

Ana Regina Coelho de Andrade

**INCIDÊNCIA DE HANSENÍASE NOS CONTATOS SUBMETIDOS AO
TESTE SOROLÓGICO ML FLOW EM MUNICÍPIOS DE MINAS GERAIS**

**Belo Horizonte
2012**

Ana Regina Coelho de Andrade

**INCIDÊNCIA DE HANSENÍASE NOS CONTATOS SUBMETIDOS AO
TESTE SOROLÓGICO ML FLOW EM MUNICÍPIOS DE MINAS GERAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Carlos Maurício de Figueiredo Antunes
Coorientador: Vandack Alencar Nobre Jr

Belo Horizonte
2012

Andrade, Ana Regina Coelho de.

Incidência de hanseníase nos contatos submetidos ao teste sorológico ML Flow em municípios de Minas Gerais. / Ana Regina Coelho de Andrade. – Belo Horizonte, 2012. 124 f. : il.

Orientador: Carlos Maurício de Figueiredo Antunes

Co-orientador: Vandack Alencar Nobre Jr.

Tese – (Pós-Graduação em Ciência da Saúde - Faculdade de Medicina) –
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

1. Hanseníase. 2. Sorologia. 3. Infectologia. I. Antunes, Carlos Maurício de Figueiredo. II. Nobre Jr., Vandack Alencar. III. Título.

CDU: 616-002.73

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Subcoordenador

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Paula Souza Lage de Carvalho - representante discente titular

Lourena Emanuele Costa - representante discente suplente

AGRADECIMENTOS

Ao professor Carlos Maurício de Figueiredo Antunes, pela orientação, apoio e disponibilidade durante a realização deste estudo.

Ao professor Vandack Alencar Nobre Jr, pelo apoio, compreensão e ajuda no transpor as pedras que surgiram nesta caminhada.

Ao professor Manoel Otávio da Costa Rocha, todo o meu respeito e admiração.

À Maria Aparecida Alves Ferreira, amiga, colega de aprendizados da medicina e dos prazeres de que as papilas gustativas podem nos proporcionar.

À Maria Aparecida de Faria Grossi por todo apoio e estímulo durante a realização deste trabalho.

Aos colegas e amigos da Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária, pelo apoio, compreensão e carinho durante a elaboração deste trabalho.

Aos colegas e amigos do Ambulatório de Hanseníase do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo carinho e estímulo durante a realização deste trabalho.

À Mery Natali Silva Abreu pelo apoio na análise estatística.

Ao Professor José Dirceu da Silveira, querido colega da SES-MG, pelo incentivo e carinho.

Aos professores e funcionários dessa Pós-Graduação, pelo apoio e paciência em lidar com as nossas angustias e ansiedades.

Aos pacientes, razão de tudo, o porquê e por quem tudo acontece.

*À Jorge, amante e amado companheiro desta e de outras vidas,
para quem acredita na existência delas...*

*A Nicholas e Deborah, filhos com quem aprendo
todos os dias da minha vida*

*"Não se pode criar experiência.
É preciso passar por ela".*

(ALBERT CAMUS, 1962)

RESUMO

A hanseníase é, ainda, um problema de saúde pública no Brasil. As ações epidemiológicas de controle baseiam-se no diagnóstico e tratamento e na vigilância de contatos. O exame dos contatos é atividade de suma importância no controle da endemia, mas a sua execução sistematizada não é realizada a contento. Os testes sorológicos existentes, entre os quais o ML Flow, permitem a classificação e o tratamento adequado dos pacientes, bem como ajudam a identificar, entre os contatos, aqueles com maior risco de desenvolver hanseníase. Esse teste foi aplicado em 2.840 contatos intradomiciliares de casos novos da doença, diagnosticados no período de outubro de 2002 a março de 2004, em Minas Gerais. Esses contatos foram acompanhados através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), durante sete a nove anos, para avaliar a incidência da hanseníase em relação com a soroprevalência. A incidência da hanseníase foi maior nos contatos soropositivos (3,95%) do que nos negativos (2,23%) ($p=0,027$) ($RR=1,72$), e maior nos maiores (3,16%) do que nos menores (1,25%) de 15 anos ($p<0,01$). Os contatos soropositivos dos municípios hiperendêmicos tiveram maior incidência de hanseníase (5,35%) bem como os de média endemia (4,94%). A incidência da hanseníase, entre os soropositivos, não mostrou diferença significativa entre os sexos, classificação do caso índice, cicatriz de BCG. Analisando o grupo que desenvolveu hanseníase, a soropositividade foi maior no sexo masculino, no grau 1 de incapacidade, nos maiores de 15 anos, e com até cinco lesões cutâneas, mas sem diferença significativa. A soropositividade foi maior e significativa nos multibacilares, naqueles com forma dimorfa e com dois ou mais nervos acometidos. A média de tempo de adoecimento foi semelhante nos soropositivos e soronegativos, sendo que 50% dos contatos foram diagnosticados em até 10 meses e 90% até 20 meses, demonstrando a necessidade de acompanhamento e exame dos contatos no primeiro ano após o diagnóstico do caso índice.

Palavras-chave: hanseníase, sorologia, hanseníase/epidemiologia, hanseníase/prevenção e controle.

ABSTRACT

Leprosy is still a public health problem in Brazil. Epidemiological control activities are based on diagnosis, treatment and contact surveillance. Contact surveillance is an extremely important activity for endemy control, but is presently not carried out in a systematic and adequate way. The existing serological tests, including ML Flow, enable patient classification and adequate treatment, as well as identification of contacts with a greater risk of developing leprosy. This test was applied to 2,840 household contacts of new cases detected from October 2002 to March 2004 in Minas Gerais. These contacts were monitored through the Disease Notification Information System (SINAN) during seven to nine years to evaluate the incidence of leprosy related to seropositivity. The incidence of leprosy was higher among the seropositive contacts (3.95%) than among the seronegative ones (2.23%) ($p=0.027$) (RR=1.72), and higher in those over 15 years of age (3.16%) than in those under 15 (1.25%) ($p<0.01$). Seropositive contacts who lived in hyper endemic municipalities showed a greater incidence of leprosy (5.35%). This also happened in those who lived in municipalities where the endemy is classified as moderate (4.94%). The incidence of leprosy among seropositives did not show a significant difference by gender, classification of the index case or BCG scar. When analyzing the group that developed leprosy, seropositivity was higher in men, in disability grade 1, in those older than 15, and in those with more than five skin lesions, but the difference was not statistically significant. Seropositivity was greater and significant in those with multibacillary leprosy, in those with borderline leprosy and with two or more nerves involved. The average time from testing to diagnosis was similar in both the seropositive and the seronegative groups. Results showed that 50% of the contacts were diagnosed in less than 10 months, and 90% in less than 20 months, demonstrating the need for monitoring and contact examination in the first year after diagnosis of the index case.

Keywords: leprosy, serology, leprosy/epidemiology, leprosy/prevention and control

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Gráfico de distribuição do coeficiente de prevalência de hanseníase por unidade federada de residência - 2011	26
FIGURA 2 -	Gráfico de distribuição do coeficiente de detecção geral de hanseníase por unidade federada de residência - 2011	27
FIGURA 3 -	Gráfico de Taxas de Prevalência e Detecção de hanseníase em Minas Gerais, período de 2001 a 2011	28
FIGURA 4 -	Fluxograma de coleta de dados	61
FIGURA 5 -	Mapa de Minas Gerais - em destaque mostrando os 13 municípios que participaram da pesquisa.....	63
FIGURA 6 -	Gráfico da função de sobrevivência pelo método de Kaplan Meier avaliando o tempo até o adoecimento dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento	87
FIGURA 7 -	Gráfico da função de sobrevivência pelo método de Kaplan Meier avaliando o tempo até o adoecimento estratificado pelo resultado do teste ML Flow dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento	88
FIGURA 8 -	Árvore de decisão (algoritmo CART) tendo como variável resposta do resultado do ML Flow dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase	89

LISTA DE QUADROS

- QUADRO 1 - Detecção de hanseníase observada em 17 países que notificaram mais de 1000 casos novos no ano de 2010 e número de casos novos detectados desde 2004 **25**
- QUADRO 2 - Casos novos de hanseníase, taxa de detecção, percentual e número de casos novos em menores de casos novos, percentual de grau 2 de incapacidade e percentual de contatos examinados em Minas Gerais, no período de 2006 a 2011 **29**
- QUADRO 3 - Classificação do grau de incapacidades dos pacientes de hanseníase segundo suas características **38**
- QUADRO 4 - Distribuição dos municípios participantes da pesquisa ML Flow de acordo com os parâmetros do indicador de detecção **66**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Taxa de detecção de hanseníase nos municípios participantes do estudo no período de 1999 a 2004.....	59
TABELA 2 –	Distribuição dos 25 casos de hanseníase notificados no dia da realização do teste ML Flow de acordo com o resultado teste, sexo, idade, classificação operacional e grau de incapacidade.....	73
TABELA 3 –	Distribuição dos 25 casos de hanseníase notificados no dia da realização do teste ML Flow, de acordo com resultado do teste, classificação operacional e grau de incapacidade física	74
TABELA 4 –	Comparação entre características dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase e o banco dos 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow	76
TABELA 5 –	Distribuição da incidência da hanseníase em relação ao banco dos 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow dos serviços de origem dos contatos.....	78
TABELA 6 –	Distribuição da incidência da hanseníase em relação aos 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow por agrupamento dos municípios segundo parâmetro de taxa de detecção.....	79
TABELA 7 –	Distribuição da incidência da hanseníase por agrupamento dos municípios por parâmetro de taxa de detecção e resultado do teste ML Flow	80
TABELA 8 –	Associação entre o resultado do teste ML Flow e as características sexo, classificação operacional, forma clínica, grau de incapacidade, faixa etária, número de lesões e nervos acometidos dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento	83
TABELA 9 -	Associação entre o resultado do teste ML Flow e cicatriz de BCG dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento.....	84
TABELA 10–	Distribuição dos 74 contatos que adoeceram de acordo com o resultado do teste ML Flow e agrupamento dos municípios por parâmetro de taxa de detecção	85
TABELA 11–	Associação entre o resultado do teste ML Flow e as características de idade, tempo de adoecimento, número de lesões e número de nervos acometidos dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento...	86

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (Bacilo de Calmette-Guérin)
BSA	<i>Bovine serum albumin</i> (albumina bovina sérica)
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucléico)
D-BSA	<i>Disaccharide-Bovine serum albumin</i> (dissacarídeo de albumina bovina sérica)
D.O.U.	Diário Oficial da União
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (Teste de imunoabsorção enzimático)
FLA-ABS	<i>Fluorescent leprosy antibody absorption test</i> (Teste de anticorpos fluorescentes de absorção)
HD	Hanseníase dimorfa
HI	Hanseníase indeterminada
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana)
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i> (Antígenos de leucócitos humanos)
HT	Hanseníase tuberculoide
HV	Hanseníase virchowiana
IC	Intervalo de confiança

<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilar/ Multibacilares
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (Complexo maior de histocompatibilidade)
ML Flow	<i>Mycobacterium leprae Flow</i> (<i>Teste ML Flow, Teste do Fluxo Lateral</i>)
MLPA	<i>Gelatin particle agglutination test</i> (teste gelatinoso de aglutinação de partículas)
MS	Ministério da Saúde
M-O-BSA	<i>Monosaccharide-octyl-Bovine serum albumin</i> (octil monossacarídeo de albumina bovina sérica)
NT-O-BSA	<i>Natural trisaccharide-phenyl-Bovine serum albumin</i> (fenil trissacarídeo natural de albumina bovina sérica)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Reação de polimerase em cadeia)
PGL-I	<i>Phenolic glycolipid 1</i> (Glicolipídio fenólico-1)
PHA	<i>Passive hemoagglutination assays</i> (Teste de imunohemoaglutinação passiva)
PSF	Programa de saúde da família
PQT	Poliquimioterapia
RIA	<i>Radio immune assays</i> (Radioimunotestes)

RT-PCR	<i>Reverse transcription - Polymerase chain reaction</i> (Reação de polimerase em cadeia via transcriptase reversa)
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TAG	<i>Technical Advisory Group</i> (Grupo de Aconselhamento Técnico)
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
UF	Unidade da Federação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1	A HANSENÍASE.....	24
2.1.1	Aspectos epidemiológicos	24
2.1.1.1	<i>Agente etiológico.....</i>	29
2.1.1.2	<i>Transmissão.....</i>	30
2.1.2	Classificação e Aspectos clínicos	31
2.1.2.1	<i>Classificação.....</i>	31
2.1.2.2	<i>Hanseníase indeterminada.....</i>	32
2.1.2.3	<i>Hanseníase tuberculoide.....</i>	33
2.1.2.4	<i>Hanseníase virchowiana.....</i>	33
2.1.2.5	<i>Hanseníase dimorfa.....</i>	34
2.1.3	Diagnóstico.....	34
2.1.4	Tratamento.....	35
2.1.4.1	<i>Poliqimioterapia.....</i>	35
2.1.5	Programa de controle.....	36
2.2	FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA HANSENÍASE	40
2.2.1	Contatos	40
2.2.1.1	<i>Vacinação BCG</i>	43
2.2.2	Fatores genéticos	45
2.2.3	Fatores socioeconômicos	47
2.2.4	Sexo e idade	47

2.3	TESTES SOROLÓGICOS	48
2.3.1	Aspectos gerais	48
2.3.2	Soroprevalência	49
2.3.2.1	<i>Soropositividade e desenvolvimento da doença hanseníase.....</i>	51
3	OBJETIVOS	59
3.1	OBJETIVO GERAL	59
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	60
4.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	62
4.2	SOROLOGIA.....	66
4.3	CONTATOS QUE FORAM NOTIFICADOS NA DATA DA REALIZAÇÃO DO TESTE ML-FLOW	67
4.4	MÉTODO DE ANÁLISE DO GRUPO DE CONTATOS QUE DESENVOLVERAM HANSENÍASE NO PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW....	67
4.4.1	Análises descritivas.....	68
4.4.2	Análise univariada.....	68
4.4.3	Gráfico do tempo até o adoecimento	69
4.4.4	Análise multivariada.....	69
4.4.4.1	<i>Árvore de decisão.....</i>	69
4.5	PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	70
4.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	71
5	RESULTADOS.....	72

5.1	CASOS NOTIFICADOS NO DIA DA REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW	72
5.2	CASOS QUE DESENVOLVERAM HANSENÍASE APÓS A REALIZAÇÃO DO ML FLOW	75
5.2.1	Comparação com o banco dos 2.840 contatos submetidos ao teste ML Flow	75
5.2.2	Grupo de contatos que desenvolveu hanseníase no período de acompanhamento	81
5.2.2.1	<i>Análise multivariada</i>.....	88
6	DISCUSSÃO.....	91
6.1	CASOS NOTIFICADOS NO DIA DA REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW	91
6.2	CASOS QUE DESENVOLVERAM HANSENÍASE APÓS A REALIZAÇÃO DO ML FLOW	93
6.3	LIMITAÇÕES	101
7	CONCLUSÕES.....	103
8	PROPOSIÇÕES.....	105
	REFERÊNCIAS	106
	ANEXOS.....	116

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa, crônica, que acomete preferencialmente a pele e os nervos periféricos, e que pode levar à instalação de incapacidades e deformidades físicas responsáveis pela manutenção do estigma que a acompanha, através dos tempos.

É um dos grandes problemas de saúde pública no Brasil, onde ainda são diagnosticados entre 35.000 a 40.000 casos novos a cada ano, nos últimos cinco anos (BRASIL, 2012).

Os programas de controle de hanseníase se baseiam no diagnóstico precoce e tratamento adequado, além da prevenção e reabilitação das incapacidades já instaladas (BRASIL, 2010).

Com a política atual de saúde de descentralização e municipalização das ações de saúde com o objetivo de melhorar a equidade e acessibilidade da população aos serviços de saúde, o atendimento da pessoa com hanseníase vem sendo feito na atenção primária, por profissionais não especialistas, muitas vezes pouco experientes, frente a uma doença cada vez mais rara, apesar de endêmica (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; KLATSER 2000b).

O diagnóstico da hanseníase é clínico, pois não existe exame laboratorial padrão ouro que possa confirmar esse diagnóstico em todas as suas apresentações clínicas (BRASIL, 2010; WHO, 2009; WHO 1998).

É premente a necessidade de teste diagnóstico simples, rápido, de baixo custo e com boa sensibilidade e especificidade, que permita diagnóstico e classificação adequados, e, conseqüentemente, tratamento correto (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003).

A busca por diagnóstico precoce, antes de ocorrerem incapacidades e deformidades, é outra prioridade, especialmente em relação à população com

maior risco de desenvolver hanseníase: os contatos domiciliares (RODRIGUES & LOCKWOOD, 2011; LOCKWOOD, 2005, DOUGLAS *et al.*, 2004, OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003).

Os contatos domiciliares de pacientes paucibacilares apresentam risco duas vezes maior de desenvolver a doença, e de cinco a 10 vezes, se de pacientes multibacilares, em comparação com o risco da população geral (BAKKER *et al.*, 2006; JAIN *et al.*, 2002; SMITH;SMITH, 2000; FINE *et al.*, 1997; VAN BEERS *et al.*, 1996). O exame sistemático e periódico dessa população é desejável, mas nem sempre factível a contento (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; KLATSER, 2000b).

O desenvolvimento dos testes sorológicos, em especial o *Mycobacterium leprae* Flow - ML Flow, objeto de estudo deste trabalho, poderia vir a suprir algumas das necessidades apontadas. O ML Flow é um teste relacionado com a carga bacilar, altamente sensível, para as formas multibacilares da hanseníase (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003). Portanto, não é um teste diagnóstico (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003). Ele se mostra adequado para a classificação dos pacientes em multibacilares e paucibacilares, o que permite tratamento mais adequado. Entre os contatos, os testes sorológicos poderiam indicar aqueles indivíduos com maior chance de desenvolver hanseníase no futuro (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003).

O presente estudo tem como proposta avaliar a influência da soroprevalência do teste ML Flow na incidência de hanseníase entre os contatos dos casos novos diagnosticados no período de outubro de 2002 a março de 2004, em 13 municípios no estado de Minas Gerais, durante período de acompanhamento de sete a nove anos, levando-se em conta características pessoais de cada indivíduo, como sexo, idade, o caso índice, a presença ou ausência de cicatriz de BCG, as características clínicas das formas de hanseníase desenvolvidas, a precocidade do diagnóstico, o tempo de adoecimento e a sua relação com o aspecto da endemia dos municípios envolvidos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O capítulo da revisão bibliográfica será composto por três partes. A primeira parte abordará a descrição geral da doença hanseníase, a segunda enfocará os fatores de risco e, por último, os testes sorológicos, observando-se a soroprevalência e o risco de desenvolver hanseníase.

2.1 A HANSENÍASE

2.1.1 Aspectos epidemiológicos

A hanseníase tem um longo período de incubação, de dois a cinco anos para os casos tuberculóides, e de oito a 12 anos para os casos virchowianos, com base nos casos de hanseníase entre os soldados veteranos expostos à doença, durante atividades militares, nas áreas endêmicas (VAN BEERS *et al.*, 1996). Existem, no entanto, diagnósticos em crianças muito novas entre as populações endêmicas, o que sugere que o período de incubação pode ser muito menor (VAN BEERS *et al.*, 1996). Mediante este fato, a incidência real da hanseníase é difícil de ser mensurada, e o número de casos novos detectados é o indicador que mais se aproxima do real, e é o parâmetro mais adequado para acompanhar a evolução da endemia.

O problema de saúde pública hanseníase, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), concentra-se em 17 países, distribuídos na África, Ásia e América Latina, sendo responsáveis por 95% dos 228.474 casos novos no mundo, em 2010 (Quadro 1) (WHO, 2011).

QUADRO 1 - Detecção de hanseníase observada em 17 países que notificaram mais de 1000 casos novos em 2010, e o número de casos novos detectados desde 2004

País	Número de casos novos detectados						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Angola	2.109	1.877	1.078	1.269	1.184	937	1.076
Bangladesh	8.242	7.882	6.280	5.357	5.249	5.239	3.848
Brasil	49.384	38.410	44.436	39.125	38.914	37.610	34.894
China	1.499	1.658	1.506	1.526	1.614	1.597	1.324
Congo	11.781	10.369	8.257	8.820	6.114	5.062	5.049
Etiópia	4.787	4.698	4.092	4.187	4.170	4.417	4.430
Índia	260.063	169.709	139.252	137.685	134.184	133.717	126.800
Indonésia	16.549	19.695	17.682	17.723	17.441	17.260	17.012
Madagascar	3710	2709	1536	1644	1763	1572	1520
Moçambique	4266	5371	3637	2510	1313	1191	1207
Myanmar	3748	3571	3721	3637	3365	3147	2936
Nepal	6958	6150	4235	4436	4708	4394	3118
Nigéria	5276	5024	3544	4665	4899	4219	3913
Filipinas	2254	3130	2517	2514	2373	1795	2041
Sri Lanka	1995	1924	1993	2024	1979	1875	2027
Sudão	722	720	884	1706	1901	2100	2394
Tanzânia	5.190	4.237	3.450	3.105	3.276	2.654	2.349
TOTAL	388.533	287.134	248.100	241.933	234.447	228.786	215.938
(%)	(95)	(96)	(93)	(94)	(94)	(93)	(95)
TOTAL MUNDO	407.791	299.036	265.661	258.133	249.007	244.796	228.474

Fonte: Weekly epidemiological record, nº36, 2011, v.86, 389-400 (grifos da autora)

Os programas de controle estão direcionados para a implementação das atividades de diagnóstico precoce, tratamento adequado com a poliquimioterapia, incluindo ações de prevenção de incapacidade e reabilitação, melhor acessibilidade e sustentabilidade dessas ações, de modo descentralizado nos serviços de saúde (WHO,2006c; LOCKWOOD, 2005).

O país com maior número de casos novos, em 2010, foi a Índia, com 126.800, e, em segundo lugar, o Brasil, com 34.894 casos, correspondentes a 55,5% e 15,3% das ocorrências no mundo, respectivamente (WHO, 2011).

A distribuição da hanseníase no território brasileiro é heterogênea. Todos os estados da Região Sul já atingiram a meta de eliminação da doença como problema de saúde pública, ou seja, com taxas de prevalência abaixo de um caso por 10.000 habitantes, o Distrito Federal, Alagoas, bem como os da Região Sudeste, à exceção do Espírito Santo (Figura 1). As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste são as mais afetadas, e alguns de seus estados exibem altas taxas de prevalência e de detecção anual de casos novos (Figura 1 e 2).

FIGURA 1 - Gráfico de distribuição do coeficiente de prevalência de hanseníase por unidade federada de residência - 2011

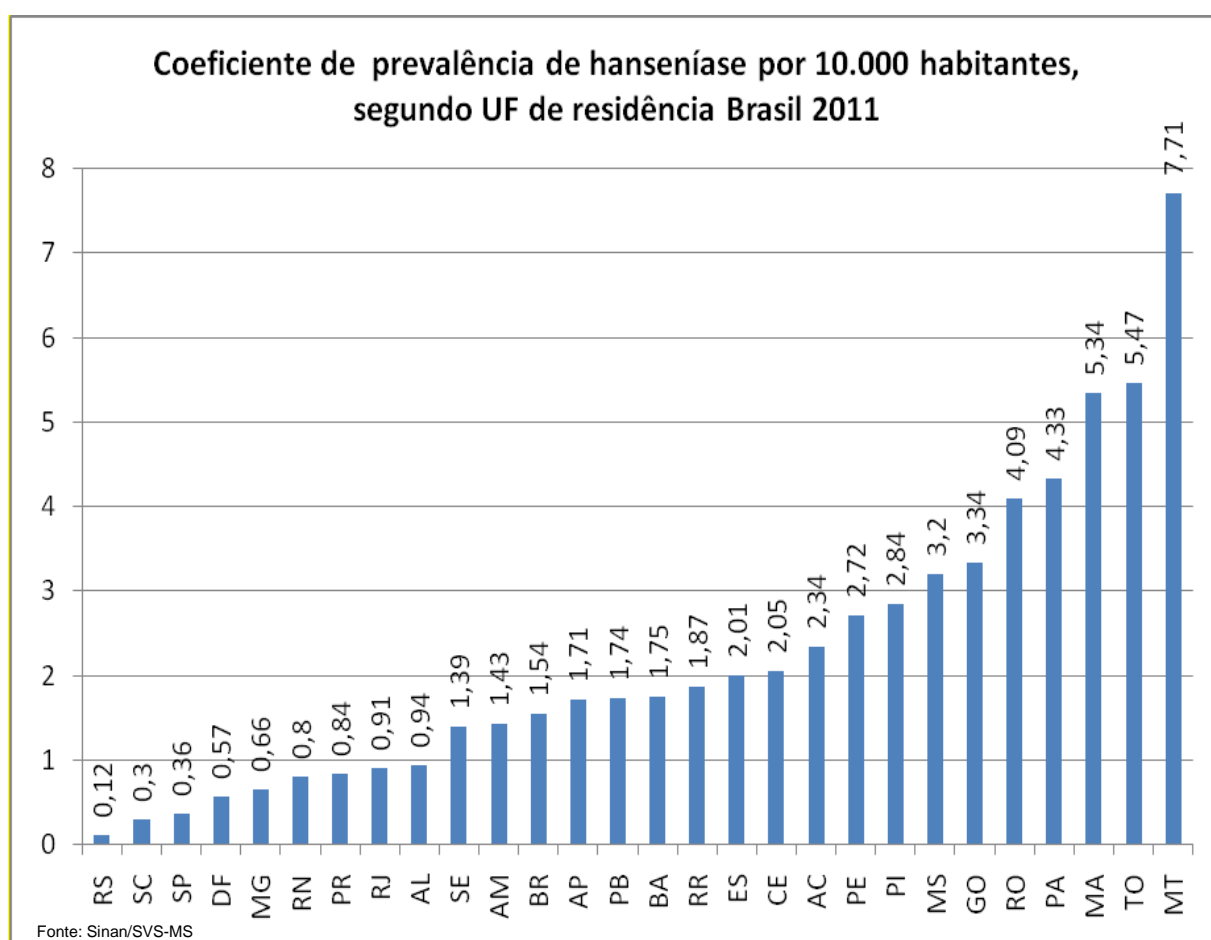
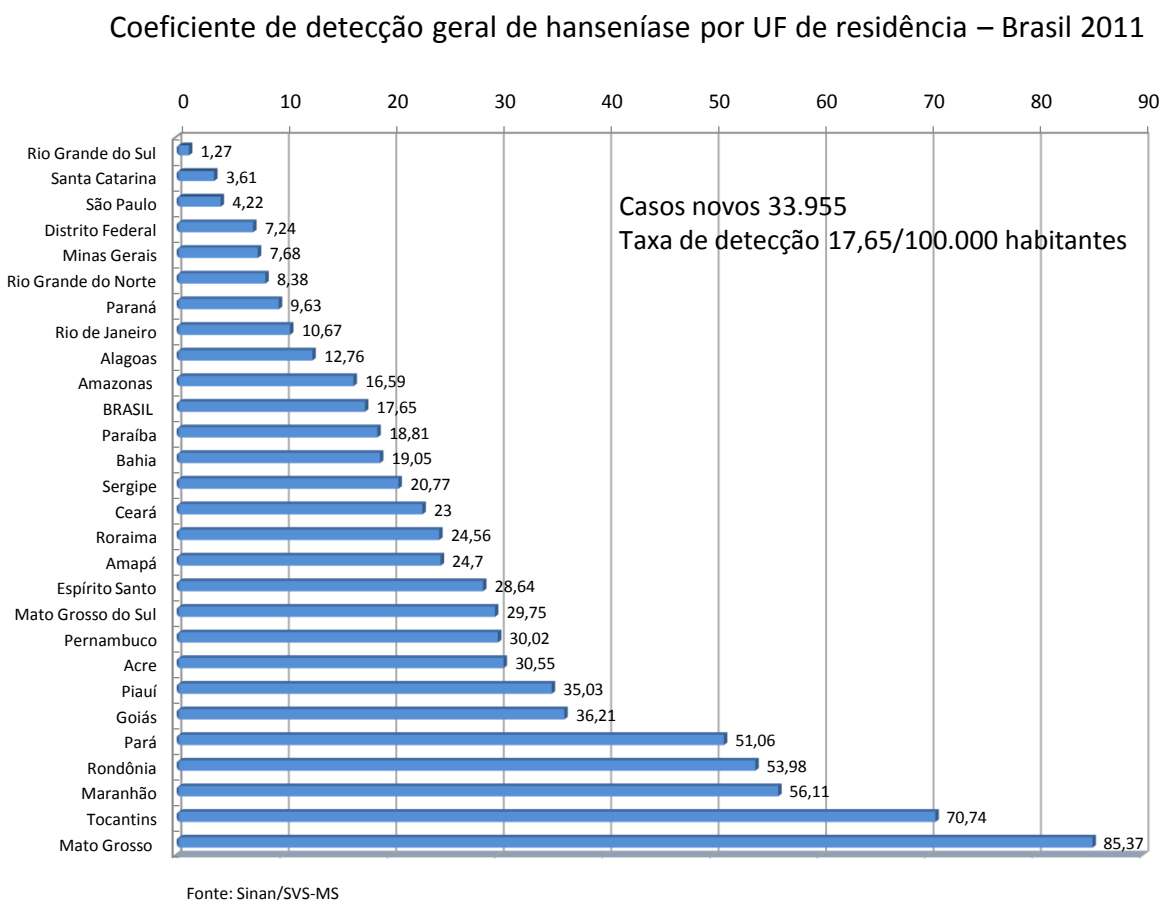
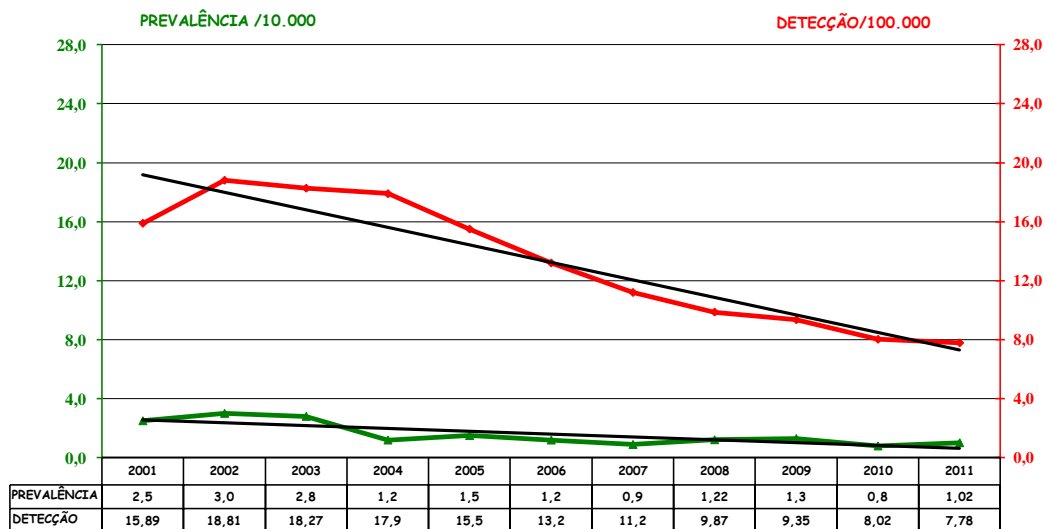


FIGURA 2 - Gráfico de distribuição do coeficiente de detecção geral de hanseníase por unidade federada de residência - 2011



Em Minas Gerais tanto a prevalência como a detecção vem diminuindo ano a ano, como pode ser visto no Figura 3. Os dados de 2011 mostram 1524 casos novos com taxa de detecção de 7,78/100.000 habitantes. No Quadro 2 , apesar da queda observada no número de casos novos, crianças ainda adoecem, o percentual de grau 2 de incapacidade se mantém elevado e o percentual de contatos examinados melhorou, mas ainda não é adequado (BRASIL, 2010) (Quadro 2).

FIGURA 3 - Gráfico de Taxas de Prevalência e Detecção de hanseníase em Minas Gerais, período de 2001 a 2011



Fonte: Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária / SES-MG, Sinan-Hanseníase

As principais consequências da hanseníase são as incapacidades e deformidades decorrentes do dano neural. A proporção de casos novos com deformidades visíveis - como ulcerações, atrofia e contraturas musculares - varia de acordo com a região, sendo maior nos diagnósticos tardios e nas formas clínicas multibacilares. Estima-se que cerca de 2 a 3 milhões de pacientes já tratados com PQT tenham deformidades secundárias ao dano neural e necessitem de acompanhamento e cuidados contínuos, para limitar a instalação de novos danos secundários (LOCKWOOD, 2005; BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

Em 2010, o Comitê de Especialistas da OMS recomendou o uso de um novo indicador - Grau 2 de incapacidade nos casos novos detectados por 1 milhão de habitantes - para avaliar o impacto incapacitante do agravo hanseníase na população geral (WHO, 2011).

QUADRO 2 - Casos novos de hanseníase, taxa de detecção, percentual e número de casos novos em menores de casos novos, percentual de grau 2 de incapacidade e percentual de contatos examinados em Minas Gerais, no período de 2006 a 2011.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Casos novos	2547	2235	1969	1873	1572	1524
Taxa detecção/100.000 habitantes	13,0	11,3	9,9	9,35	8,02	7,78
Percentual e número de casos novos em menores de 15 anos	5,3 (135)	5,1 (114)	4,2 (83)	4,5 (84)	3,7 (51)	4,1 (63)
Percentual de grau 2 de incapacidade no diagnóstico	10,2	13,4	10,8	9,8	12,3	10,1
Percentual contatos examinados	38	56,8	62,4	81,3	76,0	63,58

Fonte: Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária/SES-MG SINAN - Hanseníase

2.1.1.1 O agente etiológico

O agente etiológico da hanseníase, o *Mycobacterium leprae*, foi descrito em 1873 pelo norueguês Armauer Hansen. Foi o primeiro microorganismo a ser associado a uma doença. Entretanto, o *M.leprae* não é cultivável em meios artificiais de laboratório, e os postulados de Koch não podem ser utilizados. O crescimento do *M.leprae* inoculado em camundongos desnudos, em 1960, e posteriormente, em tatus de nove bandas (*Dasyurus novemcinctus*), em 1970, possibilitou a base dos estudos bacteriológicos.

O *M.leprae*, da ordem dos *Actinomycetales*, é parasita intracelular obrigatório, que se reproduz entre 12 e 14 dias, e pode permanecer viável fora

do corpo por vários dias - alguns trabalhos mostram 45 dias ou mais (TALHARI; NEVES; PENNA; OLIVEIRA, 2006; LOCKWOOD, 2005; ARAÚJO, 2003; FINE, 1982).

Apresenta tropismo por macrófagos e células de Schwann, e se reproduz melhor nas regiões mais frias do organismo. O tropismo pelas células de Schwann é determinado, aparentemente, pela capacidade de o *M.leprae* se ligar ao domínio G da cadeia $\alpha 2$ da laminina 2, componente da camada basal dessas células. Esta forma de laminina é restrita aos nervos periféricos (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

O genoma do *M.leprae* inclui 1.605 genes codificadores de proteínas e 50 genes para moléculas de RNA. Mais da metade dos genes funcionais do genoma do *M. tuberculosis* está ausente no *M.leprae* e foi substituída por genes inativos ou pseudogenes (COLE et al., 2001).

A parede celular do *M.leprae* possui importantes desencadeadores da resposta imunológica do hospedeiro, entre os quais está o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), espécie-específico, que estimula resposta humoral, com potente anticorpo IgM, proporcional à carga bacilar dos pacientes, e que diminui com a terapia (OSKAM; SLIM; BUHERER-SÉKULA, 2003). Entre outros componentes, encontra-se a lipoarabinomana, que modula as atividades bactericidas dos macrófagos e das proteínas da síntese da parede celular (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; VISSA; BRENAN, 2001).

2.1.1.2 Transmissão

A principal via de transmissão do *M.leprae* ocorre, provavelmente, por disseminação de aerossóis da secreção nasal. A via de penetração também ocorre através da mucosa nasal ou respiratória. O *M.leprae* não atravessa a pele íntegra e a infecção não se dissemina pelo toque (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

Os pacientes multibacilares virgens de tratamento são capazes de eliminar grande quantidade de bactérias viáveis pela via nasal - média de 10^7 bacilos viáveis por dia, considerados como a fonte de disseminação da infecção (DOUGLAS *et al.*, 2004; MOURA *et al.*, 2008).

Já se encontraram tatus e macacos naturalmente doentes, mas não há evidência que leve a considerá-los parte da cadeia de transmissão ao homem (VAN BEERS *et al.*, 1996).

Na Índia e na Indonésia, tem sido encontrado DNA do *M.leprae* em secreções nasais de pacientes com hanseníase virchowiana, bem como em 5% dos indivíduos indenes, ou sem sinais declarados de doença (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). Esse achado sugere que as infecções subclínicas acontecem nessas regiões mais frequentemente do que se pensava.

A proximidade com pacientes de hanseníase é um fator importante na transmissão da doença (MOURA *et al.*, 2008). O risco relativo para hanseníase é de oito a 10 vezes maior em contatos com pacientes virchowianos, e de dois a quatro vezes, se o contato é com pacientes tuberculóides (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

À medida que a prevalência diminui na comunidade, a importância da transmissão domiciliar aumenta (BRASIL *et al.*, 2003; BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

2.1.2 Classificação e aspectos clínicos

2.1.2.1 - Classificação

Para a realização de atividades no campo, a OMS recomenda a classificação pelo número de lesões cutâneas. Os casos com até cinco lesões

cutâneas são classificados como paucibacilares (PB), e os casos com mais de cinco lesões são classificados como multibacilares (MB). A presença de baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões (BRASIL, 2010).

O MS do Brasil adota a mesma classificação proposta pela OMS (BRASIL, 2010).

A classificação de Madri, proposta durante Congresso Internacional de Hanseníase na cidade de Madri em 1953, considera duas formas polares imunologicamente estáveis - tuberculóide e virchowiana - e dois grupos imunologicamente instáveis, indeterminado e dimorfo, que podem evoluir para um dos pólos (INTERNATIONAL..., 1953).

A classificação de Madri vem sendo utilizada no campo como forma complementar da classificação operacional e está presente na ficha de notificação de hanseníase do Sinan (BRASIL, 2010).

As formas clínicas descritas a seguir se referem à essa classificação e serão apresentadas a partir do grupo inicial ou indeterminado, em seguida a descrição das formas polares tuberculóide e virchowiana e, por último, o grupo dimorfo.

2.1.2.2 *Hanseníase Indeterminada*

A hanseníase indeterminada (HI) caracteriza-se por manchas hipocrômicas com alteração de sensibilidade ou simplesmente por áreas de hipostesia na pele. As lesões são em pequeno número e podem localizar-se em qualquer área do tegumento cutâneo. Não existe comprometimento de nervos periféricos nessa forma clínica. A pesquisa de BAAR é negativa. A hanseníase indeterminada, considerada a primeira manifestação clínica da

doença, pode evoluir para a cura ou para outra forma clínica em meses ou anos. (ARAÚJO, 2003).

2.1.2.3 *Hanseníase Tuberculoide*

Na hanseníase tuberculoide (HT), as lesões são constituídas por placas ou lesões anulares com bordas papulosas, da cor da pele, eritematosas ou hipocrômicas, em número reduzido, francamente anestésicas e de distribuição assimétrica. O dano neural na HT é precoce e pode ser grave quando atinge nervos periféricos sensitivos e motores. A baciloscopia é negativa.

A hanseníase tuberculoide pode se manifestar como uma doença neural pura, sem lesões cutâneas. É também chamada de hanseníase neurítica ou neural primária. É uma forma mais rara, cuja incidência varia entre 0,5% na Etiópia, 4,6% na Índia, e 8,7% no Nepal (MOSCHELLA, 2004; JARDIM *et al.*, 2005). No Brasil não existem informações sobre a incidência da forma neural pura. Garbino *et al.* (2004) relata que dos 265 pacientes atendidos com neuropatia hansênica, no período de 1981 a 1996, na Divisão de Reabilitação do Instituto Lauro de Souza Lima, apenas 4% tiveram o diagnóstico de forma neural pura confirmado.

2.1.2.4 *Hanseníase Virchowiana*

A hanseníase virchowiana (HV) caracteriza-se pela infiltração progressiva e difusa da pele, que se mostra eritematosa ou acobreada; podem ocorrer manchas hipocrômicas, mas há predomínio dos elementos infiltrativos, ou seja, pápulas, nódulos e placas.

A infiltração é difusa e mais acentuada na face e nos membros. Ocorre rarefação dos pelos nos membros, cílios e supercílios. Nesses últimos, a queda de pelo é denominada madarose. A infiltração da face, incluindo os pavilhões auriculares, com madarose, forma o quadro conhecido como *fácies leonina*. A alteração de sensibilidade é notada nas extremidades e em lesões mais antigas, e é mais tardia do que na HT. A HV apresenta baciloscopia fortemente positiva e representa, nos casos virgens de tratamento, importante foco infeccioso ou reservatório da doença.

2.1.2.5 Hanseníase Dimorfa

As lesões da pele, na hanseníase dimorfa (HD), são numerosas e sua morfologia mescla aspectos de HV e HT, podendo haver predominância ora de um, ora de outro tipo. Apresentam-se com placas eritematosas, com bordas ferruginosas, manchas hipocrômicas, manchas eritematosas ou acastanhadas, com limite interno nítido e limites externos imprecisos (lesões pré-foveolares), placas eritematosas, ferruginosas ou violáceas, com bordas internas nítidas e limites externos difusos (lesões foveolares). As lesões são anestésicas ou hipoestésicas e tendem à distribuição simétrica. As lesões neurais são precoces, assimétricas e, com frequência levam a incapacidades físicas. A baciloscopia pode ser negativa ou positiva.

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase é eminentemente clínico. A doença manifesta-se por meio de lesões cutâneas ou áreas na pele com alteração de sensibilidade e espessamento de nervos periféricos (BRASIL, 2010; WHO, 2009; WHO, 1998).

A Portaria 3125/GM de 2010, define um caso de hanseníase como um indivíduo que apresenta uma ou mais das seguintes características e que necessita de curso do tratamento:

- a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade;
- b) acometimento de nervo(s) periférico(s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e
- c) baciloscopia positiva de esfregaço intradérmico.

O diagnóstico é feito pelo exame dermatológico, teste de sensibilidade, avaliação neurológica simplificada e exames laboratoriais.

2.1.4 Tratamento

O tratamento da hanseníase compreende a quimioterapia específica, a prevenção de incapacidades físicas e reabilitação física e ou psicossocial.

Na indicação do esquema terapêutico deve-se levar em conta toda a história clínica do paciente, com especial atenção para reações e interações medicamentosas e doenças associadas. A definição do esquema a ser empregado depende da classificação final do caso (BRASIL, 2010).

2.1.4.1 Poliquimioterapia

Os esquemas terapêuticos atualmente adotados são chamados poliquimioterapia (PQT) ou multidrogaterapia (MDT) e são empregados de acordo com a classificação clínica do caso. São constituídos por dois medicamentos (rifampicina e dapsona), para os casos paucibacilares, ou três medicamentos (rifampicina, dapsona e clofazimina) para os casos multibacilares. Para o esquema paucibacilar são programadas seis doses

supervisionadas, que deverão ser completadas em até nove meses e, para o multibacilar 12 doses supervisionadas em até 18 meses (BRASIL, 2010).

2.1.5 Programa de controle

Um dos principais desafios dos programas de controle de hanseníase é a interrupção da cadeia de transmissão do *M.leprae* (MOET *et al.*, 2004; MEIMA *et al.*, 2004).

Em 1982, a OMS recomendou o uso da poliquimioterapia para tratamento da hanseníase. O esquema eficiente, com baixos índices de recidiva, trouxe esperança para o controle da transmissão da doença, embora não se disponha de evidências consistentes de que isso tenha ocorrido (LOCKWOOD, 2005; ALMEIDA *et al.*, 2004; MEIMA *et al.*, 2004; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

A OMS tem feito intervenções de sucesso ao longo de várias décadas, mas a prevalência da hanseníase apresenta um decréscimo lento; o número de casos novos só recentemente vem diminuindo e, apesar desses esforços mais de 200.000 pacientes são afetados anualmente (DINUBILE; KEYSTONE, 2011; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

A taxa de detecção é o indicador epidemiológico que reflete, de modo mais adequado, o comportamento ou a tendência epidemiológica de uma doença (GORDIS, 2010).

No caso da hanseníase, apesar de o indicador de prevalência ter sido adotado como meta de uma estratégia básica para sua eliminação como problema de saúde pública, a tendência atual da OMS, através do seu Grupo de Aconselhamento Técnico para Controle da Hanseníase (Technical Advisory Group – TAG), em seu relatório de 21 de abril de 2006, é adotar a taxa de

detecção para monitorar a tendência da hanseníase (WHO,2006, PENNA; TEMPORÃO; GROSSI *et al.*, 2011):

O TAG considera que, embora a prevalência tenha sido útil para alcançar o marco da eliminação da hanseníase, ela não é um indicador adequado para acompanhar a tendência epidemiológica da hanseníase. Por isso, a taxa de detecção deverá ser adotada para monitorar essa tendência.

A estratégia atual de combate à hanseníase se baseia na detecção precoce e no tratamento dos pacientes, pressupondo-se que não existe reservatório ambiental de bacilos com importância na transmissão humana e que apenas as pessoas com doença declarada sejam infectantes (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Apesar da inexistência de uma vacina específica para hanseníase, recomenda-se a vacinação dos indivíduos susceptíveis com BCG por oferecer proteção de grupo para o desenvolvimento da doença e de suas formas mais graves (MB). Portanto, faz parte dos esforços primários de prevenção, a vacinação dos contatos domiciliares indenes dos pacientes de hanseníase (SETIA *et al.*, 2006; BRASIL 2000, 2010).

A OMS/MS classifica a incapacidade em três graus (0,1,e 2). Grau 0 indica que não há perda da sensibilidade nem deformidade visível em olhos, mãos e pés. O grau 1 é definido como perda da sensibilidade sem deformidade visível e, grau 2 indica a presença de deformidade visível (Quadro 3). O encontro de casos novos com deformidade, ou grau 2 de incapacidade, é indicador indireto de diagnóstico tardio (BRASIL, 2010).

Existem estudos que mostram que o percentual de grau 2 de incapacidade no diagnóstico pode servir de base para o cálculo da prevalência oculta, ou seja, casos de doença declarada ainda não diagnosticados na população de determinado local (LEBOEUF; GROSSI 2002; ANDRADE; AZEVEDO; FERREIRA, 2002). Para cada caso diagnosticado com grau 2 de incapacidade, existiria outro caso de hanseníase, com doença declarada, mas não diagnosticado e tratado, e, portanto, mantenedor da endemia na população local (LEBOEUF; GROSSI 2002; ANDRADE; AZEVEDO; FERREIRA, 2002).

No Estado de Minas Gerais, segundo Leboeuf e Grossi (2002), deixa de ser diagnosticado, a cada ano, número equivalente a cerca de um terço dos casos novos notificados.

QUADRO 3 - Classificação do grau de incapacidades dos pacientes de hanseníase segundo suas características

Grau	Características
0	Nenhum problema com os olhos, as mãos e os pés devido à hanseníase
1	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda da sensibilidade protetora nas mãos, e/ou nos pés (não sente o monofilamento Semmes-Weinstein da cor lilás de dois gramas ou toque da caneta esferográfica de ponta grossa)
2	Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquiase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou incapacidade de contar dedos a seis metros de distância. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo

Fonte: BRASIL, 2010

Levando-se em conta as condições de trabalho no campo, onde diagnóstico, classificação e tratamento da hanseníase são feitos por profissionais médicos não especialistas, com pouca experiência e poucos recursos laboratoriais, alguns aspectos devem ser destacados, entre as principais dificuldades na abordagem do programa de controle (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; KLATSER, 2000b):

- a) as baciloscopias são pouco usadas;
- b) há tendência a se diagnosticarem, excessivamente, os casos de lesão única PB;
- c) a hanseníase dimorfa pode passar despercebida por não apresentar, precocemente, alteração de sensibilidade nas suas lesões;
- d) cerca de 70% dos casos de hanseníase são diagnosticados com lesões cutâneas e perda de sensibilidade;

- e) cerca de 30% dos pacientes multibacilares não têm lesões cutâneas com perda de sensibilidade;
- f) o diagnóstico tardio dos multibacilares pode ser a maior causa da transmissão continuada.

O Brasil, como país endêmico, tem um programa nacional de controle já há muitas décadas e o diagnóstico da hanseníase é de notificação compulsória em todo o território nacional (BRASIL, 2010). As principais diretrizes desse programa são:

- a) diagnóstico precoce;
- b) tratamento adequado e precoce com poliquimioterapia;
- c) prevenção de incapacidades não só através do diagnóstico precoce, como também do pronto reconhecimento e tratamento dos surtos reacionais;
- d) reabilitação para os pacientes com incapacidade e/ou deformidade instalada;
- e) divulgação de sinais e sintomas da hanseníase para a população em geral;
- f) exame e vacinação BCG dos contatos intradomiciliares;
- g) atendimento e tratamento dos casos de hanseníase não complicados, de forma descentralizada, pela atenção primária, cujo principal representante é a equipe do Programa de Saúde da Família (PSF). Os casos mais complexos ou com sequelas serão atendidos pelos centros de referência, na média e alta complexidade;
- h) capacitação contínua dos profissionais de saúde (BRASIL, 2000, 2010).

Em que pese o exame de contatos ser reconhecidamente uma necessidade para o controle da endemia, além de ser uma das diretrizes dos programas de controle em todo o mundo, a execução dessa tarefa no Brasil, deixa muito a desejar (BARRETO; TEIXEIRA; BASTOS, 2011).

Dessuntil *et al.*(2008) afirmam que o controle dos contatos parece estar distante de sua efetivação, o que pode interferir no controle da endemia. A falta

de informações sobre a hanseníase coloca o indivíduo como um ser passivo diante do controle da doença e, a despeito da solicitação de comparecimento ao serviço de saúde para exame, muitos não a atendem. Por outro lado, as equipes de saúde parecem não conseguir cumprir um programa de busca ativa dos contatos. Isso fica evidente no estudo de Dessuntil *et al.* (2008) envolvendo 3394 contatos registrados na ficha de controle, dos quais 1731 (51,0%) passaram por avaliação dermatoneurológica. Destes, 183 (10,6%) apresentavam algum sinal sugestivo de hanseníase. Foram descartados 47 casos e confirmados 16, o que corresponde a 0,9% do total dos comunicantes examinados.

Dados do Brasil reforçam esses achados, pois apenas 59,8% dos contatos dos casos novos de 2011 foram examinados (BRASIL, 2012). O parâmetro bom para exame de contato é de 75%, abaixo de 50% considera-se precário (BRASIL, 2010).

2.2 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA HANSENÍASE

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase serão abordados, a seguir, a condição de ser contato do paciente de hanseníase, vacinação com BCG, os fatores genéticos, socioeconômicos, o sexo e a idade.

2.2.1 Contatos

A definição de contato pode variar de autor para autor, como mostrou Moet *et al.* (2004). A maioria dos trabalhos em contatos se restringe aos contatos domiciliares e considera contato domiciliar as pessoas que viviam na

mesma casa do caso índice¹, ou o grupo de pessoas que dormiam sob o mesmo teto e/ou compartilhavam alimento na mesma cozinha que o caso índice (RAO *et al.*, 1989). Outros autores, como Jesudasan *et al.* (1984) e Ranade e Joshi (1995) dividiram os contatos domiciliares em dois grupos: os pertencentes ao núcleo familiar (pais, filhos, irmãos) e os demais. Nos estudos africanos, a definição usada é a de um grupo de pessoas que considera uma mesma pessoa como o cabeça da família.

Fine *et al* (1997) definiram contato como um grupo de pessoas que viviam juntas e tinham um único indivíduo como líder do grupo. A maioria dos contatos domiciliares consistia em um núcleo familiar ou uma família mais abrangente, uma vez que a poligamia no local do estudo era comum, e poucas vezes incluiu parentes distantes, visitantes, inquilinos ou empregados.

Alguns trabalhos usam a expressão “contato de quarto de dormir” e outros “contatos da casa”, enquanto outros utilizam o termo “contatos próximos” ou “membros da família”, sem melhor definição desses termos (AMEZCUA *et al.*, 1990)

O que se pode perceber é que a definição de contato domiciliar sofre influência dos aspectos culturais, sociais e econômicos do local onde se realiza a pesquisa, adequando-se à realidade encontrada.

É sabido que os contatos de hanseníase têm risco aumentado de desenvolver a doença quando comparados com a população geral (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; LOCKWOOD, 2005; DOUGLAS *et al.*, 2004; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Smith e Smith (2000) relataram que, embora o grupo de contatos seja importante e prontamente identificável na transmissão da hanseníase, é

¹ Caso índice: caso primário de hanseníase, e que é o responsável por introduzir a hanseníase naquele núcleo domiciliar (JESUDASAN *et al.*, 1984; AMEZCUA *et al.*, 1990; RANADE; JOSHI, 1995; DEPS *et al.*, 2006)

frequentemente dito que 70% dos casos novos não têm história de contato domiciliar conhecido com portador desta doença.

Douglas *et al* (2004) demonstraram que a maioria dos novos pacientes tem relação de contato com outro paciente, se essa procura pelo caso índice não se atém ao domicílio apenas.

Fine *et al* (1997) relataram que apenas 15 a 30 % dos casos de hanseníase são atribuídos aos contatos domiciliares, o que foi confirmado por Van Beers *et al.* (1999a) e Shen *et al.* (2009).

De modo geral, o risco de desenvolver hanseníase é maior entre os contatos intradomiciliares dos casos multibacilares do que paucibacilares. Esse risco varia de cinco a 14 vezes para os contatos de multibacilares e duas vezes para os de paucibacilares, sendo maior nas crianças em relação aos adultos (BAKKER *et al.*, 2006; JAIN *et al.*, 2002; SMITH; SMITH, 2000; FINE *et al.*, 1997; VAN BEERS *et al.*, 1996).

O encontro de casos de infecção subclínica, ou seja, presença de anticorpos contra o *M.leprae* (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; CUNANAN *et al.*, 1998; VAN BEERS *et al.*, 1994; CELLONA *et al.*, 1993; BAGSHAWE *et al.*, 1990) e bacilos na mucosa nasal (MARTINS *et al.*, 2010), entre os contatos, mas sem sinais clínicos da doença, pode aumentar a possibilidade de imunização passiva e quimioprofilaxia. São medidas que reduzem o risco de os indivíduos infectados desenvolverem forma clínica da doença com associação de complicações e contribuem para a prevenção da disseminação da doença (MOET *et al.*, 2004).

Outro critério para a elegibilidade dos contatos é o tempo de convivência com o caso índice, que varia de trabalho para trabalho. Douglas *et al.* (1987) e Cellona *et al.* (1993) consideraram contatos aqueles indivíduos que viviam em associação com o paciente por pelo menos três anos, Rao *et al.* (1989) incluíram em contatos, familiares ou não, os indivíduos que viviam junto com o paciente havia mais de seis meses, enquanto Amezcua *et al.* (1990) e

Ranade e Joshi (1995) consideram o tempo de um ano. Van Beers *et al.* (1999a) incluíram no seu estudo apenas contatos que conviviam com os pacientes havia pelo menos três meses. Esse período mínimo de tempo é questionado por outros autores, como Bakker *et al.* (2004), que consideraram seis meses o tempo mínimo necessário de contato com o caso índice, enquanto Dets *et al.* (2006) não levaram em conta o tempo de convivência com o doente. Na maioria dos trabalhos esse tempo não é especificado.

Deve-se sempre ter em mente que os contatos próximos podem ser encontrados em lugares que não o domicílio do paciente (MOET *et al.*, 2004). Contatos próximos têm sido primariamente confinados aos contatos domiciliares, negligenciando-se contatos próximos encontrados em outros locais que não o domicílio (KLATSER, 2000a).

Na definição adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil, "*considera-se contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase nos últimos cinco anos*" (BRASIL, 2000 e 2010).

Tradicionalmente, os contatos de hanseníase são definidos como os indivíduos, sejam familiares ou não, que convivem com o doente de hanseníase no mesmo domicílio, no momento do seu diagnóstico.

2.2.1.1 Vacinação BCG

A vacinação BCG fornece proteção para a infecção hansênica e para o desenvolvimento de formas multibacilares da hanseníase, já bem estabelecida, mas variável (ZODPEY, 2007; MEIMA *et al.*, 2004). Estudos em diferentes países mostram percentuais que vão de 34% a 80% (BRITTON; LOCKWOOD, 2004), outros de 20 a 80% (ZODPEY, 2007) ou não mais do que 50% (MEIMA *et al.*, 2004). A proteção parece não ser superior a 26% (95% de IC, 14 a 37%), em estudos experimentais, e 61% (95% IC, 51 a 70%)

nos estudos observacionais, com redução da proteção com o aumento da idade e melhor proteção para formas multibacilares do que para as paucibacilares (RAHETE; ZODPEY; KAMBLE, 2007; SETIA *et al.*, 2006;).

A variação do efeito protetor tem sido atribuída a diversos fatores como cepa, dose e esquema vacinal de BCG, características genéticas e fisiológicas da população, micobactérias presentes no meio ambiente e forma da doença dentro do espectro da hanseníase (ZODPEY, 2007).

Em 2007, Velema e Ogbeiwi relatam haver um consenso crescente, nos trabalhos com BCG, quanto à observação de melhora da resposta imunológica para o *M.leprae*, com mudança dos casos do pólo virchowiano para o pólo tuberculoide, ou até mesmo tornando possível de que a infecção permaneça como subclínica. Estudos prospectivos mostram eficácia mediana de 70% (42 a 80%) e que a duração desta proteção parcial duraria pelo menos por 10 a 15 anos (VELEMA; OGBEIWI, 2007).

Matos *et al.* (1999) acompanharam uma coorte de 2225 contatos, entre 1987 e 1991, e indicaram que contatos não vacinados com BCG, teste de Mitsuda negativo e caso índice multibacilar constituíram o grupo de contatos com maior risco de desenvolver hanseníase. A taxa global de incidência foi de 16,94 por 1000 pessoas-ano de seguimento no período de 1987-1991.

Rodrigues *et al.* (2007), ao observar presença de cicatriz vacinal, relataram que a proteção do BCG para hanseníase foi de 86% (95% CI: 77-92%) no grupo etário de 18 a 29 anos; 54% (95% CI: -37% to 85%) no grupo de 30 a 39 anos e de 32% (95% CI: -3% to 56%) naqueles com idade de 40 e mais e conclui que a eficácia da proteção pode durar por 3 décadas ou mais, e que a vacinação com BCG poderá contribuir para a redução da incidência de hanseníase.

Estudo de Duppré *et al.* (2008) demonstraram que a proteção conferida pelo BCG foi de 56%, não sendo afetada pela vacinação prévia (50% com cicatriz e 59% sem cicatriz). O risco de desenvolver hanseníase

tuberculóide durante os meses iniciais foi mais elevado naqueles vacinados do que sem cicatriz vacinal. Esse risco diminui substancialmente no primeiro ano e nos anos seguintes, quando a frequência da proteção chega a 80% neste grupo.

Sales *et al.* (2011) demonstraram que o BCG aplicado na infância mostra um fator protetor para hanseníase de 72%, e quando aplicada após o diagnóstico do caso índice foi de 56%. Os casos de contatos vacinados que desenvolveram hanseníase durante o período de acompanhamento apresentaram formas paucibacilares em 89%, indicando efeito protetor da vacina BCG para as formas multibacilares.

No Brasil, a Portaria 1073/GM de 26 de setembro de 2000, publicada no D.O U. 188-E – pág. 18, Seção 1 de 28 de setembro de 2000, vigente na época do estudo, como a Portaria 3.125/GM de 07 de outubro de 2010, publicada no D.O.U. 198, pág. 55-60, Seção 1 de 15 de outubro de 2010, recomendam que os contatos domiciliares dos casos novos de hanseníase devam ser submetidos ao exame dermatoneurológico em busca de sinais clínicos, na época de diagnóstico do caso índice. Os que se apresentarem sem lesões deverão ser avaliados quanto à presença de cicatriz de BCG e, se for o caso, vacinados. A Portaria 3.125/GM recomenda aplicação de uma dose de vacina BCG por via intradérmica para os contatos que tenham uma ou nenhuma cicatriz vacinal. Todo contato de hanseníase deve receber orientação de que a BCG não é uma vacina específica para este agravo e neste grupo é destinada, prioritariamente, aos contatos intradomiciliares (BRASIL, 2010). Os contatos indenes e vacinados devem ser aconselhados a relatar imediatamente o surgimento de qualquer lesão cutânea (BRASIL, 2000 e 2010).

2.2.2 Fatores genéticos

Evidências acumuladas mostram que o risco de um indivíduo desenvolver hanseníase pode ser parcialmente determinado por fatores genéticos, incluindo o risco aumentado dos contatos familiares de pacientes de hanseníase (MOET *et al.*, 2004).

Os fatores genéticos do hospedeiro têm importância tanto no desenvolvimento ou não da hanseníase, como no padrão da doença. O rastreamento do genoma revelou *loci* de suscetibilidade no cromossomo 10p 13, próximo ao gene do receptor C tipo 1 da manose, um receptor fagocítico presente nos macrófagos, e também no cromossomo 6 do MHC. Os alelos HLA DR2 e DR3 estão associados à forma tuberculoide e o DQ1 à forma virchowiana. Polimorfismo no gene *nramp1* está associado a formas multibacilares da hanseníase em africanos, e já foi relacionado à imunidade celular para o *M.leprae* (MOET *et al.*, 2004).

Santos *et al.* (2002) relataram associação significativa entre TNF e resistência específica para a hanseníase multibacilar, o que sugere a possibilidade de um marcador genético contra o desenvolvimento de doença disseminada.

Mira *et al.* (2004) relataram a identificação em dois grupos étnicos diferentes - 197 vietnamitas e 975 brasileiros - de variações específicas na região 5' dos genes PACRG e PARK2, como fatores de risco para hanseníase.

Durães *et al.* (2010), ao estudar 107 famílias com casos índice de hanseníase e casos familiares coprevalentes de hanseníase, mostraram que a doença se manifestou em 31 famílias em apenas uma geração, em 68 famílias em duas gerações e em oito famílias em três gerações. Não houve associação significativa entre os consanguíneos de primeiro e segundo grau quando comparada à ocorrência da doença no grupo de não consanguíneos. No entanto, os contatos que habitavam o mesmo domicílio dos casos índice apresentaram chance 2,0 vezes maior de adoecimento do que os que

habitavam o peridomicílio, e o risco de adoecimento entre os consanguíneos de primeiro grau foi 2,05 vezes maior do que entre os outros tipos de parentesco.

2.2.3 Fatores socioeconômicos

A associação entre hanseníase e pobreza tem sido ventilada há tempos, mas a sua demonstração é difícil (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; LOCKWOOD, 2005).

Estudos realizados no nordeste do Brasil mostraram que, numa área de alta prevalência de hanseníase, os níveis de desigualdade social foram associados aos níveis altos da doença (KERR-PONTES *et al.*, 2004).

Há evidências de que melhores condições de moradia, bom nível de escolaridade e nutrição adequada possam diminuir o risco de desenvolver hanseníase (MOET *et al.*, 2004).

2.2.4 Sexo e idade

Entre os contatos domiciliares de pacientes multibacilares, o risco de contrair hanseníase é maior para crianças menores de 14 anos do que para os adultos (MOET *et al.*, 2004). Outros estudos mostram que o risco diminui com a idade da exposição, e outros ainda que a distribuição é bimodal, ou seja, que existe um pico dos 10 aos 14 anos, seguido de uma depressão e de um novo pico, mais elevado que o anterior, dos 30 aos 60 anos de idade (MOET *et al.*, 2004).

Quanto ao sexo, os dados são conflitantes, mas parece haver risco maior para os homens (MOET *et al.*, 2004), especialmente após a puberdade,

quando a proporção homem/mulher chega a 1,5 a 2,0 (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). Segundo os últimos autores, esta diferença parece não se relacionar com o subdiagnóstico em mulheres.

2.3 TESTES SOROLÓGICOS

2.3.1 Aspectos gerais

Nos anos 80, tiveram início as pesquisas sorológicas na hanseníase, na busca de testes simples para ajudar no diagnóstico da doença. A principal dificuldade da identificação do *M.leprae* se deve à inabilidade do bacilo em crescer *in vitro*. Muito esforço foi feito na identificação e purificação de antígenos específicos do parasito. Em 1980-1982, o glicolípido fenólico 1 (PGL-1) foi caracterizado por Brennan, sendo desenvolvidos, a seguir, testes sorológicos para sua detecção, em especial para a classe IgM (SPENCER; BRENNAN, 2011; ULRICH *et al.*, 1991), descartando-se possibilidades para detecção de infecção subclínica e o diagnóstico precoce da hanseníase (MENZEL *et al.*, 1987).

O antígeno protéico mais largamente usado é o anti-PGL-1 do *M.leprae*. Anticorpos IgM contra o terminal trissacarídeo do PGL-1 são considerados espécie-específico. Não foram observadas reações cruzadas no soro dos pacientes infectados com *M.tuberculosis*, *M.kansasii*, *M.avium* e *M.intradellulare* (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

O ML Flow foi desenvolvido por Bühner-Sékula em 2003. É um teste de fluxo lateral, imunocromatográfico, simples e rápido, para a detecção da IgM para PGL-1. Os resultados são obtidos entre cinco e 10 minutos, utilizando-se soro ou sangue total, sem necessidade de laboratório e refrigeração, podendo ser feito em qualquer local (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

A presença de anti-PGL-1, do tipo IgM, relaciona-se com a carga bacteriana, com maior positividade nos pacientes com carga bacilar elevada. Os níveis de anticorpos diminuem na maioria dos pacientes em tratamento. O declínio varia de 25 a 50% por ano, mas varia largamente entre os pacientes individualmente, podendo o teste permanecer positivo por anos, após a cura (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; MOURA *et al.*, 2008). Esse declínio ocorre paralelamente com a diminuição dos índices bacterianos (KLATSER, 2000b, LOBATO *et al.*, 2011).

A sorologia não pode distinguir infecção passada de uma atual, nem pode ser usada como ferramenta única na distinção entre infecção clínica ou subclínica (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

2.3.2 Soroprevalência

Existem diferenças na soropositividade entre pacientes, contatos e população geral ou controles que parecem variar com a prevalência da hanseníase. Nas áreas de baixa e média endemia, a soropositividade pode ou não ser diferente, enquanto que, nas de alta endemia, as diferenças não são observadas. Isso ocorre porque nas áreas de endemia elevada, em que a prevalência é maior que 1%, grande parte da população, e não somente os contatos, está exposta ao *M.leprae* de modo regular (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Levantamentos populacionais sugerem que a infecção subclínica é muito mais comum do que a doença declarada, pois os anticorpos contra o *M.leprae* são detectados em 1,7 a 31% da população endêmica (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; VAN BEERS *et al.*, 1994; CELLONA *et al.*, 1993; CUNANAN *et al.*, 1998; BAGSHAWE *et al.*, 1990). Portanto, a soropositividade nos contatos pode ser considerado um indicador indireto da

disseminação da infecção pelo *M. leprae* (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Martins *et al.* (2010) demonstraram a presença de *M. leprae* na biópsia da mucosa nasal de 19,35% de contatos soropositivos, através de amplificação do DNA por RT-PCR, presumindo-se que os contatos apresentam infecção subclínica transitória, com ou sem progressão da doença.

Estudos na população de contatos realizados no Brasil mostram soropositividade de 9,61% (BRASIL *et al.*, 2003), de 8,5 a 24% (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2000 e 2003), de 15,6% (CALADO *et al.*, 2005), 27,5% (FERREIRA; ANTUNES, 2008), 20,5% (ANDRADE *et al.*, 2008), sendo que, em Lobato *et al.* (2011), a soropositividade variou de 10% quando se utilizou o ML Flow, para 17% com o ND-O-HSA ELISA e 25% se testado para PGL-1 ELISA, mas sem diferença estatística entre os grupos.

A soropositividade se mostra mais prevalente ora no sexo masculino (ANDRADE *et al.*, 2008), ora no feminino (VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999; VAN BEERS *et al.*, 1994; CHANTEAU *et al.*, 1993; ULRICH *et al.*, 1991; FINE *et al.*, 1988;), nos contatos de multibacilares (ANDRADE *et al.*, 2008; CALADO *et al.*, 2005; ULRICH *et al.*, 1991; MENZEL *et al.*, 1987), nos maiores de 15 anos (ANDRADE *et al.*, 2008; CALADO *et al.*, 2005; ULRICH *et al.*, 1991; FINE *et al.*, 1988), ou sem diferença quanto aos grupos etários (VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999b).

Em relação à cicatriz de BCG, não houve diferença da soropositividade na maioria dos estudos (ANDRADE *et al.*, 2008; VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999b; VAN BEERS *et al.*, 1994; ULRICH *et al.*, 1991; FINE *et al.*, 1988), enquanto Barreto *et al.* (2011) relataram diferença significativa.

Bührer-Sékula *et al.* (2008) relataram que a soropositividade não foi capaz de diferenciar os diferentes níveis de endemicidade de hanseníase e nenhuma relação entre a soropositividade e os indicadores de hanseníase foi estabelecida. Pode haver várias explicações para esses achados, como o fato

de a infecção subclínica do *Mycobacterium leprae* ser difundida, mas a imunidade da população impede o aparecimento da hanseníase; de que a transmissão ocorre não só pelo contato com os pacientes, mas também pelos casos subclínicos ou pelos bacilos presentes no meio ambiente ou por um reservatório desconhecido; ou de haver reação cruzada do anticorpo anti-PGL-1 com micobactérias ambientais e/ou infecções comuns, ou, ainda, por aspectos relacionados ao desenho e execução do estudo. A soropositividade entre contatos e não contatos em áreas de alta endemia é similar, mas a diferença é significativa entre contatos e não contatos nas áreas de baixa endemia (MOURA *et al.*, 2008).

Frota *et al.* (2010) em estudo no Ceará comparando contatos de área de alta e baixa endemia, relataram que a soropositividade para anti-PGL-1 foi similar entre contatos de casos conhecidos de hanseníase (15,8%) e contatos de casos desconhecidos de área de elevada endemia (15,1%) e baixa endemia (13,8%). Concluíram que isso pode indicar que os anticorpos para o PGL-1 não seriam marcadores imunológicos úteis para contatos de casos conhecidos e contatos de casos desconhecidos em áreas endêmicas.

2.3.2.1 Soropositividade e desenvolvimento da doença hanseníase

Em 1987, Douglas *et al.* relataram os resultados iniciais do acompanhamento de 321 contatos de pacientes multibacilares. A soropositividade foi de 11,2% (36/321) para contatos e 1,7% para o grupo controle. Nos primeiros dois anos de acompanhamento, três casos dos 36 soropositivos desenvolveram hanseníase, o que representa 8,3% de taxa de ataque, enquanto que, entre os 285 soronegativos, apenas um caso de hanseníase surgiu (0,4%). Isso denota uma chance 20 vezes maior de se desenvolver hanseníase entre os soropositivos.

Chanteau *et al.* (1987), ao estudar um grupo de 724 contatos e utilizar o ELISA para o PGL-1, encontraram maior soropositividade no grupo de

contatos, num percentual de 12,8%. Reexaminaram esse grupo após dois anos, quando o ELISA foi repetido e não se observou soroconversão, mas relataram que 1/8 (12,5%) dos soropositivos desenvolveu hanseníase. Entre os soronegativos, 3/631 (0,47%) desenvolveram a doença.

Em 1990, Bagshawe *et al.* demonstraram que a soropositividade do PGL-1 foi maior entre zero e 19 anos, sendo maior entre os não contatos do que nos contatos de hanseníase. Dois anos após a primeira dosagem do PGL-1, foi feito um segundo exame, constatando-se que, dos contatos inicialmente positivos, apenas 32% permaneciam como positivos e que, entre os negativos, 19% se positivaram. Reexaminaram 52/85 (60%) dos soropositivos e não houve evidência clínica de hanseníase.

Em 1991, Ulrich *et al.* estudaram 13.020 contatos durante um período de quatro anos, dentre os quais 25 desenvolveram hanseníase. Encontraram forte associação entre o risco de desenvolver hanseníase e a soropositividade, diminuição da soropositividade à medida que aumentava a faixa etária, maior positividade entre as mulheres, e contatos domiciliares com soropositividade maior do que os não contatos. As diferenças entre contatos de caso índice multi ou paucibacilar e o número de cicatrizes de BCG não são consistentes, quando se ajusta para idade ou tipo de contato domiciliar ou não. Não informaram o número de contatos soropositivos ou soronegativos, relatando apenas que 65% dos contatos que desenvolveram hanseníase tinham baixos títulos de PGL-1.

Chanteau *et al.* (1993) testaram IgM para PGL-1 (ELISA) em 1.201 contatos de hanseníase, dos quais 433 foram testados várias vezes (duas a oito vezes). Observaram que a soropositividade entre os indivíduos retestados foi de 28%, contra 11% dos não retestados. Entre os soropositivos, 23% se tornaram negativos e entre os soronegativos 8% se tornaram positivos, durante os 10 anos de acompanhamento. O desenvolvimento de hanseníase entre 1984 e 1992, aconteceu em 2% (4/204) dos soropositivos e 1 % (10/997) dos soronegativos, com um $p=0,2$.

Cunanan *et al.* (1998) estudaram 6.837 contatos, entre os quais a soropositividade geral foi de 5,9%. Entre os 2.087 contatos domiciliares, a soropositividade foi de 5,65%, e nos 4.750 contatos não domiciliares, de 5,93%. Nesse estudo, o risco de se desenvolver hanseníase foi 12,45 vezes maior no contato soropositivo em relação ao negativo. O risco de desenvolver hanseníase multibacilar foi 17,12 vezes maior no contato domiciliar soropositivo em relação aos domiciliares soronegativos e 52,34 vezes maior levando-se em conta os domiciliares e não domiciliares soronegativos.

Brasil *et al.* (2003) encontraram soropositividade com o ELISA de 9,61% entre os contatos e de 7,65% no grupo de não contatos (n total = 6.520), com risco relativo de desenvolver hanseníase 27,5 vezes maior entre contatos soropositivos (10/60) e 3,14 vezes entre os soronegativos (11/571). No grupo controle, esse risco foi de 4,35 vezes entre os soropositivos (16/530) e de 1,00 para os soronegativos (37/5359).

Douglas *et al.* (2004), após sete anos de monitoramento de 559 contatos de pacientes multibacilares, relataram desenvolvimento de 27 (5%) casos de hanseníase, entre os quais 10 foram classificados como multibacilares e 17 como paucibacilares. Dos 10 casos multibacilares, sete eram positivos desde o início e três se positivaram no período de acompanhamento. Entre os casos paucibacilares 12 eram soronegativos e quatro soropositivos desde o início, ocorrendo soroconversão em apenas um caso. Entre 460 contatos, inicialmente soronegativos, ocorreram 13 (2,82%) casos de hanseníase, enquanto entre os 40 soropositivos aconteceram sete (17,5%) casos de hanseníase. No grupo dos 59 casos soroconvertidos surgiram sete (11,8%) casos de hanseníase. Os contatos soropositivos tiveram risco de 7,65 vezes de desenvolver hanseníase, seja MB ou PB, em relação aos contatos soronegativos. Entre os contatos soropositivos tiveram risco relativo de 34,4 vezes de desenvolver hanseníase MB e 3,52 vezes de PB.

Sinha *et al.* (2004) estudaram o comportamento do ELISA, utilizando dois antígenos, um com o PGL-1-O-BSA e o outro de 35 kDa, em 2.485

contatos. A positividade foi de 5,4% para o 35 kDa e de 2,7% para o PGL-1. Os contatos foram acompanhados por seis a 12 meses, sendo detectados 58 (4,3%) casos novos entre os soronegativos (1351) para o PGL-1-O-BSA e um caso (3,8%) entre os 26 casos soropositivos. No grupo testado para o 35kDa foram diagnosticados 56 (4,5%) casos entre os 1249 soronegativos, e quatro (4,9%) casos entre os 81 soropositivos. Como as taxas de incidência foram similares entre os indivíduos soronegativos e soropositivos conclui que esses testes não teriam nenhuma vantagem adicional para aplicação no campo, selecionando indivíduos soropositivos para detecção de casos ou intervenções profiláticas.

Cardona-Castro *et al.* (2005) acompanharam 248 contatos de hanseníase, entre os quais 13% (32) foram soropositivos. Após um ano de seguimento 6,25% (2/32) desenvolveram hanseníase multibacilar, sem dano físico, ou seja, o diagnóstico foi precoce. Opinam que o seguimento dos contatos é útil para a detecção precoce de hanseníase e que o agrupamento de contatos de maior risco, utilizando o teste para PGL-1 e o Mitsuda, para quem seriam direcionados os controles periódicos pode contribuir para a eliminação global da hanseníase.

Schuring *et al.* (2006) estudaram grupo de 1025 casos novos de hanseníase, com soropositividade geral de 33,4%. Entre os doentes MB a positividade foi de 69,4%, e 65,7% dos casos ocorreram em homens. A soropositividade foi maior entre os casos do sexo masculino (31,9%), similar nas faixas etárias estudadas, variando de 31,7% na de cinco a 14 anos até 34,1% na de 15 a 29 e 45 a 59 anos. A soropositividade foi de 28,4% nos vacinados com BCG e 35,0% nos não vacinados ($p=0,310$ na OR ajustada). Em relação ao grau de incapacidade, a soropositividade foi de 29,2% no grau zero, 63,8% no grau 1 e 57,4% no grau 2 (OR de 4,27, $p<0,0001$ para grau 1 e 3,27 para grau 2; 1,79 e 1,66 na OR ajustada $p=0,066$). Ao se agrupar os graus 1 e 2, a soropositividade ficou em 61,2% (OR de 3,83 e $p<0,0001$; 1,73 na OR ajustada, com $p=0,020$). A soropositividade aumentou com o número de lesões cutâneas, sendo de 17,0% naqueles com uma lesão, e 17,2% com duas

lesões, para 34,2% naqueles com três a cinco lesões, 61,0% nos casos com seis a 15 lesões e 87,0% nos com mais de 15 lesões ($p < 0,0001$). Em relação ao número de nervos acometidos, a soropositividade foi de 24,2% se nenhum nervo estava comprometido, de 29,2% se tinha um a dois nervos e de 79,3% se mais de dois nervos eram afetados ($p < 0,0001$).

Cardona-Castro, Beltrán-Alzate e Manrique-Hernández (2008) pesquisaram 402 contatos em áreas prevalentes de hanseníase na Colômbia dos quais 54 (13,4%) foram soropositivos. Destacaram que novos marcadores sorológicos são necessários para melhorar a detecção de contatos infectados e assintomáticos, que o seguimento de populações de alto risco é importante e que apenas o exame clínico não é suficiente.

Goulart *et al.* (2008) acompanharam 1396 contatos de hanseníase, no período de 2002 a 2007. Durante esse período foram diagnosticados 28 (2%) casos de hanseníase, dos quais 71,4% (20/28) foram paucibacilares. Desses 28 casos 89,3% tinham casos índice multibacilares e 75% foram diagnosticados no primeiro ano de acompanhamento. Entre os contatos 72,9% (997/1396) tinham uma ou mais cicatrizes de BCG, com efeito protetor de 0,27 (CI 95%, 0,13 a 0,59) para o desenvolvimento da hanseníase em comparação com os contatos acometidos (57,1% [16/28]) sem cicatriz de BCG e que também pode ser interpretado como um risco estimado de ocorrência de hanseníase de 3,7 vezes maior para os contatos sem cicatriz de BCG. Em relação ao teste ML Flow, entre os contatos acometidos, a positividade foi de 39,3% (11/28), contra 10,4% (145/1396) dos contatos saudáveis. A combinação de ausência de cicatriz de BCG, ML Flow positivo e teste de Mitsuda negativo tem OR de 24,47 para desenvolver hanseníase, enquanto que na presença de cicatriz de BCG e de Mitsuda positivo esse risco é de 0,06. Concluíram recomendando o monitoramento dos contatos de hanseníase, a aplicação de uma dose adicional de BCG e o uso da combinação dos três instrumentos (BCG, ML Flow e Mitsuda) para identificar os indivíduos com alto risco de desenvolver hanseníase entre os contatos.

Ferreira *et al.* (2008) encontraram soropositividade de 44,9% no grupo de escolares diagnosticados com hanseníase no município de Paracatu(MG). Os contatos com hanseníase representaram 46,4% dos contatos examinados. Esse grupo teve uma média de 1,8 lesões por paciente, sendo 45,6% desses com uma lesão cutânea e 32,3% com duas lesões. Entre os doentes com grau 1 de incapacidade todos foram classificados como dimorfos e tinham soropositividade de 40%.

Grossi *et al.* (2008) estudaram 1072 casos novos de hanseníase, diagnosticados entre outubro 2002 e março de 2004, dos quais 93,1% (998/1072), tinham mais de 15 anos, sendo 49,5% do sexo masculino. A soropositividade foi de 50,7%, com predominância da soropositividade entre os homens (59,3%), maior positividade entre os maiores de 15 anos (53,2%), nos com mais de cinco lesões (83,0%) e naqueles com mais de um nervo afetado (65,3%). Em relação ao grau de incapacidade a soropositividade foi de 41,5% no grau zero, 72,3% no grau 1 e 74,6% no grau 2. É importante ressaltar que 7% (75/1066) dos pacientes já apresentavam grau 2 de incapacidade no diagnóstico. Na análise multivariada a soropositividade foi estatisticamente associada com pacientes com 15 anos ou mais, mais de cinco lesões e mais de um nervo espessado.

Cardona-Castro *et al.* (2009) concordaram com Goulart *et al.* (2008) reafirmando que os programas de controle examinam os contatos uma única vez e que o exame clínico não é uma boa ferramenta para detectar formas subclínicas de hanseníase, e o diagnóstico é sempre tardio, contribuindo para manutenção da transmissão e instalação de sequelas. A avaliação periódica de contatos tanto pelo exame clínico, como pela resposta imunológica e bacteriológica pode contribuir para a detecção precoce de casos novos entre os contatos.

Shen *et al.* (2009) iniciam o seu artigo questionando o custo benefício do exame de contato na China. Argumentam que a proporção de casos novos diagnosticados a partir do exame de contatos variou de 18,5% (1996) a 22,1% (2005) em área endêmica, e de 9,7% (1996) a 14,1% (2005) em área de baixa

endemia, e que o intervalo entre o caso índice e o surgimento de um caso novo foi de 10 anos para 43,7% dos casos e de 15 anos para 57,4% dos casos no período de 1996 a 2005.

Bazan-Furini *et al.* (2011) submeteram 320 contatos ao teste com PGL-1 (ELISA), entre os quais 58 (18,1%) foram soropositivos. A positividade foi maior nos contatos de casos índice multibacilares e no sexo feminino. Após um ano de acompanhamento dois casos soropositivos desenvolveram hanseníase (0,65% de 320 e 3,45% de 58). Concluíram que o seguimento dos contatos com altos níveis de anti-PGL-1 (IgM) pode facilitar a caracterização daqueles contatos que tem risco de desenvolver hanseníase.

Sales *et al.* (2011) estudaram 6158 contatos de 1291 pacientes de hanseníase, com uma média de 5,12 contatos por paciente. Desses contatos, 57,6% eram do sexo feminino e com média de idade de 25,6 anos. No período de acompanhamento de 1987 a 2007, média de 16,9 anos, foram diagnosticados 452 (7,3%) casos novos de hanseníase. A média de tempo entre o diagnóstico do caso índice e o diagnóstico do caso novo foi de 4,1 anos. Entre as características do caso índice, a carga bacilar foi o único fator de risco associado com o desenvolvimento da hanseníase. A cicatriz de BCG e a aplicação da vacina após o diagnóstico contribuiu como fator protetor. O BCG neonatal teve efeito protetor de 72%, e se aplicado após o diagnóstico do caso índice foi de 56%. Os contatos vacinados que desenvolveram hanseníase no seguimento, 89% apresentaram formas paucibacilares, indicando efeito protetor do BCG para o desenvolvimento de formas multibacilares.

Barreto *et al.* (2011) relataram que os contatos domiciliares dos pacientes multibacilares não tratados são o principal grupo de risco para desenvolver hanseníase e que a detecção precoce dos casos e o tratamento regular e completo da multidrogaterapia são as chaves para o programa de controle da hanseníase. Com o objetivo de diagnosticar e tratar precocemente os casos de hanseníase avaliaram em área endêmica no Pará 302 contatos domiciliares e 188 escolares, obtendo soropositividade para anti-PGL-1 de 39% (118/302) e 66,5% (125/188), respectivamente. A soroprevalência entre os

contatos de acordo com sexo, idade, caso índice, número de cicatrizes de BCG, e o número de casos novos soropositivos detectados (29%) traz evidência de que nas áreas altamente endêmicas a prevalência dos casos previamente não diagnosticados na população geral é seis vezes maior do que a prevalência registrada. Um achado inesperado foi associação significativa entre soropositividade e o número de cicatrizes de BCG: 25,5% nos sem cicatriz, 40,9% naqueles com uma cicatriz e 43,5% nos contatos com duas cicatrizes, com valor de $p=0,109$. Agrupando vacinados com BCG e não vacinados, o valor de p passa a ser de 0,0328, ou seja significativo. Resultados semelhantes, mas sem significância estatística foram obtidos por Andrade *et al.* (2008) e Ferreira & Antunes (2008).

Salgado *et al.* (2012) em estudo realizado em Oriximiná, área endêmica do estado do Pará, em 2010, coletaram amostra de sangue de 138 estudantes de oito a 18 anos, de 35 pacientes de hanseníase diagnosticados entre 2004 e 2009, e de 126 contatos desses pacientes. A soropositividade para o anti-PGL-1 foi de 42% para os estudantes, 54,3% para os doentes e 45% dos contatos dos casos índice. Devido à elevada soropositividade retornaram ao local 16 meses após a primeira visita e na oportunidade examinaram dois grupos de estudantes e seus contatos, além de amostra dos casos diagnosticados na primeira visita. Foram examinadas 222 pessoas e diagnosticados 30 casos, o que reforça que o exame dos contatos é crucial para a identificação de casos novos, e que essa investigação deve ser realizada periodicamente. Evidenciou-se também que as infecções subclínicas são altamente prevalentes entre os escolares na região amazônica e que a identificação de estudantes soropositivos para o anti-PGL-1 pode resultar no descobrimento de casos novos de hanseníase.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar se a soroprevalência do ML Flow interfere no desenvolvimento de hanseníase, no grupo de contatos de casos novos detectados de outubro de 2002 a março de 2004 em 13 municípios de Minas Gerais, durante período de acompanhamento de sete a nove anos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar o comportamento da soroprevalência nos contatos que desenvolveram hanseníase em relação à taxa de detecção, nos 13 municípios que participaram da pesquisa em Minas Gerais.
2. Estudar o comportamento da soroprevalência nos contatos que desenvolveram hanseníase considerando as seguintes variáveis: sexo, idade, classificação operacional, forma clínica, presença de cicatriz de BCG, número de lesões cutâneas, número de nervos comprometidos, grau de incapacidade e tempo de adoecimento.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo utilizou o delineamento de caso-coorte (GORDIS, 2010).

O estudo analisou:

- a) os dados secundários do banco de dados da pesquisa “Introdução do teste do fluxo lateral para o *M.leprae* no controle de hanseníase: um projeto piloto”, com 2.840 contatos registrados, no período de outubro de 2002 a março de 2004. Essa pesquisa foi realizada em três países, Brasil, Nepal e Nigéria, e analisou o comportamento do teste ML Flow em casos novos de hanseníase e seus contatos intradomiciliares.
- b) o banco de dados de casos novos notificados e registrados no Sinan do período de 2002 a novembro de 2011, com 25.279 entradas. Destas, 570 nomes ficaram criptografados (escritos em linguagem de máquina por problemas nas versões de transição do Sinan-*Windows* para o Sinan-*Net*) e foram excluídos, permanecendo um banco com 24.709 entradas.

Foi feito cruzamento por nome e data de nascimento do banco de contatos com nome e data de nascimento do Sinan, no compilado de 2002 a 2011, e depois separadamente, ano a ano, por perceber que alguns dados foram "apagados" durante o agrupamento dos dados.

Desses, foram selecionados os homônimos ou seja, escritos com a mesma grafia de outro, e descartados aqueles cuja data de nascimento divergia. Se a divergência não era muito acentuada ou sugeria erro de digitação, outros dados eram pesquisados, como endereço residencial e município de notificação.

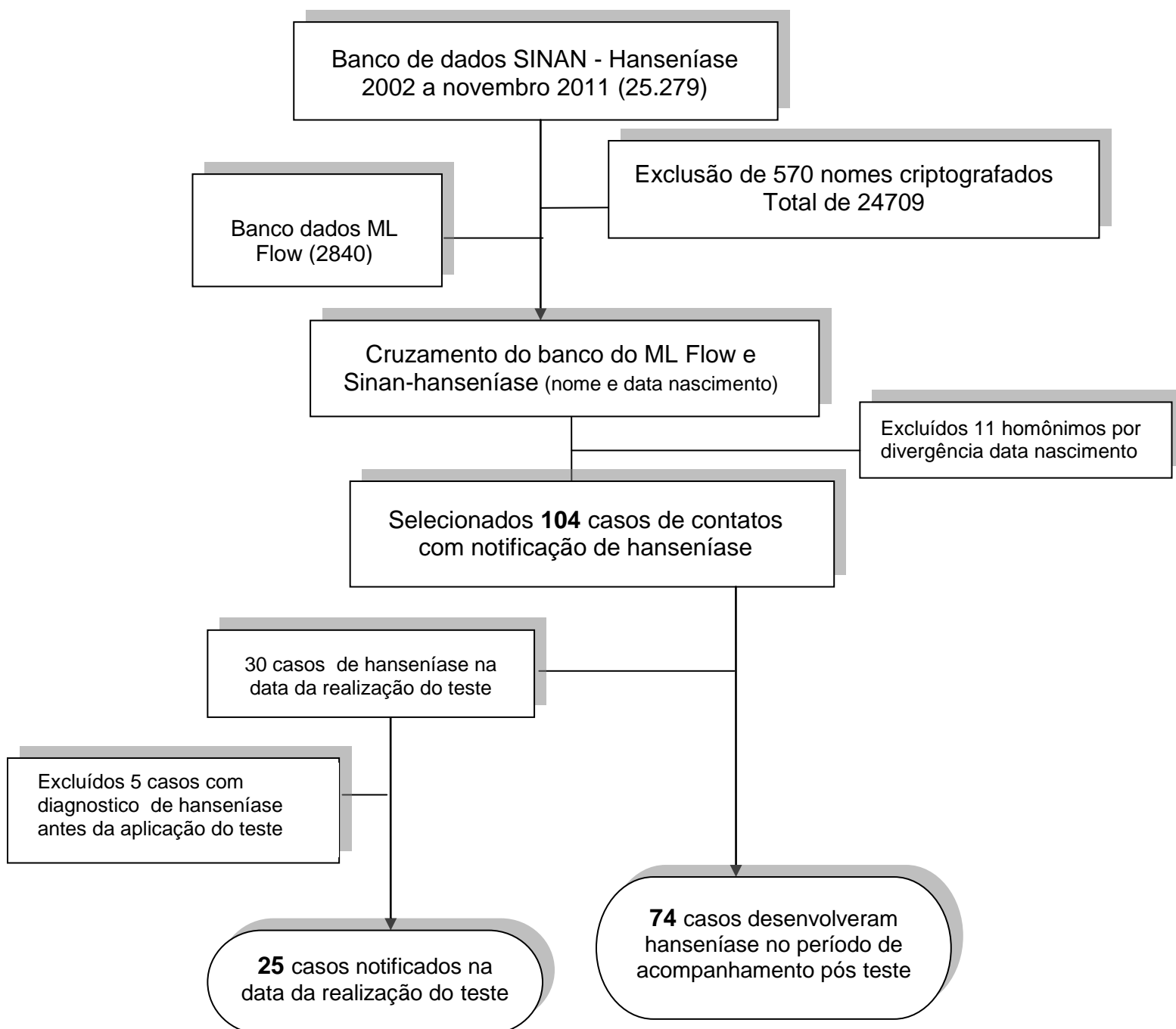
Foram selecionados, inicialmente, 115 homônimos, e excluídos 11 por divergência na data de nascimento.

O grupo então ficou com 104 casos. Foi feito novo cruzamento de dados levando-se em conta a data de aplicação do teste ML Flow e a data do diagnóstico do caso e surgiram dois grupos: a) 74 casos cujo diagnóstico de

hanseníase foi feito e notificado no período de acompanhamento, após a realização do teste; b) 30 casos tinham diagnóstico de hanseníase na data da realização do teste. Desse subgrupo foram excluídos cinco casos de notificação anterior à realização do teste, permanecendo 25 casos notificados na data da realização do teste.

A representação da situação apresentada encontra-se na figura 4.

FIGURA 4 - Fluxograma de Coleta de dados



Os dois grupos finais foram analisados separadamente.

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A pesquisa ML Flow foi realizada em 14 serviços de saúde, localizados em 13 municípios do Estado de Minas Gerais, a saber: Belo Horizonte, Betim, Centralina, Contagem, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Montes Claros, Paracatu, Patos de Minas, Pirapora e Uberlândia (Figura 4).

Os critérios para inclusão dos municípios no estudo foram os seguintes:

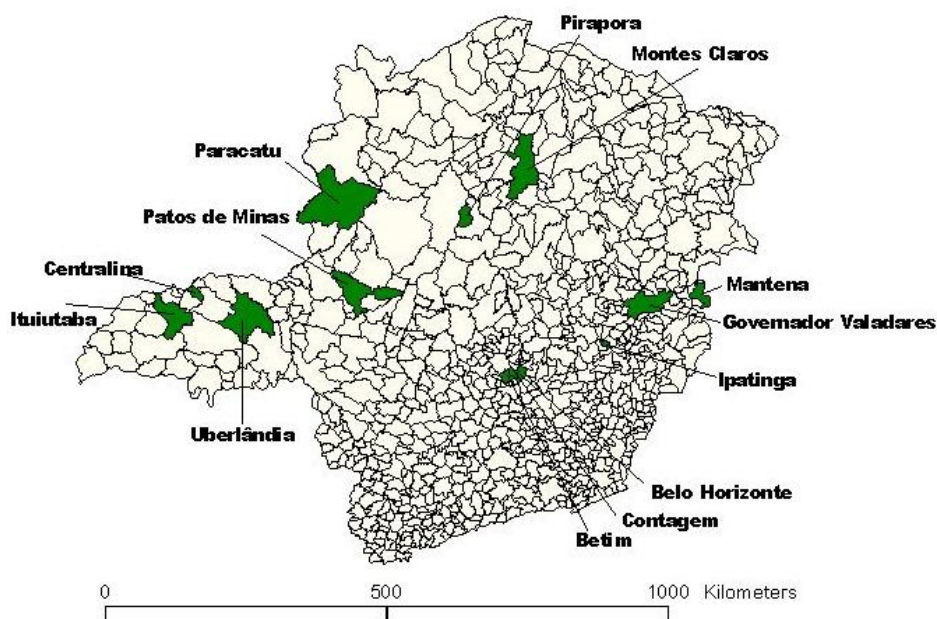
- a) número de habitantes superior a 30.000;
- b) taxa de detecção superior a 20 casos novos por ano;
- c) taxa de prevalência superior a 5/10.000 ou superior a 100 casos no registro ativo.

Os dados epidemiológicos e operacionais que serviram de base para a inclusão dos municípios no estudo foram os do ano 2000 e obtidos do Sinan - hanseníase e fornecidos pela Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária da SES-MG, responsável pelos dados oficiais do estado.

A Tabela 1 mostra uma série histórica da taxa de detecção dos municípios participantes da pesquisa, no período de 1999 a 2004. A taxa de detecção anual foi calculada segundo a fórmula:

$$\frac{\text{Número de casos novos residentes diagnosticados no ano} \times 10.000}{\text{População total residente em 01/07/ano}}$$

FIGURA 5 – Mapa de Minas Gerais - em destaque os 13 municípios que participaram da pesquisa.



Fonte: Grossi MAF, 2005

Foi feita a média dessa taxa de detecção e adotado o parâmetro desse indicador, disponível na Portaria 1.073/GM, de 26 de setembro de 2000, como a seguir:

- a) Hiperendêmico $\geq 4,0/10.000$ habitantes
- b) Muito alto $>2,0$ e $<4,0/10.000$ habitantes
- c) Alto $>1,0$ e $\leq 2,0/10.000$ habitantes
- d) Médio $> 0,2$ e $\leq 1,0/10.000$ habitantes
- e) Baixo $<0,2/10.000$ habitantes

O quadro 4 mostra a categorização dos municípios pela média da taxa de detecção, de acordo com os parâmetros propostos pela Portaria GM 1.073, de 26 de setembro de 2000.

O agrupamento dos municípios teve o intuito de observar se existem alterações da incidência de hanseníase entre os contatos submetidos ao teste ML Flow e o parâmetro de endemia. Observam-se dois municípios com detecção média (Belo Horizonte e Contagem), dois com detecção alta (Betim e

Uberlândia), dois com detecção muita alta (Montes Claros e Patos de Minas) e sete municípios hiperendêmicos (Centralina, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Paracatu e Pirapora).

Foi mantida a mesma classificação no momento da aplicação do teste com o objetivo de ter em foco o marco zero do estudo que é o momento da aplicação do teste.

O estudo inicial incluiu contatos domiciliares dos casos novos de hanseníase diagnosticados entre outubro de 2002 e março 2004 nos 14 serviços dos municípios acima mencionados. A estimativa inicial foi de quatro contatos para cada caso novo diagnosticado no período da pesquisa. A seleção dos contatos obedeceu à definição da Portaria 1.073/GM, de 26 de setembro de 2000. Os contatos foram classificados de acordo com o caso índice, em contatos de pacientes paucibacilares ou multibacilares.

Os contatos foram examinados, segundo as recomendações dessa mesma Portaria, e se indenes, orientados sobre hanseníase e submetidos ao teste ML Flow, após consentirem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de classificação dos casos novos diagnosticados entre os contatos foram aqueles preconizados pela Portaria 1.073/GM, de 2000 e Portaria 3.125/GM de 2010.

TABELA 1 – Taxa de detecção de hanseníase nos municípios participantes do estudo no período de 1999 a 2004.

<i>Taxa de detecção de hanseníase nos municípios por 10.000 habitantes</i>								
<i>Municípios</i>	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Média	Parâmetro
Belo Horizonte	0,7	0,7	0,2	0,2	0,6	0,46	0,48	M
Betim	1,2	1,8	1,3	2,2	1,4	0,64	1,42	A
Centralina	11,4	6,8	8,2	8,4	4,4	4,55	7,29	H
Contagem	1,0	1,2	0,4	0,5	0,8	0,44	0,72	M
Governador Valadares	11,1	9,7	9,2	18,2	9,9	14,3	12,06	H
Ipatinga	4,5	5,1	2,9	5,7	5,5	2,79	4,41	H
Ituiutaba	8,2	8,4	10,6	21,0	6,5	4,18	9,81	H
Mantena	18,8	20,8	23,4	23,1	24,1	19,69	21,64	H
Montes Claros	2,6	2,3	2,5	2,2	2,4	2,30	2,38	MA
Paracatu	14,1	9,0	9,5	5,4	8,5	10,84	9,55	H
Patos de Minas	3,0	2,3	1,0	1,8	2,8	1,44	2,05	MA
Pirapora	6,6	3,2	6,1	6,1	5,4	4,43	5,30	H
Uberlândia	2,4	2,4	2,0	1,7	1,1	1,44	1,84	A

Fonte: SES/MG

Parâmetros:

Hiperendêmico (H) $\geq 4,0/10.000$ habitantes

Muito alto (MA) $>2,0$ e $<4,0/10.000$ habitantes

Alto (A) $>1,0$ e $\leq 2,0/10.000$ habitantes

Médio (M) $> 0,2$ e $\leq 1,0/10.000$ habitantes

Baixo (B) $<0,2/10.000$ habitantes

QUADRO 4 – Distribuição dos municípios participantes da pesquisa ML Flow de acordo com os parâmetros do indicador de detecção

Parâmetros / Taxa detecção média do período de 1999 a 2004	Municípios
Hiperendêmico	
≥ 4,0/10.000 habitantes	Centralina, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Paracatu, Pirapora
Muito Alto	
>2,0 e <4,0/10.000 habitantes	Montes Claros, Patos de Minas
Alto	
>1,0 e ≤2,0/ 10.000 habitantes	Betim, Uberlândia
Médio	
> 0,2 e ≤1,0/10.000 habitantes	Belo Horizonte, Contagem

4.2 SOROLOGIA

O ML Flow é um teste imunocromatográfico de uma só etapa, que utiliza o ouro coloidal. O antígeno específico do *M.leprae* é imobilizado, formando uma linha distinta, localizada na zona do teste. O reagente de detecção é composto por anticorpo anti-IgM humano marcado por partículas móveis de ouro coloidal vermelho e inserido dentro do dispositivo (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). Foi utilizado sangue total, obtido por punctura e a leitura feita em cinco minutos.

Os reagentes, altamente estáveis, foram armazenados em temperatura ambiente (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

Os serviços foram orientados quanto ao manuseio das amostras de sangue, descarte dos dispositivos do ML Flow, lancetas, tubos capilares utilizados, conforme a rotina de biosegurança dos serviços.

É necessário reportar-se ao anexo A para obter maiores detalhes do protocolo de utilização do ML Flow.

4.3 CONTATOS QUE FORAM NOTIFICADOS NA DATA DA REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW

Foi feita análise descritiva desse grupo, tendo em vista, não se tratar do objeto principal deste estudo. As variáveis analisadas foram sexo, faixa etária, classificação operacional, paucibacilar (PB) e multibacilar (MB), e o grau de incapacidade (0, 1 e 2).

A baciloscopia não foi avaliada devido à ausência dessa informação nas fichas de notificação analisadas.

4.4 MÉTODO DE ANÁLISE DO GRUPO DE CONTATOS QUE DESENVOLVERAM HANSENÍASE NO PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW

Foi feita, inicialmente, uma comparação entre as características dos 74 contatos que ficaram doentes com os 2.840 contatos que foram submetidos ao teste ML Flow (n=2840).

Em seguida, realizou-se análise apenas dos 74 pacientes buscando comparar os fatores associados ao resultado do teste ML Flow e a categorização endêmica, por média da taxa de detecção, dos municípios onde a pesquisa foi realizada.

As variáveis analisadas foram sexo, idade (agrupada em maiores e menores de 15 anos), resultado do ML Flow (positivo e negativo), cicatriz de BCG (ausência, uma e duas cicatrizes), classificação operacional (PB e MB), forma clínica (I, T, D e V), número de lesões (menor ou igual a cinco e maior que cinco), número de nervos acometidos (nenhum, um e dois ou mais), o grau de incapacidade (0, 1 e 2), e o tempo de adoecimento em relação à data de aplicação do ML Flow.

A baciloscopia não foi avaliada devido à ausência dessa informação na maioria das fichas de notificação analisadas, resultante da retirada temporária dessa informação do Sinan, devido a transição do sistema de *Windows* para *Net*.

4.4.1 Análises descritivas

Nas análises descritivas, para as variáveis categóricas foram feitas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis numéricas foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade.

4.4.2 Análise univariada

Na comparação entre os dois bancos ou para verificar os fatores associados ao resultado do teste ML Flow foram utilizados os teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher apropriados para comparação de proporções.

Na análise de variáveis numéricas, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Optou-se por utilizar um teste não paramétrico porque as variáveis numéricas não apresentaram distribuição Gaussiana.

4.4.3 Gráfico do tempo até o adoecimento

Para se analisar o tempo até a o adoecimento nos pacientes estudados foi feito um gráfico de sobrevivida por meio do método de Kaplan-Meier.

4.4.4 Análise multivariada

Na análise multivariada foi realizado um modelo de regressão logística binária. Para entrada das variáveis preditoras no modelo logístico, utilizou-se um p-valor de 0,25 e para permanência da variável no modelo final foi adotado um nível de 5% de significância. Foi estimada a *odds ratio* (razão de chances) com intervalo de 95%. Para avaliar o ajuste do modelo, foi utilizado o teste de Hosmer & Lemeshow (2000).

4.4.4.1 *Árvore de decisão*

Como nenhum modelo de regressão logística foi passível de aplicação, optou-se por um segundo tipo de análise multivariada. A árvore de decisão para levantamento dos fatores associados aos resultados do teste ML Flow utilizou o algoritmo CART (Classification and Regression Tree – Árvore de Classificação e Regressão).

O método de análise fundamenta-se em regras de classificação baseadas na metodologia de árvore de decisão. A árvore começa com um nó raiz que contém todas as observações da amostra. Os nós seguintes representam subconjuntos e subdivisões dos dados. Cada divisão resulta em exatamente dois nós. Permite a identificação de subgrupos homogêneos de pacientes pela comparação sistemática de suas características visando estabelecer relação entre as variáveis explicativas e uma única variável

resposta. O processo de divisão repete-se até que nenhuma das variáveis selecionadas mostre influência significativa na divisão ou quando o tamanho do subconjunto for muito pequeno (BREIMAN, 1984).

Na análise pelo algoritmo CART, o critério de exclusão das variáveis do modelo é uma medida denominada *improvement*, que avalia o grau de “impurezas” que foram eliminadas do modelo com o acréscimo de novas variáveis. Quanto maior o valor do *improvement*, maior a importância da variável na classificação, e conseqüentemente, mais homogêneos serão os novos nós. Nessa análise, foi utilizado como critério de parada um *improvement* mínimo de 0,01.

Para entrada das variáveis no modelo foram permitidos e utilizados valores de p maiores que 0,05, de 0,15 até 0,25. Entretanto, para permanência da variável no modelo final foi mantido o valor p de 0,05.

O ajuste do modelo final foi avaliado por meio da estimativa de risco, que identifica os casos que foram incorretamente classificados. A estimativa de risco indica em que medida a árvore prediz corretamente os resultados, comparando a diferença entre o valor ajustado estimado pelo modelo e o valor real observado na amostra (BREIMAN, 1984).

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

Foi utilizado o *software* SPSS 15.0.

3.5 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada através do PubMed, Bireme, Scielo, nos últimos 10 anos, e nos sites da OMS e MS.

Os termos selecionados como Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram leprosy, lepra, hanseníase, sorologia, serology, hanseníase / epidemiologia, hanseníase/prevenção e controle.

Foram utilizadas outras fontes de pesquisa, como artigos de periódicos, teses, manuais do Ministério da Saúde, livros didáticos, entre outras de interesse e relevância para o estudo.

Foram utilizadas, também, as recomendações da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT, e as citações seguiram o sistema de chamada, autor-data (NBR 10520/2002) (SOUZA, 2005; PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS, 2006). As referências bibliográficas seguiram normas do estilo Vancouver (SOUZA, 2005)

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo utilizou bancos de dados já constituídos e a identidade dos indivíduos foi mantida em sigilo durante a análise. Os bancos de dados foram disponibilizados pela Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária aqui representada pela autora.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer n° CAAE - 0720.0.203.000-11 (anexo D).

5 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em duas partes. A primeira se refere aos casos diagnosticados e notificados no dia da realização do teste ML Flow e a segunda composta pelos casos que foram notificados após a realização do teste, correspondendo esses ao período de acompanhamento dos contatos variável de sete a nove anos e que são o objeto deste estudo.

5.1 CASOS NOTIFICADOS NO DIA DA REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW

Foram encontrados 25 casos diagnosticados e notificados no dia da realização do teste ML Flow.

A maioria dos casos ocorreu entre os maiores de 15 anos (72%) e entre as mulheres (60%).

Entre esses casos, a soropositividade geral foi de 36% (9/25), entre as mulheres a soropositividade foi de 40% (6/15) e de 30% entre os homens (3/10); entre os maiores de 15 anos a soropositividade foi de 38,9% (7/18) e nos menores de 28,6% (2/7); entre os casos multibacilares, a soropositividade foi de 75% (9/12), sendo que os paucibacilares foram todos soronegativos; para o grau zero de incapacidade a soropositividade foi de 28,6% (6/21); para o grau 1 a soropositividade foi de 75% (3/4), e não houve nenhum caso com grau 2 de deformidade (tabela 2).

Ressalta-se que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à soroprevalência e sexo ($p=0,470$), faixa etária ($p=0,999$) e grau de incapacidade ($p=0,232$).

No entanto, em relação à soroprevalência e classificação operacional, essa diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,001$), onde todos os casos classificados como paucibacilares foram ML Flow negativo (tabela 2).

TABELA 2 - Distribuição dos 25 casos de hanseníase notificados no dia da realização do teste ML Flow de acordo com o resultado do teste, sexo, idade, classificação operacional e grau de incapacidade

	ML Flow		Total	Valor- <i>p</i> *
	Positivo	Negativo		
	n (%)	n (%)		
Sexo				
masculino	3 (30)	7 (70)	10	0,470
feminino	6 (40)	9 (60)	15	
Idade				
< 15 anos	2 (28,6)	5 (71,4)	7	0,999
≥ 15 anos	7 (38,9)	11 (61,1)	18	
Classificação operacional				
paucibacilar	0	13 (100)	13	<0,001
multibacilar	9 (75)	3 (25)	12	
Grau de incapacidade física				
Grau zero	6 (28,6)	15 (71,4)	21	0,232
Grau 1	3 (75)	1 (25)	4	
Grau 2	0	0	0	

*Teste Fisher

Na tabela 3, a soroprevalência e a classificação operacional foram cruzadas com o grau de incapacidade física.

Como na tabela anterior, observa-se que todos os casos paucibacilares eram ML Flow negativo, e entre os multibacilares 75% (9/12) tiveram ML Flow positivo. Todos os casos paucibacilares apresentaram grau zero de incapacidade. O grau de incapacidade 1 aparece apenas nos casos multibacilares, perfazendo 33,3% (4/12).

No grupo de soropositivos não foi possível verificar, através de teste estatístico se havia correlação com a classificação operacional e o grau de incapacidade física devido a amostragem reduzida (tabela 3).

TABELA 3 - Distribuição dos 25 casos de hanseníase notificados no dia da realização do teste ML Flow, de acordo com resultado do teste, classificação operacional e grau de incapacidade física

ML Flow	Classificação operacional	Grau de incapacidade física	Total	Valor-p*
Positivo - 9	Paucibacilar (0)	Grau zero	0	**
		Grau 1	0	
	Multibacilar (9)	Grau zero	6	
		Grau 1	3	
Negativo - 16	Paucibacilar (13)	Grau zero	13	0,187
		Grau 1	0	
	Multibacilar (3)	Grau zero	2	
		Grau 1	1	

*Teste Fisher **Não é possível calcular devido a amostra reduzida

No grupo de soronegativos não houve diferença significativa entre a classificação operacional e grau de incapacidade ($p=0,187$) (tabela 3).

5.2 CASOS QUE DESENVOLVERAM HANSENÍASE APÓS A REALIZAÇÃO DO ML FLOW

Foram identificados 74 casos novos de hanseníase no grupo de 2.840 contatos submetidos ao teste ML Flow, durante o período de acompanhamento de sete a nove anos.

Os resultados serão apresentados, inicialmente, comparando o grupo de contatos que adoeceu em relação aos 2.840 contatos submetidos ao teste ML Flow e, numa segunda etapa, a exploração das variáveis no grupo de contatos que desenvolveu hanseníase.

5.2.1 Comparação com o banco dos 2.840 contatos submetidos ao teste ML Flow

Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que a incidência da hanseníase entre os pacientes do sexo masculino foi de 2,24% e entre o sexo feminino de 2,88%, sem diferença significativa entre os grupos.

A mesma incidência foi observada entre os contatos de casos índices pauci e multibacilares (2,60%).

Entre os contatos sem cicatriz de BCG, a incidência de hanseníase foi de 3,62%, enquanto nos contatos com uma cicatriz foi de 1,98%, e naqueles com duas cicatrizes foi de 3,18%. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Se agruparmos o BCG, levando em conta a ausência ou a presença de cicatriz, a incidência da hanseníase no grupo com cicatriz foi de 2,35% e de 3,62% no grupo sem cicatriz. A diferença não foi estatisticamente significativa.

Com relação à idade houve diferença entre os dois grupos, sendo maior entre os maiores de 15 anos (3,16%) do que nos menores de 15 anos (1,25%). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

TABELA 4: Comparação entre características dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase e o banco dos 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow

	Banco total (n=2840)	Estudo (n=74)	Incidência da doença por grupo	Valor-p*
	n (%)	n (%)	%	
Sexo (n=74)				
Masculino	1208 (42,5)	27 (36,5)	2,24	0,14
Feminino	1632 (57,5)	47 (63,5)	2,88	
Classificação caso índice (n=73)				
Paucibacilar	732 (26,1)	19 (26,0)	2,60	0,99
Multibacilar	2074 (73,9)	54 (74,0)	2,60	
Cicatriz BCG (n=74)				
Nenhuma cicatriz	607 (21,6)	22 (29,7)	3,62	0,06
Uma cicatriz	1517 (53,9)	30 (40,5)	1,98	
Duas cicatrizes	692 (24,6)	22 (29,7)	3,18	
Ausente	607 (21,6)	22 (29,7)	3,62	0,093
Presente	2209 (78,4)	52 (70,3)	2,35	
Idade (n=74)				
< 15 anos	801 (28,3)	10 (13,5)	1,25	<0,01
≥ 15 anos	2025 (71,7)	64 (86,5)	3,16	
ML Flow (n=74)				
Negativo	2258 (79,5)	51 (68,9)	2,25	0,027
Positivo	582 (20,5)	23 (31,1)	3,95	

*Teste Qui-quadrado

Observando-se a soroprevalência, a incidência de hanseníase foi maior no grupo de soropositivos (3,95%) do que no grupo soronegativo (2,25%). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,027$). O risco relativo (RR) foi de 1,72, variando de 1,06 a 2,79, IC de 95%.

A tabela 5 mostra que a maior incidência da doença foi observada no serviço do Barreiro (7,41%), em Belo Horizonte.

No entanto, ao se observar apenas municípios, e não serviços, a maior incidência aconteceu no município de Ituiutaba (5,56%), seguida pela obtida por Governador Valadares (4,79%), mas não houve diferença significativa entre os municípios participantes da pesquisa do ML Flow ($p=0,147$).

A tabela 6 mostra que, com relação à classificação dos municípios, aqui agrupados pelo parâmetro de taxa de detecção, a maior incidência foi para os hiperendêmicos (3,07%), seguida pelos de média endemia (2,58%), alta endemia (2,29%), e a menor incidência para os de endemia muito alta (0,89%). Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,231$).

TABELA 5 - Distribuição da incidência da hanseníase em relação ao banco dos 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow dos serviços de origem dos contatos

	Banco total (n=2840)	Estudo (n=74)	Incidência da doença	Valor-p
	n (%)	n (%)	%	
BETIM	81 (2,9)	1 (1,4)	1,23	
MONTES CLAROS	224 (7,9)	3 (4,1)	1,34	0,147
PARACATU	216 (7,6)	5 (6,8)	2,31	
PIRAPORA	178 (6,3)	4 (5,4)	2,25	
PATOS DE MINAS	113 (4,0)	1 (1,4)	0,88	
UBERLANDIA	312 (11,0)	7 (9,5)	2,24	
BELO HORIZONTE	290 (10,2)	8 (10,8)	2,75	
BH - BARREIRO	27 (1,0)	2 (2,7)	7,41	
BH - EDUARDO DE MENEZES	263 (9,3)	6 (8,1)	2,28	
CENTRALINA	32 (1,1)	0 (,0)	0,00	
CONTAGEM	291 (10,2)	7 (9,5)	2,41	
GOVERNADOR VALADARES	480 (16,9)	23 (31,1)	4,79	
IPATINGA	479 (16,9)	10 (13,5)	2,09	
ITUIUTABA	72 (2,5)	4 (5,4)	5,56	
MANTENA	72 (2,5)	1 (1,4)	1,39	

TABELA 6 - Distribuição da incidência da hanseníase em relação aos 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow por agrupamento dos municípios segundo parâmetro de taxa de detecção

Agrupamento dos municípios por parâmetro de taxa de detecção	Banco total (n=2840)	Estudo (n=74)	Incidência da doença por grupo	Valor-p
Hiperendêmico (Centralina, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Paracatu, Pirapora)	1529 53,8%	47 63,5%	3,07	0,231
Muito alto (Montes Claros, Patos de Minas)	337 11,9%	4 5,4%	1,18	
Alto (Betim, Uberlândia)	393 13,8%	8 10,8%	2,03	
Médio (Belo Horizonte, Contagem)	581 20,5%	15 20,3%	2,58	

Na tabela 7, o agrupamento por parâmetro de taxa de detecção foi cruzado com o resultado do teste ML Flow e observou-se que a incidência de hanseníase foi maior no grupo de contatos soropositivos de municípios hiperendêmicos (5,35%), seguida dos municípios de média endemia (4,94%), e por fim nos de endemia muito alta (1,57%). Nos municípios de alta endemia, não aconteceu nenhum caso de hanseníase entre os contatos soropositivos.

Em relação ao grupo de contatos soronegativos, a maior incidência foi também nos municípios hiperendêmicos (2,68%), seguida pelos municípios de alta endemia (2,32%), os de média endemia (1,50%), e, por fim, os de endemia muito alta (0,95%).

As diferenças se mostraram significativas para a incidência de doentes entre os grupos de soropositivos dos municípios considerados hiperendêmicos ($p=0,032$) e de média endemia ($p= 0,015$). Não houve diferença estatística para os municípios de endemia muito alta e alta.

TABELA 7 - Distribuição da incidência da hanseníase por agrupamento dos municípios por parâmetro de taxa de detecção e resultado do teste ML Flow

Agrupamento dos municípios por parâmetro de taxa de detecção	ML Flow (n=2840)	Estudo (n=74)	Incidência da doença por grupo (%)	Valor-p	
Hiperendêmico (Centralina, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Paracatu, Pirapora)	negativo	1305	35	2,68	0,032
	positivo	224	12	5,35	
Muito alto (Montes Claros, Patos de Minas)	negativo	210	2	0,95	0,970
	positivo	127	2	1,57	
Alto (Betim, Uberlândia)	negativo	344	8	2,32	0,682
	positivo	49	0	0	
Médio (Belo Horizonte, Contagem)	negativo	399	6	1,50	0,015
	positivo	182	9	4,94	
TOTAL		2840	74	2,60	

5.2.2 Grupo de contatos que desenvolveu hanseníase no período de acompanhamento

Os resultados comentados abaixo se referem aos demonstrados na tabela 8.

Entre os 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de acompanhamento de sete a nove anos, a partir da aplicação do teste ML Flow, 47 (63,5%) foram do sexo masculino, 54 (73%) foram classificados como multibacilares, sendo 16 (21,6%) de forma indeterminada, 28 (37,8%) da forma tuberculóide e 30 (40,5%) dimorfos. Nenhum caso foi classificado como virchowiano.

A soropositividade foi maior entre os casos do sexo masculino (31,9%) do que nos do sexo feminino (29,6%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Também foi maior nos casos multibacilares (38,9%) do que nos paucibacilares (10,5%), com diferença significativa ($p=0,22$), bem como maior entre os dimorfos (56,7%), em comparação com os indeterminados (25,0%) e tuberculóides (7,1%). Aqui também a diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,001$).

O risco de um caso multibacilar ser soropositivo é 5,41 vezes maior do que um paucibacilar, assim como um caso da forma clínica dimorfa tem 17,00 vezes mais chance de ser soropositivo do que um caso indeterminado (4,33) em relação ao tuberculoide.

Em relação ao grau de incapacidade, 64 (87,7%) tiveram grau zero de incapacidade, nove (12,3%) com grau 1 de incapacidade. Um caso não foi avaliado quanto ao grau de incapacidade, demonstrando que 98,6% dos casos diagnosticados foram avaliados quanto ao grau de incapacidade. Nenhum caso foi classificado como grau 2 de incapacidade. A soropositividade foi semelhante nos grupos de grau zero e 1 (31,3% e 33,3%, respectivamente), sem diferença estatisticamente significativa

Em relação à faixa etária, 64 casos (86,5%) ocorreram em maiores de 15 anos e a soropositividade foi semelhante nos dois grupos: 30% nos menores de 15 anos e 31,3% nos maiores de 15 anos. A diferença não foi significativa.

Quanto ao número de lesões, observa-se que 67 casos (90,5%) tiveram até cinco lesões, sendo a maioria deles 65,7% (44/67) soronegativos. A diferença não foi estatisticamente significativa. Ressalta-se que todos os casos com mais de cinco lesões foram soronegativos (sete casos).

Em relação ao número de nervos, 43/63 casos (68,3%) não tiveram nenhum nervo periférico comprometido, sendo que não se obteve informação de 11 casos. A maior soropositividade ocorreu no grupo com dois ou mais nervos comprometidos (66,7%), do que naqueles com um nervo (12,5%), ou nenhum nervo (23,3%). A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,010$).

De acordo com os resultados apresentados na tabela 8 os fatores associados ($p \leq 0,05$) com o resultado do teste ML Flow foram: forma clínica, número de nervos e classificação operacional.

Os pacientes com resultado de teste ML Flow positivo tiveram mais chance de serem multibacilares, com forma clínica dimorfa e dois ou mais nervos acometidos.

TABELA 8 - Associação entre o resultado do teste ML Flow e as características sexo, classificação operacional, forma clínica, grau de incapacidade, faixa etária, número de lesões e nervos acometidos dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento

	Teste ML Flow		OR (IC 95%)	Valor-p
	negativo n(%)	positivo n(%)		
Sexo (n=74)				
Feminino	19 (70,4)	8 (29,6)	1,00	0,999*
Masculino	32 (68,1)	15 (31,9)	1,11 (0,40 – 3,11)	
Classificação operacional (n=73)				
Paucibacilar	17 (89,5)	2 (10,5)	1,00	0,022*
Multibacilar	33 (61,1)	21 (38,9)	5,41 (1,13 – 25,84)	
Forma clínica (n=74)				
D	13 (43,3)	17 (56,7)	17,00 (3,40 – 84,99)	<0,001*
I	12 (75,0)	4 (25,0)	4,33 (0,69 – 27,01)	
T	26 (92,9)	2 (7,1)	1,00	
Grau de incapacidade (n=73)				
0	44 (68,8)	20 (31,3)	1,00	0,999**
1	6 (66,7)	3 (33,3)	1,10 (0,25 – 4,85)	
Idade (n=74)				
< 15 anos	7 (70,0)	3 (30,0)	1,00	0,999**
≥ 15 anos	44 (68,8)	20 (31,3)	1,06 (0,25 – 4,53)	
Nº lesões (n=74)				
≤ 5	44 (65,7)	23 (34,3)		0,091**
> 5	7 (100,0)	0 (,0)	***	
Nº nervos (n=63)				
0	33 (76,7)	10 (23,3)	1,00	0,010**
1	7 (87,5)	1 (12,5)	0,47 (0,05 – 4,30)	
2 ou mais	4 (33,3)	8 (66,7)	6,60 (1,64 – 26,58)	

* Teste qui-quadrado de Pearson **Teste exato de Fisher ***Não é possível calcular devido a existência de caselas nulas

TABELA 9 - Associação entre o resultado do teste ML Flow e cicatriz de BCG dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento

	Teste ML Flow		OR (IC 95%)	Valor-p
	negativo n(%)	positivo n(%)		
Cicatriz de BCG				
Nenhuma	16 (72,7)	6 (27,3)	1,00	0,946*
Uma cicatriz	20 (66,7)	10 (33,3)	1,14 (0,33;4,10)	
Duas cicatrizes	15 (68,2)	7 (31,8)	1,24 (0,33;4,79)	
Cicatriz de BCG				
Ausente	16 (72,7)	6 (27,3)	1,00	0,764*
Presente	35 (67,3)	17 (32,7)	1,18 (0,39;3,84)	

* Teste qui-quadrado de Pearson

Na tabela 9, observa-se que a soropositividade em relação à cicatriz de BCG é similar ao se considerar ausência de cicatriz, uma ou duas cicatrizes (27,3%, 33,3% e 31,8%, respectivamente). A diferença não foi significativa.

Ao se agrupar a presença de cicatriz e comparar com a ausência desta a soropositividade passa a ser de 32,7% contra 27,3%, sem diferença significativa ($p=0,764$).

Na tabela 10, observa-se que a maior soropositividade entre os contatos que adoeceram de hanseníase ocorreu nos municípios de média endemia (60%), seguidos pelos municípios de muito alta endemia (50,0%) e hiperendêmicos (25,5%). De acordo com os resultados apresentados, há associação entre a classificação endêmica do município e o resultado do teste ML Flow entre os contatos que adoeceram ($p=0,013$).

TABELA 10 - Distribuição dos 74 contatos que adoeceram de acordo com o resultado do teste ML Flow e agrupamento dos municípios por parâmetro de taxa de detecção

Classificação do município	Teste ML Flow		Valor-p
	negativo	positivo	
	n (%)	n (%)	
Hiperendêmico (Centralina, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Paracatu, Pirapora)	35 74,5	12 25,5	0,013**
Muito alto (Montes Claros, Patos de Minas)	2 50,0	2 50,0	
Alto (Betim, Uberlândia)	8 100	0 0	
Médio (Belo Horizonte, Contagem)	6 40,0	9 60,0	

**Teste exato de Fisher

Na tabela 11, observa-se que a média de idade na época do diagnóstico é similar entre os grupos soropositivos e soronegativos dos contatos que desenvolveram hanseníase (30,9 e 32,9 anos, respectivamente), bem como o tempo de diagnóstico desde a aplicação do teste (11,7 e 11,6 meses), e o número de lesões cutâneas (1,9 e 2,3), com uma média maior de nervos comprometidos entre os soropositivos.

TABELA 11 - Associação entre o resultado do teste ML Flow e as características de idade, tempo de adoecimento, número de lesões e número de nervos acometidos dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento

Resultado do ML Flow	Estatísticas	Idade	Tempo	Nº lesões	Nº nervos
negativo	Média	32,9	11,6	2,3	0,4
	Desvio-padrão	19,3	16,3	1,9	0,8
	Mínimo	1,0	0,3	1,0	0,0
	Máximo	83,0	96,0	6,0	4,0
	Percentil 25	17,0	1,5	1,0	0,0
	Mediana	32,0	5,0	1,0	0,0
	Percentil 75	44,0	17,0	3,0	0,8
positivo	Média	30,9	11,7	1,9	1,0
	Desvio-padrão	15,1	13,1	1,5	1,2
	Mínimo	5,0	0,3	0,0	0,0
	Máximo	61,0	57,0	5,0	3,0
	Percentil 25	18,0	2,0	1,0	0,0
	Mediana	30,0	8,0	1,0	0,0
	Percentil 75	43,0	16,0	3,0	2,0
	Valor- <i>p</i> *	0,944	0,708	0,410	0,031

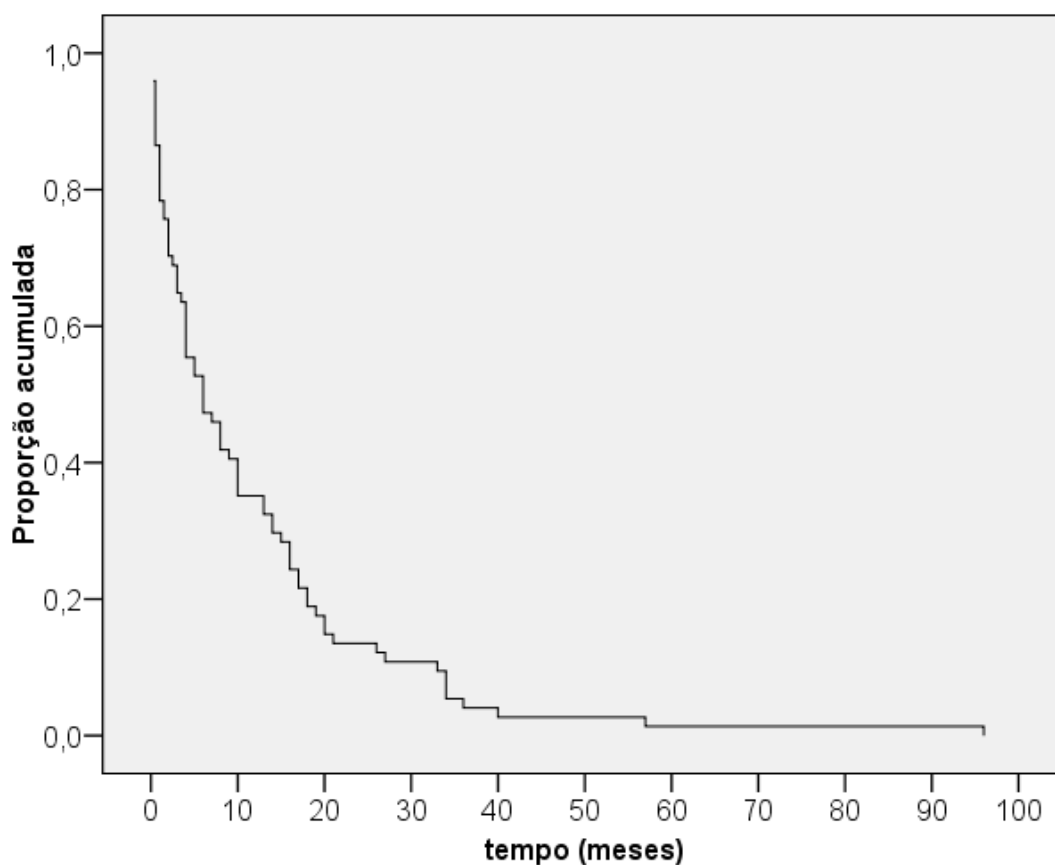
*Teste Mann-Whitney

A análise mostra que apenas o número de nervos foi associado ao resultado do teste ML Flow (valor-*p* <0,05). Nas demais variáveis analisadas o valor de *p*, não foi significativo, ou seja, não existiram diferenças significativas para a média de idade de adoecimento, o tempo médio de adoecimento e o número de lesões cutâneas.

Para melhor observação do tempo de adoecimento dos contatos que adoeceram de hanseníase foi feito gráfico da função de sobrevivência pelo método

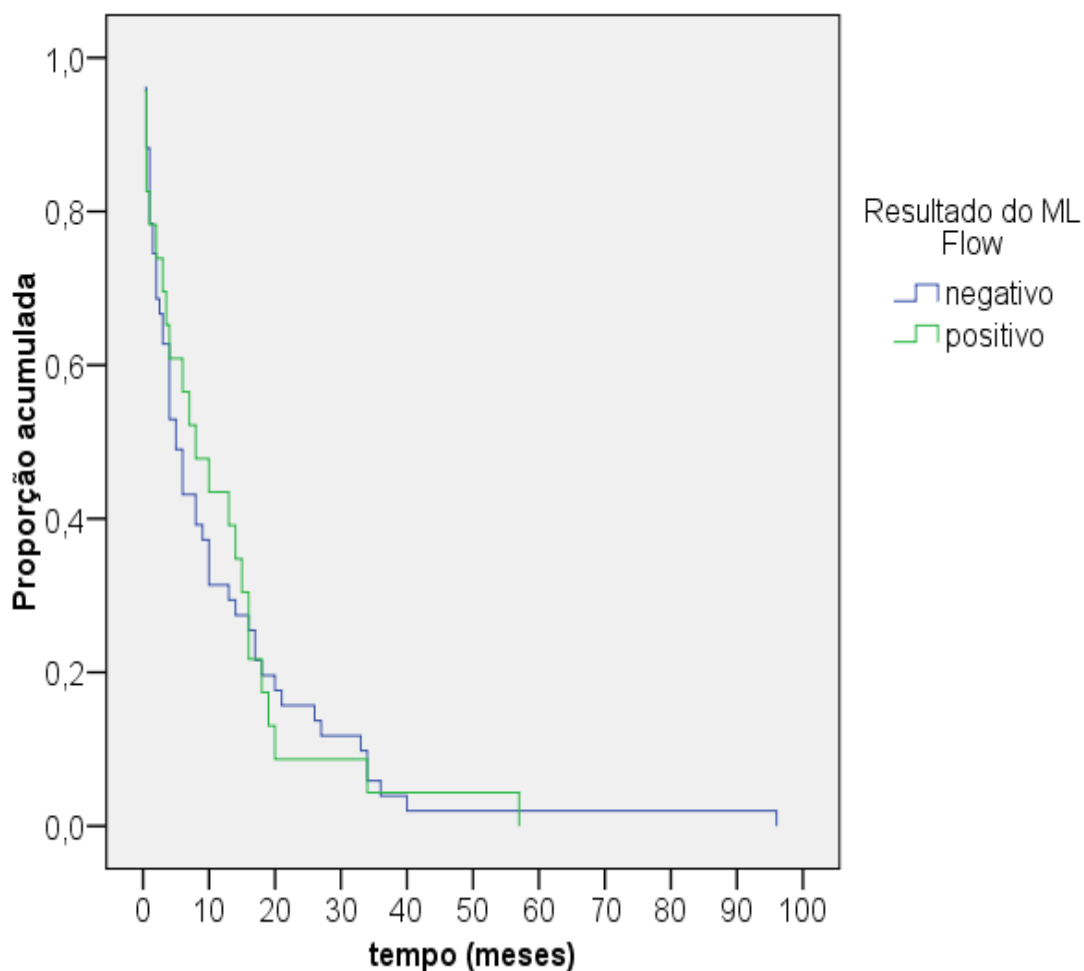
Kaplan Meier (figura 6). De acordo com os dados apresentados, 50% dos contatos que adoeceram o fizeram em até 10 meses e 90% em até 20 meses.

FIGURA 6 - Gráfico da função de sobrevivência pelo método de Kaplan Meier avaliando o tempo até o adoecimento dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento



Ao se estratificar os resultados da soroprevalência, observa-se, na figura 7, que não houve diferenças no tempo até o adoecimento entre os pacientes positivos ou negativos para o ML Flow.

FIGURA 7 - Gráfico da função de sobrevivência pelo método de Kaplan Meier avaliando o tempo até o adoecimento estratificado pelo resultado do teste ML Flow dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase no período de sete a nove anos de acompanhamento

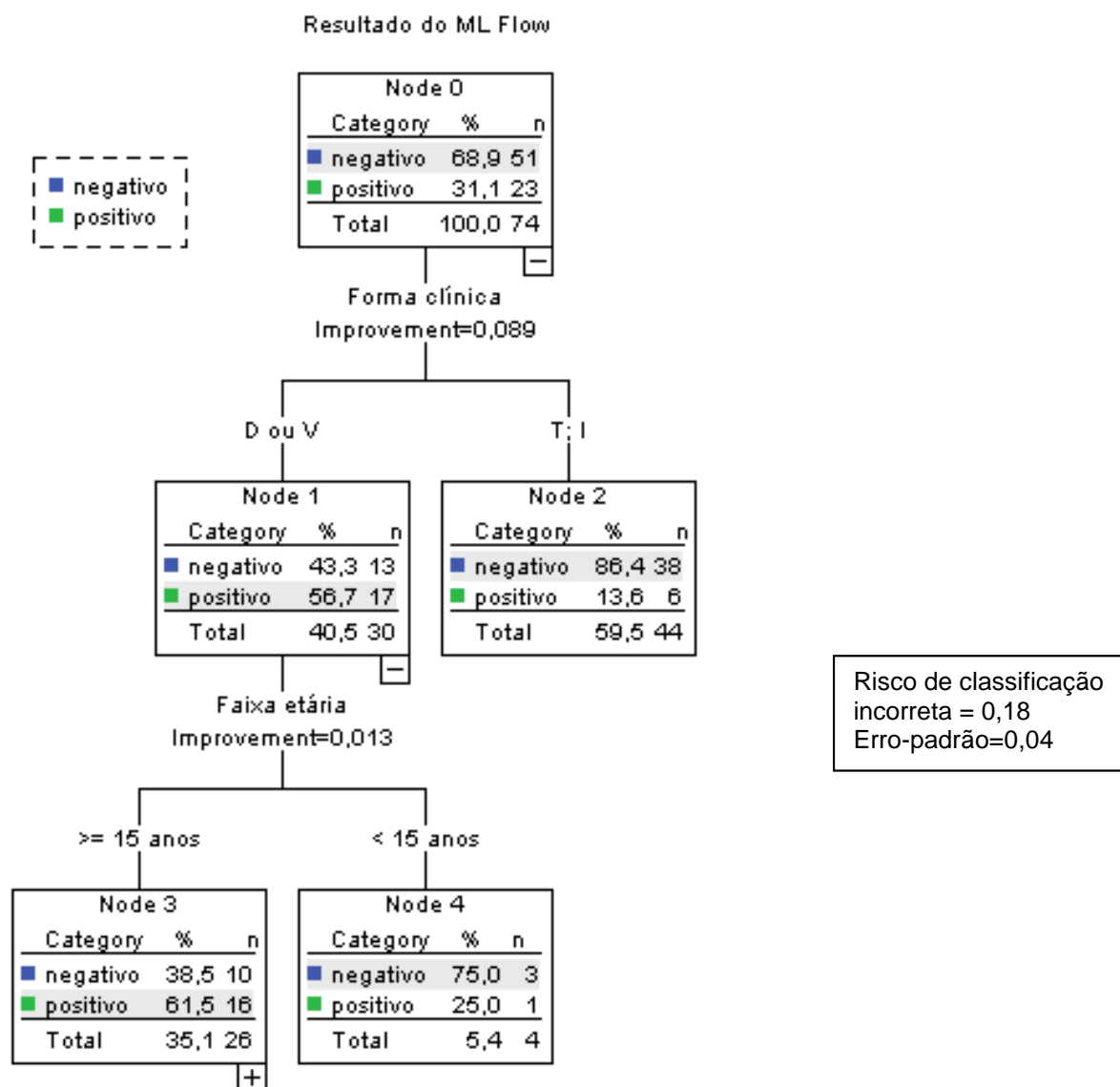


5.2.2.1 Análise multivariada

As variáveis que preencheram os critérios para entrada no modelo logístico binário, na análise univariada foram: classificação clínica, forma clínica, número de lesões, número de nervos e classificação do município

(valor- $p < 0,15$). Para entrada no modelo foram permitidos valores de p maiores que 0,05, ou seja, 0,15 e 0,25. Entretanto, elas não permaneceram significativas ($p = 0,05$) no modelo final de regressão logística. Por isso, optou-se por um outro tipo de análise multivariada, que é um método mais descritivo e menos parcimonioso: a árvore de decisão, que segue mostrada na figura 8.

FIGURA 8 - Árvore de decisão (algoritmo CART) tendo como variável resposta do resultado do ML Flow dos 74 contatos que desenvolveram hanseníase



De acordo com o modelo apresentado na figura 8, as variáveis associadas ao resultado do teste ML Flow foram: forma clínica e faixa etária.

Os pacientes com forma clínica tuberculoide e indeterminada tem probabilidade de 13,6% de terem ML Flow positivo. Por outro lado, os pacientes com forma clínica dimorfa e com faixa etária menor que 15 anos tem probabilidade de 25% de terem teste positivo.

Além disso, os pacientes com forma clínica dimorfa e com faixa etária maior que 15 anos tem probabilidade de 61,55% de terem teste positivo.

Deve-se ressaltar ainda, que a árvore apresentou um bom ajuste, com risco de classificação incorreta de 18%, o que indica que o modelo classificou corretamente 82% dos casos.

6 DISCUSSÃO

A discussão será feita inicialmente em relação aos casos que foram notificados no dia da realização do teste ML Flow, em seguida, aos contatos que desenvolveram hanseníase e o grupo de contatos submetidos ao ML Flow e, por fim, o grupo de contatos que adoeceu durante o período de acompanhamento de sete a nove anos.

Lembrando que participaram da pesquisa ML Flow 2840 contatos de 1072 casos novos de hanseníase, com média de 2,65 contatos por doente e soropositividade geral foi de 20,5%.

6.1 - CASOS NOTIFICADOS NO DIA DA REALIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW

No estudo desenvolvido foram identificados 25 casos de hanseníase, entre os contatos examinados no dia da realização do teste ML Flow, dos quais a maioria ocorreu em mulheres adultas, sendo a soropositividade de 36%. A soropositividade foi maior na faixa etária acima de 15 anos (38,9%), nas mulheres (40%), nos casos multibacilares (75%) e 28,6% nos casos com grau zero e 75% naqueles com grau 1 de incapacidade. Todos os casos paucibacilares foram soronegativos. Não houve nenhum caso com grau 2 de incapacidade (deformidade), indicando diagnóstico precoce. A organização dos serviços no sentido de examinar os contatos dos casos novos diagnosticados acrescida da possibilidade de aplicação do teste ML Flow nesses contatos foram fatores de incremento na realização de diagnóstico precoce em todos esses casos.

Comparando esses resultados com estudo desenvolvido por Grossi *et al.* (2008) dos casos novos do mesmo estudo e, portanto, da mesma época e local, a soropositividade foi maior (50,7%) e mais elevada nos maiores de 15 anos (53,2%), concordante com os achados. Entretanto, a soropositividade foi maior em homens (59,4%), enquanto que neste estudo a soropositividade foi maior em mulheres (40%). A positividade no grau zero de incapacidade foi maior (41,5%), do que a encontrada no nosso estudo (28,6%) e em contrapartida no grau 1 de incapacidade a soropositividade foi de 72,3%, equivalente à encontrada neste estudo (75%). Além disso, Grossi *et al.* (2008) encontraram 7% dos pacientes com grau 2 de incapacidade, enquanto que no nosso grupo não havia nenhum caso.

Em que pese Ferreira *et al.* (2008) ter desenvolvido o seu estudo em escolares diagnosticados com hanseníase, a soropositividade foi de 44,9%, também maior que a do nosso estudo (36%), sendo que todos os casos com grau 1 de incapacidade eram dimorfos e a soropositividade foi de 40%, menor do que a encontrada neste estudo (75%).

Esses achados estão em conformidade com as observações da literatura em que se espera maior número de casos de hanseníase em adultos, devido ao seu longo período de incubação (MOET *et al.*, 2004). A diferença de acometimento entre os sexos é controversa, mas observa-se, em geral, maior número de casos entre os homens (MOET *et al.*, 2004; BRITTON; LOCKWOOD, 2004), fato este discordante com os achados desse estudo. Como a soropositividade está relacionada à carga bacilar estima-se que ela seja mais elevada entre os casos multibacilares que, conseqüentemente, são aqueles que tem maior risco de desenvolver algum grau de incapacidade (LOBATO *et al.*, 2011; MOURA *et al.*, 2008; SCHURING *et al.*, 2006; OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; KLATSER, 2000b).

6.2 - CASOS QUE DESENVOLVERAM HANSENÍASE APÓS A REALIZAÇÃO DO ML FLOW

Durante o período de acompanhamento de sete a nove anos foram identificados 74 casos novos de hanseníase entre os 2840 contatos submetidos ao teste ML Flow, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan.

O desenvolvimento de hanseníase aconteceu mais entre o grupo de contatos soropositivos (3,95%) do que no grupo de soronegativos (2,25%) ($p=0,027$). O risco relativo foi de 1,72 para os soropositivos desenvolverem hanseníase em relação aos soronegativos. Esse achado é compatível com o encontrado por Douglas *et al.* (1987), Chanteau *et al.* (1987), Ulrich *et al.* (1991), Cunanan *et al.* (1998), Brasil *et al.* (2003), Douglas *et al.* (2004), Cardona-Castro *et al.* (2005), Goulart *et al.* (2008) e Bazan-Furini *et al.* (2011).

Observa-se que a hanseníase acomete mais adultos e adultos jovens devido ao seu longo período de incubação (MOET *et al.*, 2004). Neste estudo, a incidência foi maior na faixa etária acima de 15 anos (3,16%) do que nos menores de 15 anos (1,25%) ($p<0,01$). Grossi *et al.* (2008) mostrou que 93,1% (998/1072) dos casos diagnosticados de hanseníase no mesmo período da pesquisa também tinham mais de 15 anos.

Em relação ao sexo, a taxa de incidência foi maior (2,88%) no sexo feminino do que no sexo masculino (2,24%), sem diferença estatística. Também, neste caso, os dados da literatura são conflitantes, mas parece haver maior risco para os homens em especial após a puberdade (MOET *et al.*, 2004; BRITTON; LOCKWOOD, 2004). No estudo de Grossi *et al.* (2008) entre os 1072 casos de hanseníase estudados, 49,5% eram do sexo masculino e 50,5% do sexo feminino.

Entre o grupo de contatos que adoeceram não houve diferença entre a incidência da hanseníase em relação aos casos índice (2,60% para PB e MB).

Esse dado é discordante da literatura, pois se espera que o risco de desenvolver hanseníase seja maior entre os contatos dos multibacilares do que dos paucibacilares (BAKKER *et al.*, 2006; JAIN *et al.*, 2002; SMITH; SMITH, 2000; MATOS *et al.*, 1999; FINE *et al.*, 1997; VAN BEERS *et al.*, 1996), como demonstrado no estudo de Goulart *et al.* (2008) durante o período de acompanhamento, 89,3% dos 28 casos diagnosticados eram contatos de casos-índice multibacilares. Esse achado pode ser explicado pela existência, além do caso índice conhecido, de casos coprevalentes ou outras fontes de infecção de hanseníase, não conhecidas, mas residindo próximas ou no mesmo ambiente, e que não foi um fator controlado pelo estudo (BARRETO *et al.*, 2011; BRASIL *et al.*, 2003; JESUDASAN *et al.*, 1984).

Em relação ao BCG, não houve diferença significativa entre a presença de uma ou duas cicatrizes ou a ausência desta ($p=0,06$). Ao se agrupar o resultado presença ou ausência de cicatriz, a incidência foi menor no grupo com cicatriz (2,35%), em relação à ausência da cicatriz (3,62%), mas a diferença também não foi significativa ($p=0,764$). Os dados da literatura mostram que a soropositividade parece não sofrer influência da vacinação com o BCG (ANDRADE *et al.*, 2008; VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999b; VAN BEERS *et al.*, 1994; ULRICH *et al.*, 1991; FINE *et al.*, 1988). No entanto, o fator protetor do BCG no desenvolvimento da hanseníase pode ser percebido, pois, o risco de desenvolver hanseníase foi maior no grupo não vacinado do que no vacinado, com diferença percentual de 35,1%. Essa observação está em conformidade com a literatura (SALES *et al.*, 2011, DUPPRÉ *et al.*, 2008, RODRIGUES *et al.*, 2007).

Espera-se que maior número de contatos de hanseníase adoeça nas regiões consideradas endêmicas devido ao grande número de casos e consequentemente de fontes de infecção na população. Sendo assim, observou-se maior incidência nos municípios considerados hiperendêmicos (3,07%), seguida pelos de endemia média (2,58%), endemia alta (2,03%), e por fim os de endemia muito alta (1,18%), mas a diferença não foi significativa. Oskam, Slim e Buhner-Sékula (2003) e Buhner-Sékula *et al.* (2008) explicam que a soropositividade não é capaz de diferenciar os diferentes níveis de

endemia, provavelmente porque grande parte da população e não somente os contatos está exposta ao *M. leprae* de modo regular, ou que podem existir outras fontes de infecção além dos pacientes, como casos de infecção subclínica, ou um reservatório desconhecido. Barreto *et al.* (2011) afirmam que nas áreas altamente endêmicas a prevalência dos casos previamente não diagnosticados na população geral é 6 vezes maior do que a prevalência registrada, confirmando que a soropositividade em áreas de alta endemia são similares entre contatos e não contatos (MOURA *et al.*, 2008; FROTA *et al.*, 2010; BARRETO *et al.*, 2011). Esses fatos podem explicar os achados encontrados neste estudo onde municípios de média endemia tem maior incidência do que os endemia alta e muito alta, ou seja, apesar das diferenças existentes, todos eles tem prevalência maior que 1%, e o comportamento da endemia é similar, como afirmado por Oskam, Slim e Buhrer-Sékula (2003).

O risco de adoecer de hanseníase foi maior entre soropositivos dos municípios hiperendêmicos (5,35%, $p=0,032$), seguido pelos soropositivos de média endemia (4,94%, $p=0,015$). O maior risco de desenvolver hanseníase entre os soropositivos pode ser confirmado na literatura por Douglas *et al.* (1987), Chanteau *et al.* (1987), Ulrich *et al.* (1991), Cunanan *et al.* (1998), Brasil *et al.* (2003), Douglas *et al.* (2004), Cardona-Castro *et al.* (2005), Goulart *et al.* (2008) e Bazan-Furini *et al.* (2011). O fato de o risco ser maior nos municípios de média endemia do que nos de endemia muito alta pode ter sua explicação nos argumentos de Oskam, Slim e Buhrer-Sékula (2003), Buhrer-Sékula *et al.* (2008), Moura *et al.* (2008), Frota *et al.* (2010) e Barreto *et al.* (2011), acima explicitados.

Entre os 74 contatos que desenvolveram hanseníase, 47 (63,5%) foram do sexo masculino, concordante com os dados da literatura em que parece haver maior risco para homens (MOET *et al.*, 2004; BRITTON; LOCKWOOD, 2004) e com Schuring *et al.* (2006) em que 65,7% dos casos foram em homens. O trabalho de Grossi *et al.* (2008) mostrou 49,5% de homens e 50,5% de mulheres entre os casos novos de hanseníase, discordante, portanto, do estudo em questão.

Dos 74 casos, 54 (73%) foram classificados como multibacilares, enquanto que no trabalho de Grossi *et al.* (2008) esse percentual foi de 59,0% e no de Schuring *et al.* (2006) foi de 69,4%, concordantes com o nosso estudo. No entanto, o resultado é discordante do encontrado por Goulart *et al.* (2008) em que 71,4% (20/28) dos contatos que desenvolveram hanseníase durante o período de acompanhamento, foram classificados como paucibacilares.

Encontrou-se soropositividade maior entre os casos do sexo masculino (31,9%) do que entre os do sexo feminino (29,6%), dados concordantes com os de Grossi *et al.* (2008) e Schuring *et al.* (2006) , mas discordantes dos de Bazan-Furini *et al.* (2011) no qual a soropositividade foi maior no sexo feminino.

A soropositividade também se mostrou maior nos casos multibacilares (38,9%) do que nos paucibacilares (10,5%) ($p=0,022$), bem como maior entre os dimorfos (56,7%), em comparação com os indeterminados (25,0%) e tuberculoides (7,1%) ($p<0,001$). Esse é um resultado esperado, uma vez que a presença de anti-PGL-1 está relacionada com a carga bacteriana, com maior positividade nos pacientes com carga bacilar elevada (KLATSER *et al.*, 2000b; OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; SCHURING *et al.*, 2006; MOURA *et al.*, 2008; LOBATO *et al.*, 2011).

O grau de incapacidade foi avaliado em 98,6% dos casos diagnosticados, mostrando um bom parâmetro dos serviços neste quesito. Entre os casos diagnosticados não houve nenhum caso com grau 2 de incapacidade, indicando que os diagnósticos foram feitos precocemente. Isso demonstra, indiretamente, a importância do exame de contatos para a descoberta de casos de hanseníase antes da instalação de incapacidades e deformidades. Dos casos diagnosticados, 87,7% (64/73) não apresentaram alterações de incapacidade, e 12,3% (9/73) com grau 1 de incapacidade (anestesia). A soropositividade foi semelhante nos grupos de grau zero e 1 (31,3% e 33,3%, respectivamente). Grossi *et al.* (2008) encontrou soropositividade de 41,5% no grau zero, 72,3% para o grau 1 e 74,6% para o grau 2 de incapacidade. Schuring *et al.* (2006) também relatam soropositividade de 29,2% no grau zero, 63,8% no grau 1 e 57,4% no grau 2.

Analisando o fato de que o período de incubação é maior para os casos multibacilares, o fato de que o grau 2 de incapacidade é mais comum nesses casos, e uma vez que a soropositividade está ligada à carga bacilar, a expectativa de se ter uma soropositividade maior nos pacientes com grau 1 e 2 de incapacidade, foi confirmada por Schuring *et al.* (2006), Grossi *et al.* (2008) e concordante com o estudo.

Em relação à faixa etária, 64 casos (86,5%) ocorreram em maiores de 15 anos, assim como Grossi *et al.* (2008) e Schuring *et al.* (2006), com percentuais de 93,1% e 86,2%, respectivamente. Quanto à soropositividade ela foi semelhante nos 2 grupos: 30% nos menores e 31,3% nos maiores de 15 anos, como em Schuring *et al.* (2006) que encontraram soropositividade variando de 31,7% na faixa etária de cinco a 14 anos até 34,1% na de 15 a 29 e de 45 a 59 anos. Grossi *et al.* (2008) encontraram soropositividade de 53,2% em maiores de 15 anos e 17,6% nos menores de 15 anos e, neste caso, a diferença foi mais evidente.

Quanto ao número de lesões, observa-se que 67 casos (90,5%) tiveram até cinco lesões, com soropositividade de 34,3%, ressaltando-se que todos os casos com mais de cinco lesões foram soronegativos (sete casos). Esses achados não são concordantes com a literatura. Schuring *et al.* (2006) demonstram que soropositividade aumenta com o número de lesões cutâneas, sendo de 17,0% naqueles com uma lesão, e 17,2% com duas lesões, para 34,2% naqueles com três a cinco lesões, 61,0% nos casos com seis a 15 lesões e 87,0% nos com mais de 15 lesões ($p < 0,0001$). O mesmo fato é confirmado por Grossi *et al.* (2008) que encontram soropositividade nos casos com até cinco lesões de 29,6% e naqueles com mais de 5 lesões de 83,0%. Esse é um fato esperado, uma vez que a soropositividade aumenta com o aumento da carga bacilar (OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003) e conseqüentemente com as formas multibacilares que apresentam maior número de lesões cutâneas. A discordância com os achados do estudo pode ser devida ao tamanho da amostra e à precocidade do diagnóstico.

Em relação ao número de nervos maior soropositividade ocorreu no grupo com dois ou mais nervos comprometidos (66,7%), do que naqueles com um nervo (12,5%), ou nenhum nervo (23,3%), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,010$). Schuring *et al.* (2006) tiveram achados concordantes com o do estudo mostrando soropositividade de 24,2% se nenhum nervo estava comprometido, de 29,2% se com um a dois nervos e de 79,3% se mais de dois nervos eram afetados ($p<0,0001$). Do mesmo modo Grossi *et al.* (2008) encontraram soropositividade de 38,3% se tinha até um nervo afetado e 65,3% se com mais de um nervo comprometido. Esse também é um achado esperado uma vez que os casos com maior número de nervos comprometidos são multibacilares e tem maior carga bacilar.

A soropositividade em relação à cicatriz de BCG é similar ao se considerar ausência de cicatriz, uma ou duas cicatrizes (27,3%, 30% e 31,8%, respectivamente). Ao agruparmos a presença de cicatriz e comparar com a ausência desta a soropositividade passa a ser de 32,7% contra 27,3%. Os achados são concordantes com a literatura que mostra não haver diferença entre a soropositividade e o BCG (FINE *et al.*, 1988; ULRICH *et al.*, 1991; VAN BEERS *et al.*, 1994; VAN BEERS *et al.*, 1999b; ANDRADE *et al.*, 2008). Em Schuring *et al.* (2006) a soropositividade foi de 28,4% nos vacinados com BCG e 35,0% nos não vacinados, enquanto Barreto *et al.* (2011) encontraram associação significativa entre soropositividade e o número de cicatrizes de BCG: 25,5% nos sem cicatriz, 40,9% naqueles com uma cicatriz e 43,5% nos contatos com duas cicatrizes.

A maior soropositividade entre os contatos que adoeceram de hanseníase ocorreu nos municípios de média endemia (60%), seguidos pelos municípios de muito alta endemia (50,0%) e hiperendêmicos (25,5%), com associação da classificação endêmica do município e o resultado do teste ML Flow entre os contatos que adoeceram ($p=0,013$). Como já foi dito anteriormente, a soropositividade não é capaz de diferenciar os diferentes níveis de endemia, provavelmente porque grande parte da população, e não somente os contatos, está exposta ao *M. leprae* de modo regular, ou que

podem existir outras fontes de infecção além dos pacientes conhecidos (BUHRER-SÉKULA *et al.*, 2008; OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; BRASIL *et al.*, 2003; JESUDASAN *et al.*, 1984) ou que nas áreas altamente endêmicas a prevalência dos casos previamente não diagnosticados na população geral pode ser seis vezes maior do que a prevalência registrada (BARRETO *et al.*, 2011), com soropositividade similares entre contatos e não contatos (MOURA *et al.*, 2008; FROTA *et al.*, 2010; BARRETO *et al.*, 2011).

A média de idade dos contatos que desenvolveram hanseníase, na época do diagnóstico, é similar entre os grupos de soropositivos (30,9 anos) e soronegativos (32,9 anos). Os dados são esperados pois a hanseníase é doença mais comum nos adultos e adultos jovens, concordante com os achados de Schuring *et al.* (2006) e Grossi *et al.* (2008).

O tempo decorrido entre a aplicação do teste e a data diagnóstico foi similar entre os soropositivos (11,7 meses), e os soronegativos (11,6 meses). Na análise gráfica da função de sobrevivência de Kaplan Meier, 50% dos contatos que adoeceram o fizeram em um tempo até 10 meses e 90% em tempo de até 20 meses, sem diferença no tempo até o adoecimento entre os paciente positivos ou negativos para o ML Flow. Esse achado, é discordante dos de Shen *et al.*, (2009) que encontraram um período variável de 10 a 15 anos entre o caso índice e o surgimento de um novo caso, e dos de Sales *et al.* (2011) que observaram período de 4,1 anos, mas é concordante com os de Goulart *et al.* (2008) que relataram que o diagnóstico de 75% (21/28) dos casos ocorreu no primeiro ano de acompanhamento. Este achado pode indicar a necessidade de repensar a recomendação por parte dos programas de controle de hanseníase em examinar os contatos apenas uma vez, na época do diagnóstico do caso índice.

A média do número de lesões cutâneas entre os soropositivos e soronegativos foi semelhante (1,9 e 2,3, respectivamente) e média maior de nervos comprometidos entre os soropositivos. Esses dados são discordantes, em parte, com os de Grossi *et al.* (2008) que encontraram maior soropositividade entre os casos com maior número de lesões cutâneas, e

concordantes no que se refere à maior soropositividade nos casos maior número de nervos comprometidos.

Outro fato observado é o de pacientes com forma clínica tuberculoide e indeterminada (paucibacilares) terem probabilidade de apenas 13,6% de terem ML Flow positivo, enquanto os de forma clínica dimorfa (multibacilares) e com faixa etária maior que 15 anos essa probabilidade passa a ser de 61,5%. É interessante ressaltar que pacientes que tiveram resultado de teste ML Flow positivo tem mais chance de serem multibacilares, com forma clínica dimorfa e dois ou mais nervos acometidos. Esses achados são, como dito anteriormente, compatíveis com as observações da literatura de que a soropositividade está relacionada à carga bacilar e portanto é mais elevada entre os casos multibacilares que, conseqüentemente, são aqueles com maior número de lesões cutâneas e maior risco de comprometimento de nervos e conseqüentemente de desenvolver algum grau de incapacidade (LOBATO *et al.*, 2011; MOURA *et al.*, 2008; SCHURING *et al.*, 2006; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; KLATSER, 2000b).

A análise multivariada utilizando a árvore de decisão (Algoritmo Cart) mostrou associação do teste ML Flow com a forma clínica e a faixa etária, com bom ajuste, mostrando que a classificação correta aconteceu em 82% dos casos. Esse achado é confirmado pelos encontrados na análise multivariada realizada por Grossi *et al.* (2008).

Concluindo, os contatos soropositivos tem maior risco de desenvolver hanseníase do que os soronegativos, com risco relativo de 1,72, independentemente de serem contatos de doentes multi ou paucibacilares.

A soropositividade entre o grupo de contatos que desenvolveu hanseníase foi maior no sexo masculino, nos maiores de 15 anos, nos casos multibacilares, com maior número de nervos comprometidos, e maior grau de incapacidade física, ressaltando que os casos foram diagnosticados precocemente, pois nenhum caso tinha deformidade ou grau 2 de incapacidade.

Não houve diferença significativa em relação à cicatriz de BCG e ao número de lesões cutâneas, bem como uma correlação efetiva com a classificação endêmica dos municípios.

A média de idade dos doentes e o tempo de adoecimento foi praticamente igual nos grupos de soropositivos e soronegativos, sendo que 50% dos casos adoeceram em até 10 meses de acompanhamento e 90% em até 20 meses.

Esses achados enfatizam a necessidade de exame sistematizado dos contatos e não apenas uma vez, na época do diagnóstico do caso índice. A aplicação do ML Flow, entre os contatos, parece estimular maior observação por parte desses e dos profissionais de saúde, permitindo diagnósticos mais precoces, sem deformidades e incapacidades.

6.3 - LIMITAÇÕES

A pesquisa foi realizada utilizando-se dados secundários de Bancos de Dados já constituídos (Sinan), em que não houve controle de todas as consistências detectadas. Como já foi dito anteriormente houve perda de casos cujos nomes estavam criptografados, correspondendo a 2,25% do banco inicial, bem como ausência de informação, ou baixo número de entradas relativa a determinada variável, como aconteceu com a baciloscopia.

Além disso, é importante registrar a possibilidade de subnotificação dos casos de hanseníase pela rede assistencial, mesmo sendo a hanseníase doença de notificação compulsória.

Outro fator que pode ter contribuído para as perdas, se deve ao não cumprimento da proposta inicial da pesquisa do ML Flow de examinar os contatos soropositivos a cada seis meses, durante quatro anos de acompanhamento, a partir da realização do teste.

Existem poucos trabalhos de acompanhamento de contatos de hanseníase na literatura e isso dificulta a análise e limita a comparação dos resultados obtidos. A comparação com trabalhos incluindo apenas doentes de hanseníase foi feita e deve ser vista com critério, pois nesses grupos desconhece-se o contingente real de contatos intradomiciliares.

7 CONCLUSÕES

Objetivo geral

A incidência da hanseníase foi maior no grupo de contatos soropositivos ($p=0,027$), com risco relativo de 1,72 para desenvolvimento de hanseníase em relação aos soronegativos.

Objetivos específicos

1.1 A incidência da hanseníase entre os contatos foi maior nos municípios hiperendêmicos, seguido pelos municípios de média endemia, alta endemia e pelos de muito alta endemia, sem diferença significativa.

1.2 A incidência da hanseníase foi maior entre o grupo de contatos soropositivos dos municípios hiperendêmicos e dos municípios de média endemia, com diferença significativa.

2.1 A incidência de hanseníase foi maior nos contatos com mais de 15 anos, com diferença significativa.

2.2 A incidência da hanseníase não mostrou diferença significativa entre os sexos, classificação do caso índice e cicatriz de BCG.

2.3 Entre os contatos que adoeceram, a soropositividade foi maior no sexo masculino, naqueles com grau 1 de incapacidade, com mais de 15 anos e com até cinco lesões cutâneas, mas sem diferença significativa

2.4 Entre os contatos que adoeceram, a soropositividade foi maior e, estatisticamente significativa, nos classificados como multibacilares, com forma clinica dimorfa e com dois ou mais nervos acometidos.

2.5 Todos os casos foram diagnosticados precocemente, sem deformidade

2.6 A média de tempo de adoecimento foi semelhante nos soropositivos e soronegativos (11,7 e 11,6 meses, respectivamente)

2.7 Entre os contatos que adoeceram, 50% o fizeram em até 10 meses e 90% em até 20 meses.

8 PROPOSIÇÕES

Os resultados desse estudo permitem propor:

- a) Introduzir o teste ML Flow como uma das ações de vigilância de contatos de hanseníase na rede assistencial;
- b) Acompanhar os contatos dos casos novos de hanseníase por período de 2 anos a partir do diagnóstico do caso índice;
- c) Estimular a realização de exame de contatos dos casos diagnosticados possibilitando mais o diagnóstico precoce, sem deformidade;
- d) Utilizar o ML Flow na rede de atendimento de hanseníase para melhor classificação dos casos de hanseníase e tratamento adequado;
- e) Realizar estudos envolvendo contatos de hanseníase para confirmação dos achados encontrados e suprir as lacunas de conhecimento existentes;
- f) Estimular a realização de novas pesquisas envolvendo a academia e a serviço. Esses são momentos de análise e reflexão dos trabalhos realizados rotineiramente, possibilitando a melhora e o cuidado com a informação gerada pelo serviço.

REFERÊNCIAS

- Almeida EC, *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and nasal secretion of brazilian household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99: 509-12.
- Amezcuca ME, *et al.* Prospective immunological follow-up in household contacts of mexican leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990; 58:651-9.
- Andrade ARC, Azevedo MC, Ferreira RL. Prevalência oculta de hanseníase na DRS de Belo Horizonte – estimativa no período de 1995 a 1999. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002; 70(4):282-A.
- Andrade ARC, Gontijo B. Hanseníase. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria.* Barueri: Manole; 2007.
- Andrade, ARC, *et al.* Seroprevalence of ML Flow test in leprosy contacts from Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41(Supl II):56-59
- Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36:373-82.
- Bagshawe A, *et al.* IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-1 and clinical leprosy: Two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990; 58:25-30.
- Bakker MI *et al.* Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. *Int J Epidemiol.* 2004; 33:1-8.
- Bakker MI, *et al.* Risk factors for developing leprosy – a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr Rev* 2006, 77:48-61.
- Barreto, JG *et al.* Anti-PGL-I sero epidemiology in leprosy cases: household contacts and school children from a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon. *Lepr Rev* (2011) 82, 358 – 370

Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI *et al.* Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions and research needs. *lancet* (2011) 377:1877-1889

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.* 2011; 106(5): 536-540

Brasil MTLRF, *et al.* Sorologia anti-PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. *Rev Bras. Epidemiol.* 2003; 6(3):262-71.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1073/GM de 26 de setembro de 2000. *Diário Oficial da União.* 188-E – página 18, Seção 1 (28 set 2000)

Brasil. Ministério da Saúde, Hanseníase no Brasil - Dados e Indicadores Seleccionados, Brasília – DF, 2009

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125/GM de 7 de outubro de 2010. D.O.U. - 198, pg 55-60- Seção 1, de 15 outubro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde, Relatório de Gestão, Janeiro de 2009 a Dezembro de 2010. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Hanseníase – CGPNCH, Brasília – DF, 2011

Brasil. Ministério da Saúde, Indicadores operacionais e epidemiológicos da hanseníase, 2012, disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/indi_epidemiologicos_operacionais_hans_br2000_2011.pdf

Breiman L *et al.* *Classification and regression trees.* Pacific Grove, Califórnia: Wadsworth and Brooks, 1984.

Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *The Lancet.* 2004; 363:1209-19.

Bührer-Sékula S. *et al.* The use of ML dipstick as a tool to classify leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2000a; 68:456-63.

Bührer-Sékula S, *et al.* The relation between seroprevalence of antibodies to phenolic glycolipid-1 among school children and leprosy endemicity in Brazil. A simple dipstick assay for leprosy: development, evaluation and application. Netherlands: Academisch Proefschrift University of Amsterdam, 2000b. 111p.

Bührer-Sékula S, *et al.* Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(5):1991-5.

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.* 2008; 41(Supl II):81-88,

Calado KLS, *et al.* Positividade sorológica anti-PGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(supl 3):S301-6.

Cardona-Castro, N *et al.* Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 2005.100(7): 703-707

Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Manrique-Hernández R. Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2008; 103(4): 332-336

Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Romero-Montoya, M. Clinical, bacteriological and immunological follow-up of household contacts of leprosy patients from a post-elimination area - Antioquia, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2009, 104(6): 935-936

Cellona RV, *et al.* Cross-Sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients, contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in Cebu, the Philippines. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993; 61:192-8.

Chanteau SP, *et al.* Seroepidemiological study on 724 household contacts of leprosy patients in French Polynesia using disaccharide-octyl-BSA as antigen. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987; 55:626-32.

Chanteau SP, *et al.* Low predictive value of PGL-1 serology for early diagnosis of leprosy in family contacts: Results of a 10-year prospective field study in French Polynesia . *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993; 61:533-41.

Cole, S. T. *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, 2001; 409: 1007-1011.

Cunanan A, Chan GP, Douglas JT . Risk of development of leprosy among Cullion contacts . *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998; 66:578A.

Deps PD, *et al.* Characteristic of known leprosy contact in a high endemic area in Brazil. *Lepr Rev.* 2006; 77:34-40.

Dessuntil EM *et al.* Hanseníase: o controle dos contatos no município de Londrina-PR em um período de dez anos. *Rev Bras Enferm, Brasília* 2008; 61(esp): 689-93.

DiNubile MJ, Keystone JS. Leprosy: forgotten, but not gone (yet), *Inter J of Dermato* 2011, 50, 1024–1026

Douglas JT, *et al.* Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004; 11:897-900.

Douglas JT, *et al.* Serological reactivity and early detection of leprosy among contacts of lepromatous patients in Cebu. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987; 55:718-21.

Düppre NC, *et al.* Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Jul;102(7):631-8.

Durães SM *et al.* Epidemiologic study of 107 cases of families with leprosy in Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2010; 85 (3):339-45.

Ferreira IN *et al.* The use of ML Flow test in school children diagnosed with leprosy in the district of Paracatu, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41 Suppl 2:77-80.

Ferreira MA, Antunes CM. Factors associated with ML Flow test seropositivity in leprosy patients and household contacts under the age of 18. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008; 41(Suppl 2): 60 – 66.

Fine PEM. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev*. 1982; 4:161-88.

Fine PEM, *et al*. Seroepidemiological studies of leprosy in northern Malawi based on an enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1988; 56:243-54.

Fine PEM, *et al*. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in Northern Malawi . *Am J Epidemiol*. 1997; 146:91-102.

Frota CC, *et al*. Seropositivity to anti-phenolic glycolipid-I in leprosy cases, contacts and no known contacts of leprosy in an endemic and a non-endemic area in northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Jul; 104(7):490-5. Epub 2010 May 6.

Garbino JA, Ura S, Belone AFF, Marciano LHSC, Fleury, RN. Clinical and diagnostic aspects of the primarily neural leprosy. *Hansen. int* 29(2): 130-136, 2004

Gordis L. *Epidemiologia*. 4^a ed. Livraria e Editora Revinter Ltda; 2010.

Goulart, IMB, *et al*. Risk and Protective Factors for Leprosy Development determined by Epidemiological Surveillance of Household Contacts. *Clin Vaccine Immunol*. 2008, 15(01):101–105

Grossi MAF. Estudo das possíveis mudanças na classificação da hanseníase com a utilização do teste ML Flow e suas implicações no tratamento e controle da Endemia em Minas Gerais [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina, 2005.

Grossi,MAF *et al*. Risk factors for ML Flow seropositivity in leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008; 41(Suppl 2): 39-44.

Hosmer WD, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. Wiley, 2000.

Introdução do teste ML Flow no Controle da Hanseníase. Manual geral do projeto. Belo Horizonte; 2002.

INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 6, 1953, Madrid. Technical resolutions: classification. *Int. J. Lepr.*, p. 504-516, 1953.

Jain S, *et al.* Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, Índia: clinical presentation and the role of household contacts. *Lep Rev.* 2002; 73:248-53.

Jardim MR, *et al.* Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev.* 2005; 76:232-40.

Jesudasan K, *et al.* Incidence rates of leprosy among household contacts of "primary cases". *Indian J Lepr.* 1984; 56:600-14.

Kerr-Pontes LR, *et al.* Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J Epidemiol.* 2004; 33:262-9.

Klatser PR. Strategies for pro-active case-finding in leprosy control. In: Association Française Raoul Follereau. Workshop Proceedings Leprosy research of the new millennium; Paris. 2000a June 26-28. p. S30-1.

Klatser PR. Use of a *Mycobacterium leprae* dipstick to classify patients with leprosy. In: Association Française Raoul Follereau. Workshop Proceedings Leprosy research of the new millennium; Paris. 2000b June 26-28. p. S67-72.

Lawn SD, Lockwood DNJ. Leprosy after starting antiretroviral treatment. *BMJ.* 2007; 334:217-8.

Leboeuf MAA, Grossi MAF. Prevalência oculta de hanseníase nas áreas de abrangência das Diretorias Regionais de Saúde de Minas Gerais. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002; 70(4):283-A.

Lobato J *et al.* Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev* (2011) 82, 389 – 401

Lockwood DNJ. Commentary: leprosy and poverty. *Inter Jour Epid.* 2004; 33:269-70.

Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ.* 2005; 83:230-5.

Martins ACC, *et al.* Nasal mucosa study of leprosy contacts with positive serology for the phenolic glycolipid 1 antigen. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(5):579-87.

Matos, *et al.* Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991). *Cad S Púb.* 1999; 15:533-42.

Meima A, *et al.* The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ.* 2004 May; 82(5):373-80.

Menzel S, *et al.* Antibodies to a synthetic analog of phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* in healthy household contacts of patients with leprosy. *Int J Lepr and Other Mycobact Dis.* 1987; 55:617-25.

Mira, *et al.* Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature.* 2004; 427:636-40.

Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lep Rev.* 2004; 75:310-6.

Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *JAAD.* 2004; 51: 417-26.

Moura RS, *et al.* Leprosy serology using PGL-1: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop,* 2008; 41(Suppl 2): 11 – 18.

Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview . *Lep Rev.* 2003; 74:196-205.

Penna, GO. Leprosy: the need to employ evidence-based medicine in control policies around the world. *Lepr Rev* (2011) 82, 210–212

Penna MLF, Temporão JG, Grossi MAF *et al.* Leprosy control: knowledge shall not be neglected. *J. Epidemiol Community Health*. 2011; 1-2. doi: 10.1136/jech.2011.133256

Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Padrão PUC Minas de normalização: normas da ABNT para apresentação de trabalhos científicos, teses, dissertações e monografias. Belo Horizonte: Pró-Reitoria de Graduação. Sistema de Bibliotecas. [acesso em 2006 Ago]. Disponível em: <http://www.pucminas.br/biblioteca/>.

Rahete, NP, Zodpey, SP, Kamble, KM. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Raipur, India. *Indian J. of Public Health* vol 51 nº2 april-june, 2007

Ranade MG, Joshi GY. Long-term follow-up of families in an endemic area. *Indian J Lepr*. 1995; 67:411-25.

RAO, *et al.* Impact of MDT on incidence rates of leprosy among household contacts. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1989. 57:647-51.

Rodrigues LC, *et al.* Long lasting BCG protection against leprosy. *Vaccine* 2007 Sep 28;25(39-40):6842-4.

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

Sales AM, *et al.* Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* (2011) 5(3): e1013. doi:10.1371/ journal.pntd.0001013

Salgado, CG *et al.* High Anti-Phenolic Glycolipid-I IgM Titers and Hidden Leprosy Cases, Amazon. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • May 2012; Vol. 18 (5): 889-890

Santos, *et al.* Role of Tumor Necrosis Factor - α and Interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*. 2002; 86:1687-91.

Schuring, RP *et al.* Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. *Lepr Rev* (2006) 77, 343–355

Setia MS, *et al.* The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. [acesso em 2006 Mar]. Disponível em: <http://infection.thelancet.com>.

Shen J, Wang Y, Zhou M, Li W. Analysis on value of household contact survey in case detection of leprosy at a low endemic situation in China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:152-6

Sinha S, *et al.* Utility of serodiagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South India. *Lepr Rev.* 2004; 75:266-73.

Smith CM, Smith WCS. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2000; 41:137-42.

Souza MSL. Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses. 3ª ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2005.

Spencer, JS. & Brennan, PJ. The role of *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. *Lepr Rev* (2011) 82, 344 – 357

Talhari S, Neves RN, Penna GO, Oliveira MLWR. Hanseníase. 4ª ed. Manaus; 2006.

Ulrich, *et al.* IgM antibodies to native phenolic glycolipid 1 in contacts of leprosy patients in Venezuela. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1991; 59:405-15.

Van Beers SM, *et al.* An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994; 62:1-9.

Van Beers SM, De Wit MYL, Klatser PR. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. *FEMS Microbiology Letters.* 1996; 136:221-30.

Van Beers SM, Hatta M, Klatser, PR. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999a; 67:119-28.

Van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-1 among school children as an indicator of leprosy endemicity. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999b; 67:243-9.

Velema JP, Ogbeiwi OI. ILEP organizations should strive for high BCG coverage in communities at risk of leprosy. *Lepr Rev.* 2007 Jun;78(2):88-101.

Vissa,VD, Brenan, PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: a minimal mycobacterial gene set. *Genome Biology* 2001, 2(8):reviews1023.1–1023.8

WHO - World Health Organization. Expert committee on Leprosy, Geneva, 26-May - 3 June 1997, published in 1998

WHO - World Health Organization. Global leprosy situation, 2006. *Weekly epidemiological record.* 2006; 81 (32):309-16.

WHO - World Health Organization. Enhance Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden Due to Leprosy (2011-2015) - Operational Guidelines (Updated), 2009

WHO - World Health Organization. Report of the Eighth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control, Aberdeen, Scotland, 21st April 2006

WHO - World Health Organization. Leprosy-Global Situation. *Weekly epidemiological Records [on line], Weekly Epidemiological Record.* 2011; 86: 389-400. Disponível na Internet: <http://www.who.int/wer>

Zodpey SP. Protective effect of bacillus Calmette Guirin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: A meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol [serial online]* 2007 [cited 2012 May 1];73:86-93. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2007/73/2/86/31891>

ANEXOS

Anexo A

1. PROTOCOLO PARA A UTILIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW

Para a utilização do teste ML Flow foram treinados três profissionais de cada serviço em abril de 2002. Como o estudo teve o seu início retardado por problemas logísticos, foi realizado novo treinamento, em setembro de 2002, para pelo menos dois profissionais dos anteriormente treinados, de cada serviço. Os treinamentos realizados foram teóricos e práticos com objetivo de capacitar os profissionais para o cumprimento do protocolo, coleta de sangue por punctura digital, execução do teste e interpretação dos resultados.

1.1 Coleta de sangue

- 1) Preparar, na bandeja, o material para a coleta de sangue: compressa de álcool, lanceta, tubo capilar e curativo aderente.
- 2) Abrir a embalagem da compressa de álcool.
- 3) Utilizar a compressa de álcool para desinfetar a ponta do dedo indicador esquerdo (da mão direita, se o indivíduo for canhoto).
- 4) Fazer uma punctura no dedo com a lanceta e colocar imediatamente a lanceta dentro da embalagem para descartáveis.
- 5) Tocar com a ponta do tubo capilar o sangue do dedo e coletar 5 microlitros de sangue com este tubo (corresponderá a 0,5 cm). Utilizar este sangue imediatamente para fazer o teste de fluxo lateral.

- 6) Limpar o dedo espetado com a compressa de álcool, colocar o curativo aderente no dedo e pedir à pessoa para comprimi-lo por um minuto a fim de parar o sangramento.

1.2 Execução do teste

- 1) Remover o dispositivo de teste do invólucro protetor e colocá-lo na posição horizontal sobre uma bancada com o receptáculo redondo para a amostra e o visor quadrado do dispositivo de teste para cima.

Observação: O visor quadrado localizado no centro do dispositivo de teste contém duas faixas: uma faixa do antígeno (T), situada mais próxima do receptáculo para a amostra, e uma faixa de controle (C).

- 2) Abrir o frasco com a solução tampão.
- 3) Colocar 5 µl de sangue no receptáculo redondo destinado à amostra e adicionar logo após 130 µl da solução tampão no mesmo receptáculo. Dê início ao *cronômetro*.
- 4) Fechar o frasco com solução tampão e armazenar à temperatura ambiente para uso posterior.
- 5) Ler o resultado após cinco minutos.

Observação: A leitura de resultados feita após mais de 20 minutos depois da adição de sangue e fluido de amostra **não** é válida.

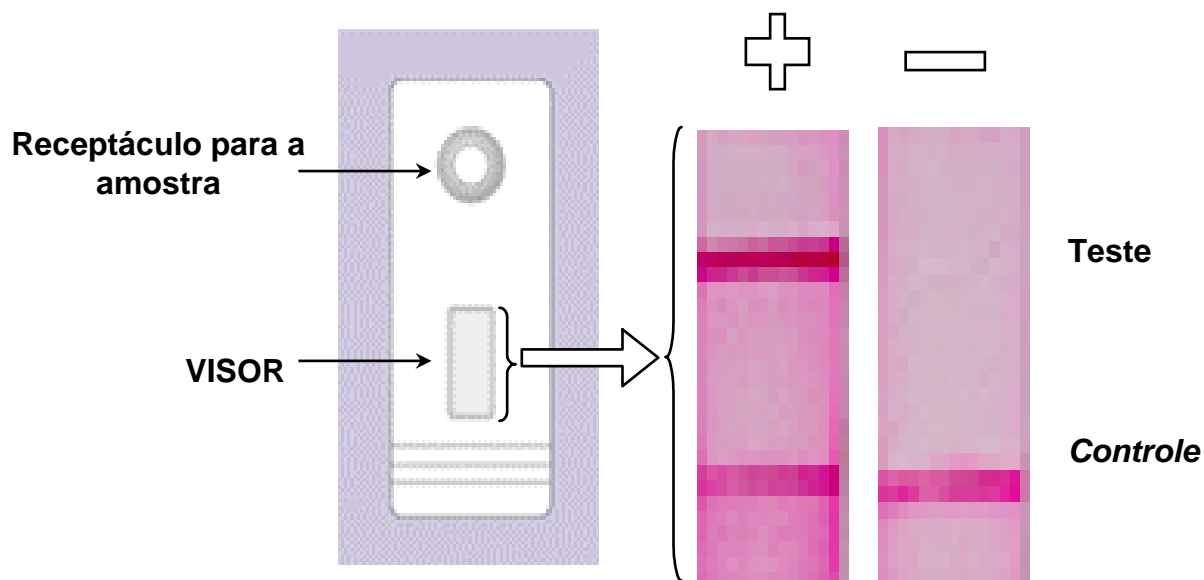
- 6) Para abrir o teste, dobre o cartucho para trás.
- 7) Com um lenço de papel secar o excesso de solução tampão corrente pressionando no topo do filtro de papel, onde a gota de sangue foi depositada.
- 8) Escrever imediatamente as iniciais e a data de nascimento do paciente além do código paciente/contato na parte posterior do teste.
- 9) Deixar o teste secar.
- 10) Colocar o teste e o cartão do paciente/contato dentro do plástico fornecido.

1.3 Interpretação dos resultados do teste

A linha de controle deverá corar em todos os casos. O aparecimento da linha de controle corada garante a integridade do reagente de detecção; porém não nos dá um controle sobre a qualidade da amostra. Se a faixa de controle não se corar, o teste é inválido. A pigmentação da faixa de antígeno revela a presença na amostra de anticorpos IgM específicos para o *Mycobacterium leprae*.

Embora o resultado do teste possa ser quantificado, para fins desse trabalho, foi utilizado o resultado negativo ou positivo. O resultado negativo é indicado pela ausência de uma linha na faixa de teste e a presença de uma linha na faixa de controle. O resultado positivo é apontado pela presença de uma linha visível na faixa de teste e por uma linha na faixa de controle. Se surgir uma linha tênue na faixa do teste, que deixe margem à dúvida, o resultado deve ser considerado negativo.

FIGURA 1 – Representação do teste ML Flow



Anexo C Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Informações para pacientes e contatos de pacientes

A hanseníase é uma doença que afeta a pele e os nervos. No início os sintomas são dificilmente notados. Durante o desenvolvimento da doença as lesões de pele são mais aparentes e nervos podem ser irreversivelmente danificados resultando em graves seqüelas. Quanto maior a demora para que a doença seja diagnosticada e o tratamento iniciado maior será o dano. Atualmente a hanseníase tem cura e muitos são os esforços para que ela deixe de ser um problema de saúde pública no Brasil.

Como parte do esforço para eliminar a hanseníase, estamos introduzindo um teste simples na unidade de saúde. Este teste indica a presença de anticorpos contra a bactéria que causa a hanseníase no sangue da pessoa testada. A presença destes anticorpos indica se ela está ou foi infectada. Se a pessoa não apresenta sinais clínicos da hanseníase o resultado do teste não significa que ele/ela está doente. Resultado positivo apenas indica que a pessoa corre um risco maior de desenvolver a hanseníase. Existem dois tipos de tratamento: um curto e outro longo. Se a pessoa apresenta sintomas da hanseníase e o resultado do teste é positivo ele/ela deve receber o tratamento longo porque o número de bactéria presente no seu organismo é elevado.

Pacientes hansenianos ou contato de pacientes hansenianos podem ser testados se eles permitem que coleta de sangue seja realizada. Esta coleta é muito simples: apenas uma gota de sangue é obtida através de uma picada na ponta do dedo. Todo material utilizado é estéril e descartável. No caso do paciente hanseniano/contato de paciente hanseniano não desejar ser testado isto não resultará em qualquer perda na qualidade do atendimento recebido. Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo.

Declaração do responsável

Declaro ter explicado para o Sr/Sra. _____
as razões da implementação do teste como descrito acima.

Local/Data _____
Assinatura do profissional de saúde responsável

Termo de Consentimento

Declaro ter entendido as explicações dadas pelo _____
_____ (nome do profissional de saúde responsável). Eu concordo livremente em participar desta pesquisa e que meu sangue seja testado para a presença de anticorpos contra a bactéria que causa hanseníase. Estou ciente que a qualquer momento posso desistir de realizar o teste sem prejuízo do atendimento médico. Em caso de dúvida poderei procurar o profissional de saúde, _____ ou o Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte.

Local/Data _____
Assinatura do paciente/contato (menores: pais ou responsáveis)

Anexo D



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

Projeto: CAAE – 0720.0.203.000-11

Interessado(a): **Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes**
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de abril de 2012, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Incidência de hanseníase nos contatos submetidos ao teste sorológico ML-Flow em municípios de Minas Gerais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria Teresa Marques Amaral', is written over a horizontal line.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo E



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Carlos Maurício de Figueiredo Antunes, Gerson Oliveira Penna, Sandra Maria Barbosa Durães, Elza Machado de Melo e Francisco Carlos Félix Lana, aprovou a defesa de tese intitulada: **“Incidência de Hanseníase nos contatos submetidos a teste sorológico ML-Flow em municípios de Minas Gerais”** apresentada pela doutoranda **Ana Regina Coelho de Andrade** para obtenção do título de Doutora em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 03 de agosto de 2012.

Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes
Orientador

Prof. Gerson Oliveira Penna

Profa. Sandra Maria Barbosa Durães

Profa. Elza Machado de Melo

Prof. Francisco Carlos Félix Lana

Anexo F



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de ANA REGINA COELHO DE ANDRADE, nº de registro 2008652712. Às nove horas do dia três de agosto de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: "Incidência de Hanseníase nos contatos submetidos a teste sorológico *ML-Flow* em municípios de Minas Gerais", requisito final para a obtenção do grau de doutora em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes, após dar a conhecer aos presentes o 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 resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes - orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Gerson Oliveira Penna	Instituição: UNB	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Sandra Maria Barbosa Durães	Instituição: UFF	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Elza Machado de Melo	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Francisco Carlos Félix Lana	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 03 de agosto de 2012.

Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes/ Orientador Carlos M. Antunes

Prof. Gerson Oliveira Penna Gerson Penna

Profa. Sandra Maria Barbosa Durães Sandra Maria Barbosa Durães

Profa. Elza Machado de Melo Elza Machado de Melo

Prof. Francisco Carlos Félix Lana Francisco Carlos Félix Lana

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior/Coordenador Vandack Alencar Nobre Júnior

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG