados. Como forma superar esta

limitação, avaliou-se o tempo desde o início do tratamento. Além disso, considerando-se o período de incubação do bacilo, o tempo de seguimento dos contatos domiciliares foi insuficiente para avaliar o adoecimento por hanseníase nesse grupo.

Sugere-se que sejam desenvolvidos estudos em populações geograficamente distintas e em locais com diferentes características epidemiológicas para ampliar a compreensão da influência de características genéticas e da endemicidade da hanseníase no comportamento dos testes sorológicos anti NDOHSA, LID-1 e NDOLID.

REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

ALENCAR, C. H. *et al.* Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. **Lepr Rev.**, London, v. 83, n. 4, p. 344-353, Dec. 2012. Available from <<https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Dec12/Lep344-353.pdf>>. Access on 14 June 2017.

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v.36, n.3, p.373-382, Mai-Jun. 2003. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n3/16339.pdf>>. Acesso em: 15 Jun. 2017.

ARAÚJO, S. *et al.* Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 55-59, Dez. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000900010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

ARAÚJO, S. *et al.* Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 48, n. 6, p. 739-745, Dez. 2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000600739&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

BARRETO, J. G. *et al.* Anti-PGL-I seroepidemiology in leprosy cases: household contacts and school children from a hyperendemic municipality of the Brazilian. **Amazon. Lepr Rev.**, London, v. 82, n. 4, p. 358-370, Dec. 2011. Available from <<https://pdfs.semanticscholar.org/6f5c/96ad85909ed4c94ec53f394235066146c912.pdf>> . Access on: 15 June 2017.

BARRETO, J. G. *et al.* Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 15, n. 527, p. 1-9, Nov. 2015. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4647818/pdf/12879_2015_Article_1254.pdf> . Access on 13 June 2017.

BAHMANYAR, E. R. *et al.* Leprosy Diagnostic Test Development as a Prerequisite Towards Elimination: Requirements from the User's Perspective. **Plos negl. trop. Dis.** S San Francisco, v. 10, n. 2, p. 1-7, Feb. 2016. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750857/>>. Access on 15 June 2017.

BAZAN-FURINI, R. *et al.* Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 5, p. 536-540, Ago. 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762011000500003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

BOBOSHA, K. *et al.* Field-evaluation of a new lateral flow assay for detection of cellular and humoral immunity against *Mycobacterium leprae*. **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. e2845, May 2014. Available from <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002845>>. Access on 13 June 2017.

BRASIL, Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 set. 1990. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm>. Acesso em: 15 junho 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Portaria Nº 3,125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF), 07 out 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. **Quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase com rifampicina em dose única: relatório nº 165 [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Quimioprofilaxia_Hanseníase_final.pdf>. Acesso em 13 Jun. 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseníase-4fev16-web.pdf>>. Acesso em 13 Jun. 2017

BRASIL, M. T. L. R. F. *et al.* Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 262-71, Set. 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=s2ci_arttext&pid=S1415-790X2003000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 June 2017.

BÜHRER-SÉKULA, S. *et al.* A relação entre soroprevalência de anticorpos contra o glicolípido fenólico-I entre crianças em idade escolar e endemicidade da hanseníase no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, supl. 2, p. 81-88, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000700017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

BÜHRER-SÉKULA, S. Sorologia PGL-I na hanseníase. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, n. 2, p. 3-5, 2008. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41s2/v41s2a04.pdf>>. Acesso em 13 Jun. 2017.

CARDOSO, L. P. V. *et al.* Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. **BMC infect. dis.**, London, v. 13, p. 1-10, Oct. 2013. Available from <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-497>>. Access on 13 June 2017.

CARVALHO, A. P. M. *et al.* Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. **BMC infect. dis.**, London, v. 15, n. 219, p. 1-8, May 2015. Available from <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0955-3>>. Access on 13 June 2017.

CHO, S. N. *et al.* Detection of Phenolic Glycolipid I of Mycobacterium leprae in Sera from Leprosy Patients before and after Start of Multidrug Therapy. **Clin. diagn. lab. immunol.**, Washington, v. 8, n. 1, p. 138-142, Jan. 2001. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC96023/>>. Access on 13 June 2017.

CONTIN, L. A. *et al.* Uso do teste ML-Flow como auxiliar na classificação e tratamento da hanseníás. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 91-95, Jan.-Fev.2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100012>. Acesso em 15 Jun. 2017

DOUGLAS, J. T. *et al.* Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clin. diagn. lab. immunol.**, Washington, v. 11, n. 5, p. 879-900, Sept. 2004. Available from <<http://cvi.asm.org/content/11/5/897.long>>. Access on 13 June 2017.

DUPPRE, N. C. *et al.* Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v. 102, n. 7, p. 631-638, July. 2008. Available from <https://ac.els-cdn.com/S0035920308001612/1-s2.0-S0035920308001612-main.pdf?_tid=f0c71104-bce1-11e7-9c2d-00000aacb35d&acdnat=1509306605_ba67e6a9e40f8e7f9a698182550772ed>. Access on 13 June 2017.

DUPPRE, N. C. *et al.* Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **Plos negl. trop. dis.**, San Francisco, v. 6, n. 6, p. 1-8, June. 2012. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378622/>>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 14, n. 11, p. 1400-1408, Nov. 2007. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2168166/>>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* Selection of antigens and development of prototype tests for point-of-care leprosy diagnosis. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 15, n. 10, p. 1590-1597, Oct. 2008. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/18716007/>>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* Insight toward early diagnosis of leprosy through analysis of the developing antibody responses of Mycobacterium leprae-infected armadillos. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 18, n. 2, p. 254-259, Feb. 2011a. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067361/>>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* Specific IgG antibody responses may be used to monitor leprosy treatment efficacy and as recurrence prognostic markers. **Eur. j. clin. microbiol. infect. dis.**, Berlin, v. 30, n. 10, p. 1257-1265, Oct. 2011b. Available from <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-011-1221-2>>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate. **Diagn. microbiol. infect. dis.**, New York, v. 79, n. 2, p. 233-239, Jun. 2014a. Available from <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732-8893\(14\)00069-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732-8893(14)00069-8)>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* Rapid quantitative serological test for detection of infection with Mycobacterium leprae, the causative agent of leprosy. **J. clin. microbiol.**, Washington, v. 52, n. 2, p. 613-619, Feb. 2014b. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3911347/>>. Access on 13 June 2017.

DUTHIE, M. S. *et al.* Comparative evaluation of antibody detection tests to facilitate the diagnosis of multibacillary leprosy. **Appl. microbiol. biotechnol.**, Berlin, v. 100, n. 7, p. 3267-3275, Apr. 2016. Available from <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-016-7328-8>>. Access on 13 June 2017.

FABRI, A. C. O. C. Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase. 127 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

FABRI, A. C. O. C. *et al.* Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC infect. dis.**, London, v. 15, n. 218, p.1-9, May 2015. Available from <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0962-4>>. Access on 13 June 2017.

FABRI, A. C. O. C. *et al.* Integrative literature review of the reported uses of serological tests in leprosy management. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 49, n. 2, p. 158-164, Apr. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000200158&lng=en&nrm=iso>. Access on 13 June 2017.

FERREIRA, M. A. A.; ANTUNES, C. M. F. Fatores associados à soropositividade do teste ML Flow em pacientes e contatos de pacientes com hanseníase menores de 18 anos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, supl. 2, p. 60-66, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000700013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 June 2017.

FREITAS, A. A. *et al.* Alterations to antigen-specific immune responses before and after multidrug therapy of leprosy. **Diagn. microbiol. infect. dis.**, New York, v. 83, n. 2, p. 154-161, Oct. 2015. Available from <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732-8893\(15\)00225-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732-8893(15)00225-4)>. Access on 13 June 2017.

GELUK, A *et al.* New biomarkers with relevance to leprosy diagnosis applicable in areas hyperendemic for leprosy. **J. immunol**, Baltimore, v.188, n.10, p. 4782-4791. May. 2012. Available from < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345093/>>. Access on 13 June 2017.

GOULART, I. M. B. *et al.* Risk and Protective Factors for Leprosy Development Determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 15, n. 1, p. 101-105, Jan. 2008. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223848/>>. Access on 13 June 2017.

GROSSI, M. A. F. *et al.* A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, supl. 2, p. 34-38, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000700008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

HANLEY, J. A., NEGASSA, A., EDUARDES, M. D. B., Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 157, n. 4, p. 364-375, Feb. 2003. Available from < <https://academic.oup.com/aje/article/157/4/364/78911>>. Access on 13 June 2017.

HOSMER, W. D., LEMESHOW, S. Applied Logistic Regression. Wiley; 2000.

HUNGRIA, E. M. *et al.* Seroreactivity to new Mycobacterium leprae protein antigens in different leprosy-endemic regions in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 104-111, Dez. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000900017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

KERR-PONTES, L. R. S. *et al.* Socioeconomic, environment, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. **Int. j. epidemiol.**, Londres, v. 35, p. 994-1000, Apr. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645029>>. Acesso em: 15 Jun. 2017.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, Washington, v.33, n.1, p. 159-174, Mar.1977. Available from <<http://www.jstor.org.ez27.periodicos.capes.gov.br/stable/pdf/2529310.pdf?refreqid=excelsior:c984751598070b6f1523e7b2537d1d88>>. Access on 13 June 2017.

LASTORIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 389-401, Jun. 2014. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000300389&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 un. 2017.

LIMEIRA, O. M. *et al.* Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 173-177, Jun. 2013. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000300173&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

LOBATO, J. *et al.* Detection of immunoglobulin G antibodies to *Neospora caninum* in humans: high seropositivity rates in patients who are infected by human immunodeficiency virus or have neurological disorders. **Clin. vaccine immunol.**, Washington, v. 13, n. 1, p. 84-89, Jan. 2006. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356624/pdf/0280-05.pdf>>. Access on 13 June 2017.

LOBATO, J. *et al.* Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Lepr Rev.**, London, v. 82, n. 4, p. 389-401, Dec. 2011. Available from <http://www.credesh.ufu.br/sites/credesh.hc.ufu.br/arquivos/pesquisas_publicacoes/arquivos/Comparation%20of%20three%20immunological%20tests%20for%20leprosy%202011.pdf>. Access on 13 June 2017.

LYON, S. *et al.* Associação do teste sorológico ML Flow com a baciloscopia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, supl. 2, p. 23-26, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000700006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 Jun. 2017.

MERLE, C. S.; CUNHA, S. S; RODRIGUES, L. C. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. **Expert. Rev. Vaccines.**, v. 9, n. 2, p. 209-222. Feb. 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/41172351_BCG_vaccination_and_leprosy_protection_Review_of_current_evidence_and_status_of_BCG_in_leprosy_control>. Acesso em: 12 Jun. 2017.

MICHELON, T. *et al.* Imunologia da gestação. **Rev. AMRIGS.**, Porto Alegre, v.50, n. 2, p. 145-151, Abr-Jun. 2006. Disponível em: <<http://amrigs.org.br/revista/50-2/ae01.pdf>>. Acesso em: 15 Set. 2017.

MINAS GERAIS. Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária. **Seminário Estadual de Monitoramento e Avaliação em Hanseníase Minas Gerais - 2012**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado da Saúde, 2013. 57 p.

MOURA, M. L. *et al.* Active surveillance of Hansen's Disease (leprosy): importance for case finding among extra-domiciliary contacts. **Plos negl. trop. Dis.** São Francisco, v. 7, n. 3, p. e2093, Mar. 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002093>>. Acesso em: 12 Jun. 2017.

MOURA, R. S. *et al.* Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, supl. 2, p. 11-18, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41s2/v41s2a04.pdf>>. Acesso em: 12 Jun. 2017.

NICCHIO, M. V. *et al.* Spatial and temporal epidemiology of *Mycobacterium leprae* infection among leprosy patients and household contacts of an endemic region in Southeast Brazil. **Acta Trop.**, Basel, v. 163, p. 38-45, Nov. 2016. Available from <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X16305277?via%3DIhuh>>. Access on 13 June 2017.

OO, K. N. *et al.* Serological response to chemoprophylaxis in extended contacts in leprosy--a randomized controlled trial. **Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi**, Higashimurayama, v. 77, n. 1, p. 3-10, Mar. 2008. Available from <https://www.jstage.jst.go.jp/article/hansen1996/77/1/77_1_3/_pdf>. Access on 13 June 2017.

OSKAM, L.; SLIM, E.; BÜHRER-SÉKULA, S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. **Lepr Rev., London**, v. 74, n. 3, p. 196-205, Sept. 2003. Available from <<https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept03/03-196.pdf>>. Access on 13 June 2017.

QIONG-HUA, P. *et al.* Early Revelation of Leprosy in China by Sequential Antibody Analyses with LID-1 and PGL-I. **J Trop. Med.**, Cairo, v. 2013, p. 352689, 2013. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568865/>>. Access on 13 June 2017.

RADA, E. *et al.* Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 90-94, Dez. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000900015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

REVEIZ, L.; BUENDIA, J. A.; TELLEZ, D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. **Rev Panam. Salud Publica**, Washington, v. 26, n. 4, p. 341-349, Oct. 2009. Available from <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892009001000009&lng=en&nrm=iso>. Access on 14 June 2017.

RICHARDUS, J. H.; OSKAM, L. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. **Clin. Dermatol.**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 19-25, Jan. 2015. Available from <[http://www.cidjournal.com/article/S0738-081X\(14\)00151-5/abstract](http://www.cidjournal.com/article/S0738-081X(14)00151-5/abstract)>. Access on 14 June 2017.

RODRIGUES, LC; LOCKWOOD DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet infect. dis.**, New York, v. 11, n.7. p. 464 – 470, June. 2011. Available from <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(11\)70006-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(11)70006-8.pdf)>. Access on 14 June 2017.

SAMPAIO, L. H. *et al.* Immunologically reactive M. leprae antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. **BMC infect. dis.**, London, v. 11, p. 26, Jan. 2011. Available from <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-26>>. Access on 13 June 2017.

SCHURING, R. P. *et al.* Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. **Vaccine**, Kidlington, v. 27, n. 50, p. 7125-7128, Nov. 2009. Available from <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264-410X\(09\)01388-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264-410X(09)01388-7)>. Access on 14 June 2017.

SILVA, E. A. *et al.* Utility of measuring serum levels of anti-PGL-I antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multi-drug treatment and reactions. **Trop. med. int. health.**, Oxford, v. 12, n. 12, p. 1450-1458, 2007. Available from <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2007.01951.x/abstract;jsessionid=BF0ED4B11B019F96261B3E8A9CFF8004.f03t02>>. Access on 13 June 2017.

SOUZA, M. M. *et al.* Utility of recombinant proteins LID-1 and PADL in screening for *Mycobacterium leprae* infection and leprosy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, London, v. 108, n.8, p. 495-501, Aug. 2014. Available from <<https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/108/8/495/2765186?redirectedFrom=fulltext>>. Access on 13 June 2017.

SPENCER, J. S. *et al.* Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 79-89, Dez. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000900014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

STEFANI, M. M. A. *et al.* Comparison of two rapid tests for anti-phenolic glycolipid-I serology in Brazil and Nepal. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 124-131, Dez. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000900019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

TEIXEIRA, A. C. *et al.* Avaliação da concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 41, supl. 2, p. 48-55, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000700011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 Jun. 2017.

WAMBIER, C. G. *et al.* Factors associated with seropositivity for APGL-I among household contacts of leprosy patients. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 49, n. 1, p. 83-89, Fev. 2016. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000100083&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 Jun. 2017.

WEN, Y. *et al.* Evaluation of Novel Tools to Facilitate the Detection and Characterization of Leprosy Patients in China. **Biomed Res. Int.**, New York, v. 2014, p. 371828, Aug. 2014. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145546>>. Access on 13 June 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**: primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas. Geneva, 2010. 188p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Weekly epidemiological record**, v.88, n. 35, p. 405-420, sep. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Weekly epidemiological record**, v.91, n. 35, p. 405-420, sep. 2016.

APÊNDICES



APÊNDICES

APÊNDICE A - Questionário para coleta de dados dos casos de hanseníase

Colar etiqueta com o número do domicílio

Colar etiqueta com o número do caso índice

FORMULÁRIO DE CASO ÍNDICE			
IDENTIFICAÇÃO			
Data da entrevista: __/__/__	Entrevistador:	Município:	
Unidade de saúde/PSF:			
Nome completo:		Apelido:	
Endereço atual (logradouro, número e bairro):			
CEP:	Latitude:	Longitude:	
Setor Censitário:	Fone: ()	Celular: ()	
E-mail:			
Idade:	Data de nascimento: __/__/____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Peso:
Escolaridade:	Naturalidade:	Estado:	
DADOS DO DOMICÍLIO			
Número de pessoas que residem neste endereço:		Número de cômodos do domicílio:	
Número de dormitórios:	Número de pessoas que compartilham o dormitório com o caso índice:		
Alguém que residia com o Sr.(a) até 05 anos antes de você ter hanseníase se mudou? <input type="checkbox"/> Não			
<input type="checkbox"/> Sim. Quantas pessoas? _____ Contatos (caso resida no mesmo município):			
Nome: _____			
Endereço: _____ Telefone: _____			
Nome: _____			
Endereço: _____ Telefone: _____			
Nome: _____			
Endereço: _____ Telefone: _____			
Nome: _____			
Endereço: _____ Telefone: _____			
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS			
Mais algum morador tem/teve hanseníase? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quantos? _____			
Além da hanseníase, o(a) Sr.(a) tem/teve outra(s) doença(s)? <input type="checkbox"/> Não			
<input type="checkbox"/> Sim. Especificar:			
<input type="checkbox"/> DM. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> HAS. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Dislipidemia (colesterol e/ou triglicérides alto). Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Doenças reumatóides (artrite, osteoartrite, artrose, gota). Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Lúpus. Há quanto tempo? _____			

<input type="checkbox"/> HIV. Há quanto tempo? _____	
<input type="checkbox"/> Esquistossomose. Há quanto tempo? _____	
<input type="checkbox"/> Leishmaniose visceral. Há quanto tempo? _____	
<input type="checkbox"/> Outras. Especificar: _____ Há quanto tempo? _____	
A Sra. Está grávida? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não se aplica Quanto tempo de gestação: _____	
Ou com suspeita de gravidez? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
Faz uso de algum medicamento regularmente? (Perguntar sobre medicamentos listados)	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Especificar:	
1. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
2. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
3. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
4. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
5. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
6. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
7. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
8. _____ Dose diária: _____ Tempo de uso: _____	
Cicatriz vacinal de BCG: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Data do diagnóstico: ____/____/____
Data início tratamento: ____/____/____	Esquema terapêutico: <input type="checkbox"/> PB/6 <input type="checkbox"/> MB/12 <input type="checkbox"/> MB/24 <input type="checkbox"/> ROM <input type="checkbox"/> Outros esquemas alternativos <input type="checkbox"/> Ignorado
Data da alta: ____/____/____	Tipo de alta: <input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Abandono <input type="checkbox"/> Transferência <input type="checkbox"/> Não se aplica
INFORMAÇÕES CLÍNICAS	
Presença de lesões na pele: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quantas? _____	
Presença de nervos acometidos: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quantos? _____	
Classificação operacional: <input type="checkbox"/> Paucibacilar <input type="checkbox"/> Multibacilar	
Forma clínica (Madri): <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> Ignorada	
Grau de incapacidade física – diagnóstico: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Ignorado	Grau de incapacidade física – alta: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Não se aplica
Localização da(s) incapacidade(s): Olhos: <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E Mãos: <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E Pés: <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E	
Baciloscopia: <input type="checkbox"/> Não realizada <input type="checkbox"/> Ignorada <input type="checkbox"/> Realizada. Resultado: IB: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 5+ <input type="checkbox"/> 6+	
História de reação: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorada <input type="checkbox"/> Sim. Qual? <input type="checkbox"/> Tipo 1 –RR <input type="checkbox"/> Tipo 2 – ENH <input type="checkbox"/> Não especificada	

APÊNDICE B - Questionário para coleta de dados dos contatos domiciliares

Colar etiqueta com o número do domicílio do

Colar etiqueta com o número do caso índice

Colar etiqueta com o número do contato

FORMULÁRIO DE CONTATO DOMICILIAR			
IDENTIFICAÇÃO			
Data da entrevista ___/___/___	Entrevistador:	Município:	
Unidade de saúde/PSF:			
Nome completo:		Apelido:	
Endereço atual (logradouro, número e bairro):			
CEP:	Latitude:	Longitude:	
Setor Censitário:	Fone: ()	Celular: ()	
E-mail:			
Há quanto tempo reside neste endereço?			
Endereço anterior (rua, número e bairro):			
Município:		Estado:	
Quanto tempo morou no endereço anterior?			<input type="checkbox"/> Não se aplica
Idade:	Data de nascimento: ___/___/_____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Peso:
Escolaridade:	Naturalidade:	Estado:	
DADOS DO DOMICÍLIO			
Número de pessoas que residem neste endereço:		Número de cômodos do domicílio:	
Número de dormitórios:	Número de pessoas que compartilham o dormitório com o caso índice:		
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS			
O (A) Sr.(a) já teve hanseníase? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quando (ano): _____			
O (A) Sr.(a) tem/teve outra(s) doença(s)? <input type="checkbox"/> Não			
<input type="checkbox"/> Sim. Especificar:			
<input type="checkbox"/> DM. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> HAS. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Dislipidemia (colesterol e/ou triglicérides alto). Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Doenças reumatóides (artrite, osteoartrite, artrose, gota). Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Lúpus. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> HIV. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Esquistossomose. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Leishmaniose visceral. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Ascaridíase. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Outras helmintoses. Há quanto tempo? _____			
<input type="checkbox"/> Outras. Especificar: _____ Há quanto tempo? _____			

A Sra. Está grávida? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não se aplica Quanto tempo de gestação: _____		
Ou com suspeita de gravidez? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
Faz uso de algum medicamento regularmente? (Perguntar sobre medicamentos listados)		
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Especificar:		
1. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
2. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
3. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
4. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
5. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
6. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
7. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
8. _____	Dose diária: _____	Tempo de uso: _____
AValiaÇÃO DERMATONEUROLÓGICA		
Cicatriz vacinal de BCG: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Sinais sugestivos de hanseníase: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Especificar:	
Avaliação dermatológica:	Avaliação neurológica:	Avaliação de sensibilidade:
Manchas <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantas: _____	Nervos espessados <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Especificar: <input type="checkbox"/> Ulnar <input type="checkbox"/> Radial <input type="checkbox"/> Radial cutâneo <input type="checkbox"/> Fibular <input type="checkbox"/> Tibial posterior	Sensibilidade alterada? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Especificar:
Manchas com alteração de sensibilidade <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantas: _____	Força muscular reduzida <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Especificar: <input type="checkbox"/> Pálpebras <input type="checkbox"/> Abductor do quinto dedo <input type="checkbox"/> Abductor do polegar <input type="checkbox"/> Extensor do punho <input type="checkbox"/> Extensor do halux <input type="checkbox"/> Extensor longo dos dedos <input type="checkbox"/> Tibial anterior <input type="checkbox"/> Fibulares	<input type="checkbox"/> Olho esquerdo <input type="checkbox"/> Olho direito <input type="checkbox"/> Mão esquerda <input type="checkbox"/> Mão direita <input type="checkbox"/> Pé esquerdo <input type="checkbox"/> Pé direito
Placas <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantas: _____		
Tubérculos <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantos: _____		
Nódulos <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantos: _____		
Infiltrações <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantos: _____		
Outras <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quantos: _____ Especificar: _____		
Diagnóstico confirmado: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não avaliado <input type="checkbox"/> Não se aplica		
INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO CASO ÍNDICE		
Grau de parentesco:		
Situação de contato: <input type="checkbox"/> Residia com o caso índice na data do diagnóstico e reside atualmente <input type="checkbox"/> Residia com o caso índice diagnóstico até 05 anos antes da data do diagnóstico		
Há quanto tempo reside com o caso índice? (meses ou anos completos):		
Característica de contato: <input type="checkbox"/> Intradomiciliar <input type="checkbox"/> Peridomiciliar		
Convivência: <input type="checkbox"/> Dorme no mesmo terreno <input type="checkbox"/> Dorme no mesmo domicílio <input type="checkbox"/> Dorme no mesmo cômodo		

APÊNDICE C - Roteiro para realização de exame dermatoneurológico

Roteiro para realização de exame dermato-neurológico em contatos domiciliares

1 - Avaliar e registrar queixas relacionadas à hanseníase, identificando alterações na pele - manchas, placas, infiltrações, tubérculos, nódulos, e há quanto tempo eles apareceram; possíveis alterações de sensibilidade em alguma área do seu corpo; presença de dores nos nervos, ou fraqueza nas mãos e nos pés e se usou algum medicamento para tais problemas e qual o resultado.

2 - Avaliação Dermatológica

- Observar a superfície corporal, no sentido crânio-caudal, seguimento por seguimento, procurando identificar as áreas acometidas por lesões de pele. As áreas onde as lesões ocorrem com maior frequência são: face, orelhas, nádegas, braços, pernas e costas.

- Realizar avaliação de sensibilidade tátil nas lesões identificadas, utilizando os estesiômetros conforme descrito no item 4.1.

- Registrar em formulário de encaminhamento (anexo no final do roteiro) a descrição das lesões e as alterações de sensibilidade encontradas.

3 – Avaliação Neurológica

3.1 Inspeção

- Inspeccionar os olhos, verificando a existência de nódulos, infiltrações, secreção, vermelhidão (hiperemia), ausência de sobrancelhas (madarose), cílios invertidos (triquíase), eversão (ectrópio) e desabamento da pálpebra inferior (lagoftalmo), ou opacidade da córnea. Registrar no formulário as alterações identificadas.

- Inspeccionar o nariz, verificando as condições da pele, da mucosa e do septo nasal, bem como se há desabamento do nariz ou outros sinais característicos da doença. A mucosa deve ser examinada, verificando se há alteração na cor, na umidade, e se há crostas, atrofia, infiltração ou úlceras. Registrar no formulário as alterações identificadas.

- Inspeccionar os membros superiores, verificando a existência de ressecamento, calosidades, fissuras, ferimentos, cicatrizes, atrofia muscular e reabsorções ósseas (perda de uma ou mais falanges dos dedos, ou parte de uma delas). Registrar no formulário as alterações identificadas.

- Inspeccionar os membros inferiores, verificando a existência de ressecamento, calosidades, fissuras, ferimentos, úlceras, cicatrizes, reabsorções ósseas, atrofia muscular, ou outros sintomas. Registrar no formulário as alterações identificadas.

3.2 – Palpação de nervos

- Os nervos devem ser palpados, nos dois membros, com as polpas digitais do segundo e terceiro dedos, deslizando-os sobre a superfície óssea, acompanhando o trajeto do nervo, no sentido de cima para baixo.

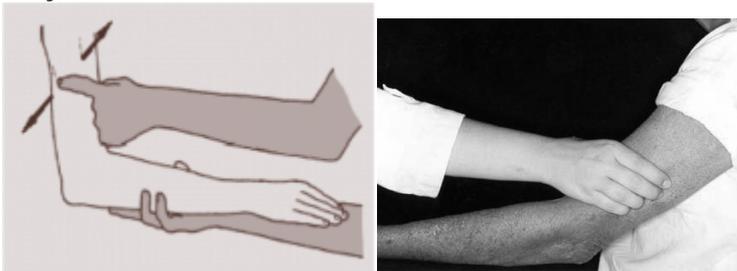
Deve-se verificar em cada nervo palpado:

- se há queixa de dor espontânea no trajeto do nervo;
- se há queixa de choque ou de dor nos nervos durante a palpação;
- se há espessamento do nervo palpado com o nervo correspondente, no lado oposto;
- se há alteração na consistência do nervo: se há endurecimento, amolecimento;
- se há alteração na forma do nervo: se existem abscessos e nódulos;
- se o nervo apresenta aderências

Registrar no formulário as alterações identificadas.

- Realizar palpação dos nervos nos membros superiores:

* *Nervo radial* - realizar palpação ao nível do canal de torção do úmero, no terço médio do braço com o cotovelo em flexão e a mão do contato domiciliar apoiada na do examinador.



* *Nervo ulnar* – realizar a palpação ao nível do cotovelo na goteira epitrocleana (entre os dois ossinhos) ou acima dela, com o cotovelo fletido (dobrado) e a mão do contato domiciliar apoiada no braço do avaliador.



* *Nervo mediano* – realizar a palpação entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo com o punho em ligeira flexão, apoiado pelo examinador. Normalmente este nervo não é palpável. Neste caso pode-se fazer percussão com as polpas dos dedos na face anterior do antebraço, ao longo do trajeto do nervo mediano.



- Realizar palpação dos nervos nos membros inferiores:

* *Nervo fibular* – realizar a palpação com o contato domiciliar sentado com os pés apoiados no chão e as pernas estendidas em ângulo ligeiramente superior a 90°; palpar o nervo na face posterior da fíbula na junção entre sua cabeça e o corpo.



* *Nervo tibular posterior* – realizar a palpação com o contato domiciliar sentado com os pés apoiados no chão e as pernas estendidas em ângulo ligeiramente superior a 90°; fazer inversão e flexão plantar, passivamente; palpar o nervo atrás e logo abaixo do maléolo medial.



3.3 – Avaliação de força muscular

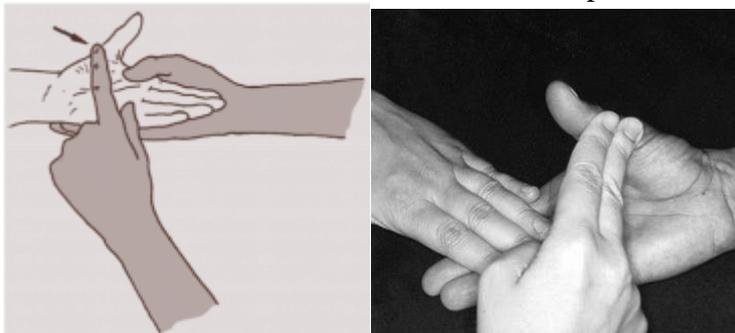
- Realizar avaliação da força muscular nos **membros superiores**, registrar alterações encontradas no formulário segundo escala de graduação de força abaixo:

GRAU DE FORÇA MUSCULAR	OBSERVAÇÃO CLÍNICA	CONDIÇÃO FUNCIONAL
5	Amplitude de movimento completo contra a gravidade e resistência máxima	Normal
4	Amplitude de movimento completa contra a gravidade e resistência manual moderada	Paresia
3	Amplitude de movimento completa contra gravidade	Paresia
2	Amplitude de movimento incompleta	Paresia
1	Evidência de contração muscular, sem movimento articular	Paresia
0	Sem evidência de contração muscular	Paralisia

* *Músculo abductor do quinto dedo* – Solicitar que o examinado vire a palma da mão para baixo, fazendo força para manter os dedos abertos, aplicar força em sentido contrário, de fora para dentro, na altura da falange proximal.



* *Abdução do polegar*: com o dorso da mão do contato domiciliar apoiada sobre a mão do avaliador, solicitar ao contato domiciliar que levante o polegar mantendo-o elevado na direção do 3º dedo; o avaliador aplica resistência na falange do proximal do polegar, no sentido para frente e para baixo, sendo que a resistência só deve ser aplicada quando o contato domiciliar realiza o movimento solicitado de forma completa.



* *Extensores do punho:* apoiar o antebraço, do contato domiciliar, deixando o punho relaxado, estender o punho, deixando os dedos relaxados, enquanto a força contrária, para baixo, é aplicada no dorso da mão.



- Realizar avaliação da força muscular nos **membros inferiores**, registrar alterações encontradas no formulário segundo escala de graduação de força – anexo e avaliar pernas e pés na suas faces dorsal e plantar.

* *Músculo tibial anterior:* com o contato domiciliar sentado com os pés apoiados no chão e o joelho em ligeira flexão ou extensão, o examinador estabiliza a perna da pessoa, segurando acima da articulação do tornozelo, solicitar ao contato domiciliar para dorsiflexionar o pé com força máxima e aplicar força contrária no dorso do pé.



* *Músculo Extensor do Halux:* colocar o contato domiciliar sentado com os pés apoiados no chão e o joelho em extensão, o examinador estabiliza o pé e o tornozelo em posição neutra e solicita ao contato domiciliar que faça extensão máxima do halux, aplicando força contrária no dorso da falange proximal deste dedo.



* *Músculo Extensor Longo dos dedos*: com o contato domiciliar sentado com os pés apoiados no chão e o joelho em extensão, o examinador estabiliza o pé e o tornozelo em posição neutra e solicita ao contato domiciliar para fazer flexão máxima dos dedos. O examinador aplica força contrária no dorso das falanges proximais do segundo e quinto dedos.



* *Músculo Fibulares longos e curtos*: com o contato domiciliar sentado com os pés apoiados no chão e os joelhos estendidos com o extensor longo dos dedos relaxados, o examinador estabiliza a articulação do tornozelo em posição neutra e solicita ao contato domiciliar para everter o pé aplicando força contrária na borda lateral do quinto metatarsiano, no sentido de empurrá-lo para dentro.



4 - Pesquisa da Sensibilidade

A presença da sensibilidade cutânea normal depende da integridade do sistema nervoso central e periféricos (troncos nervosos e finas terminações nervosas na pele). Para realização da pesquisa de sensibilidade são necessários alguns cuidados:

- explicar ao contato domiciliar o exame a ser realizado;
- manter a concentração do examinador e do contato domiciliar;
- ocluir campo de visão do contato domiciliar;
- selecionar aleatoriamente a seqüência de pontos a serem testados. Tocar a pele deixando tempo suficiente (contar de um a dois) para os contatos domiciliares responder, repetir o teste para confirmar resultados em cada ponto, se necessário.
- realizar o teste em área próxima, dentro do mesmo território específico, quando na presença de calosidades, cicatrizes ou úlceras;

4.1 - Técnica de avaliação da sensibilidade com estesiômetro.

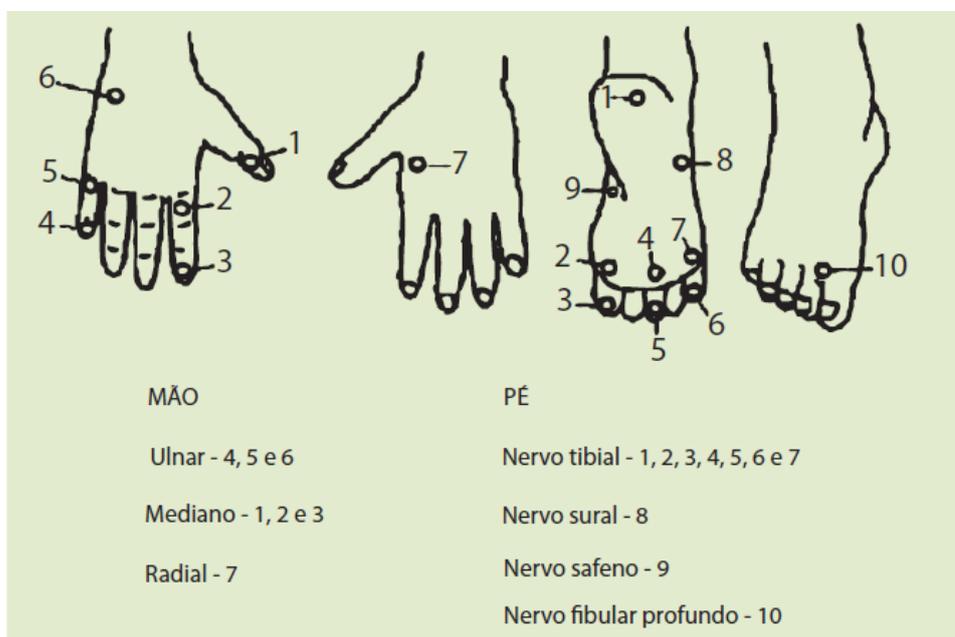
Antes de iniciar o teste, retire os monofilamentos do tubo e encaixe-os cuidadosamente no furo lateral do cabo, dispondo-os em ordem crescente, do mais fino para o mais grosso.

Segurar o cabo do instrumento de modo que o filamento de nylon fique perpendicular à superfície da pele, a uma distância de 2 cm. A pressão deve ser feita por 1 a 2 segundos, até obter a curva do filamento, sem permitir que este deslize sobre a pele.

Realização do teste de sensibilidade com estesiômetro:

- o teste deve ser iniciado com o monofilamento mais fino 0,05g (verde). Na ausência de resposta, utilizar o monofilamento 0,2g (azul) e assim sucessivamente.
- aplicar os monofilamentos de 0,05g (verde) e 0,2 (azul) em cada ponto específico por três vezes, e para os demais filamentos aplicar apenas uma vez.
- repetir o teste em caso de dúvida;
- aplicar o teste nos pontos específicos dos nervos;
- registrar o teste, colorindo os pontos específicos com a cor correspondente ao primeiro monofilamento que o contato domiciliar sente.

Pontos que devem ser testados:



Legenda dos monofilamentos:

LEGENDA		CADA FILAMENTO CORRESPONDE A UM NÍVEL FUNCIONAL REPRESENTADO POR UMA COR
Verde		0,05 g - sensibilidade normal na mão e no pé
Azul		0,2 g - sensibilidade diminuída na mão e normal no pé - dificuldade para discriminar textura (tato leve)
Violeta		2,0 g - sensibilidade protetora diminuída na mão - incapacidade de discriminar textura - dificuldade para discriminar formas e temperatura
Vermelho (fechado)		4,0 g - perda da sensibilidade protetora na mão e às vezes no pé - perda da discriminação de textura - incapacidade de discriminar formas e temperatura
Vermelho (marcar com x)		10 g - perda da sensibilidade protetora no pé - perda da discriminação de textura - incapacidade de discriminar formas e temperatura
Vermelho (circular)		300 g - permanece apenas a sensação de pressão profunda na mão e no pé
Preto		- sem resposta - perda da sensação de pressão profunda na mão e no pé

APÊNDICE D – Formulário de encaminhamento

**FORMULÁRIO DE ENCAMINHAMENTO DE CASO SUSPEITO DE
HANSENÍASE**

Dados do usuário

Nome: _____

Endereço completo: _____

Dados Clínicos

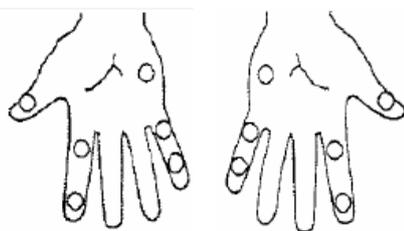
Queixa:

Avaliação dermatoneurológica (alterações):

Palpação de nervos (alterações):

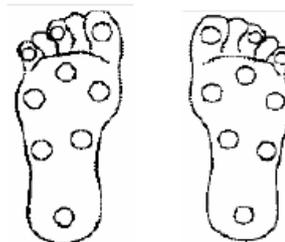
Avaliação de força muscular (alterações):

Avaliação de sensibilidade



DIREITA

ESQUERDA



DIREITO

ESQUERDO

Data: ___/___/___

Nome de quem realizou a avaliação: _____

APÊNDICE E – Protocolo para coleta de sangue

COLETA DE SANGUE**I - Materiais necessários**

- 02 tubos tipo I para coleta de sangue (Vacutainer/Vacurette, com gel separador para obtenção de soro - tampa amarela, 13x75 mm, volume 5 ml);
- Adaptador para coleta de sangue a vácuo de uso único;
- Agulha para coleta de sangue a vácuo com dispositivo de segurança, 25x8;
- Escalpe n.º 19 G (para coleta em idosos);
- Escalpe n.º 21 G (para coleta em crianças);
- Algodão seco;
- Algodão embebido em álcool 70%;
- Garrote;
- Embalagem do tipo Descartak para descarte dos materiais perfuro-cortantes;
- Saco de lixo branco, identificado como material biológico;
- Avental de manga comprida e punho fechado;
- Luvas descartáveis;
- Curativo do tipo *blood stop*;
- Etiqueta adesiva para identificação dos frascos;
- Caixa de isopor para armazenar tubos.

II - Procedimento

- 1) Colocar o participante assentado confortavelmente numa cadeira com o braço apoiado em suporte apropriado.
- 2) Separar os materiais necessários (02 tubos para coleta de sangue a vácuo, identificados previamente com a etiqueta própria). Separar também o garrote, o algodão seco, o algodão embebido em álcool, o adaptador, a agulha, o *blood stop* e o Descartak.
- 3) Escolher o local onde será feita a punção venosa.
- 4) Encaixar a agulha para coleta de sangue a vácuo no adaptador.
- 5) Colocar o garrote no braço paciente.
- 6) Fazer antisepsia com álcool 70%.
- 7) Puncionar a veia do paciente em ângulo de 45° e com bixel para cima.
- 8) Encaixar o primeiro tubo de coleta de sangue (tubo tipo I – tampa amarela) no adaptador, observar o início do fluxo do sangue para o seu interior, aguardar o

- preenchimento do tubo (5 ml de sangue) e retirar o tubo com cuidado segurando o adaptador para que a agulha não se movimente homogeneizar por 10 segundos, acondicionar na caixa de isopor.
- 9) Encaixar o terceiro tubo de coleta de sangue (tubo tipo I – tampa amarela) no adaptador, observar o início do fluxo do sangue para o seu interior, **remover o garrote**, aguardar o preenchimento do tubo (5 ml de sangue) e retirar o tubo com cuidado segurando o adaptador para que a agulha não se movimente homogeneizar por 10 segundos, acondicionar na caixa de isopor.
 - 10) Retirar a agulha do paciente.
 - 11) Comprimir o local da punção venosa com algodão seco.
 - 12) Colocar o curativo *bloodstop* no local da punção.
 - 13) Desconectar a agulha do adaptador utilizando o dispositivo próprio presente no Descartak.
 - 14) Descartar a agulha no Descartak.
 - 15) Descartar o restante do material utilizado em saco de lixo branco, identificado como material biológico.
 - 16) Auxiliar o paciente a levantar-se, se necessário.

III - Precauções

- Usar **SEMPRE** os equipamentos de proteção individual durante a coleta.
- Checar se os dados impressos na etiqueta de identificação conferem com o participante e com a identificação do questionário.

APÊNDICE F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida pelo contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

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

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

Por fim, serão coletados 10 mililitros de sangue em 02 tubos a vácuo, por uma punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

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

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

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

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

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

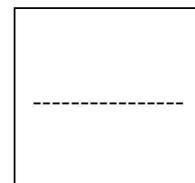
Seu responsável também assinará este termo, declarando que também entendeu os objetivos, riscos e benefícios de sua participação na pesquisa, autorizando sua participação.

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(13 a 17 anos)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida através do contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

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

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

Por fim, serão coletados 10 mililitros de sangue em 02 tubos a vácuo, por uma punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

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

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

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

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

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

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do responsável: _____

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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(13 a 17 anos – cópia responsável)

_____ está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida pelo contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

Caso concorde com a participação do estudo, será aplicado um questionário por pesquisadores treinados da Escola de Enfermagem da UFMG, com perguntas relacionadas a participante e à doença.

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

Por fim, serão coletados 10 mililitros de sangue em 02 tubos a vácuo, por uma punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

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

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

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

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

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

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____



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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae*” por morar em uma região que tem muitos casos de hanseníase.

A hanseníase é uma doença, causada por uma bactéria, que causa lesões na pele e nos nervos. Quando ela não é tratada, essas lesões podem deixar sequelas. Essa doença é transmitida pelo contato de uma pessoa doente e sem tratamento com outra pessoa, por meio da respiração. Para que a transmissão ocorra, geralmente é preciso que haja um convívio frequente e prolongado dessa pessoa com o doente.

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

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

Por fim, serão coletados 10 mililitros de sangue em 02 tubos a vácuo, por uma punção venosa no braço, utilizando material estéril e descartável para evitar ou diminuir a ocorrência de infecção. Os riscos destes procedimentos são mínimos e podem estar associados à coleta do material (pequeno hematoma, dor ou desconforto rápido). Com os resultados deste estudo, espera-se obter formas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

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

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

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

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

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

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

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

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

ANEXOS



ANEXOS

ANEXO A – Protocolo para realização dos testes sorológicos

PROTOCOLO DE PROCEDIMENTO - ELISA - adaptado

Elaborado por: Angélica C. O. Coelho Fabri e Sérgio Araújo

Data: 23/02/2014

1. TÍTULO

Procedimento de análise da reatividade de anticorpo ANTI NDOHSA, LID-1 e NDOLID.

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-NDOLID.

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 sulfurico)

Equipamento

Placas de ELISA

Pipetas

Ponteiras

Leitora de ELISA

6. SOLUÇÕES UTILIZADAS

- PBS 0,05% Tween 20

Tween -20	1ml
PBS	2 l

- 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
H ₂ O 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 NDOHSA , LID-1 ou NDOLID (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:
 - NDOHSA: 0,2µg/ml;
 - LID-1: 1µg/ml;
 - NDOLID: 0,2µg/ml;

- Para cada placa deve-se diluir 1µl do antígeno NDOHSA, 5µl do antígeno LID-1 e 1µl do antígeno NDOLID em 5ml de tampão de sensibilização (carbonato de sódio Na_2CO_3 + bicarbonato de sódio NaHCO_3);
- 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;
- Adicionar 300µl da solução de bloqueio (PBS 1X + BSA 1%) em toda placa;
- Incubar por 1 hora a 37°C ;

7.4 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.

7.5 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 NDOHSA;
- 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 de PBS1% BSA (concentração final: 1:10.000 e 1:20.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo NDOLID;
- Cobrir a placa e incubar por 1h a 37°C .

7.8 Adição de OPD

- Lavar a placa 4X com 200µl de solução de lavagem, deixando a solução da última lavagem na placa por 5min;
- Transferir 50µl do OPD para toda a placa
- 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 paciente sabidamente positivo

Ct- = Amostra de indivíduo com sorologia negativa

Br = Branco

Antígeno: NDOHSA; LID-1 ou; NDOLID

9. CÁLCULOS

O título de anticorpo deverá ser expresso em índice ELISA (IE) de acordo com a fórmula $IE = \text{Densidade ótica (D)} / \text{DO do cut-off}$. 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 acima de 1.1 será considerado positivo (LOBATO *et al.*, 2006).

ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE MINAS GERAIS



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

Projeto: CAAE – 01910312.5.0000.5149

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de abril de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "Análise do processo de exposição, infecção e adoecimento de contatos domiciliares de casos de hanseníase por meio de marcadores de infecção e de suscetibilidade genética ao *Mycobacterium leprae* " bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG