

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

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

Edilamar Silva de Alecrim

**AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À SOROPOSITIVIDADE DO TESTE
ML FLOW E À REATIVIDADE AO TESTE DE MITSUDA EM CONTATOS DE
CASOS-ÍNDICE DE HANSENÍASE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM MINAS
GERAIS, BRASIL.**

Belo Horizonte

2017

Edilamar Silva de Alecrim

**AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À SOROPOSITIVIDADE DO TESTE
ML FLOW E À REATIVIDADE AO TESTE DE MITSUDA EM CONTATOS DE
CASOS-ÍNDICE DE HANSENÍASE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM MINAS
GERAIS, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em ciências da saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Coorientadores: Prof^a Dr^a Sandra Lyon

Dr^a Ana Thereza Chaves

Belo Horizonte

2017

Alecrim, Edilamar Silva de.
A366a Avaliação de fatores associados à soropositividade do Teste ML Flow e à reatividade ao Teste de Mitsuda em contatos de casos-índice de hanseníase em um Centro de Referência em Minas Gerais, Brasil [manuscrito]. / Edilamar Silva de Alecrim. - - Belo Horizonte: 2017.
151f.: il.
Orientador (a): Manoel Otávio da Costa Rocha.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hanseníase. 2. Testes Sorológicos. 3. Testes Cutâneos. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WC 335

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

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof^a. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Selmo Geber

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof^a. Valeria Maria Augusto

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infecologia e Medicina Tropical**

Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infecologia e Medicina Tropical**

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infecologia
e Medicina Tropical**

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Pollyana Anício Magalhães Gontijo – Representante Discente

Aos pacientes acometidos pela hanseníase e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

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

Agradeço a Deus, autor da vida, que me concedeu saúde, força para vencer os desafios e me sustentou em todos os momentos.

Ao Professor Doutor Manoel Otávio da Costa Rocha, que me acolheu na Pós-Graduação como sua orientanda, e que me ensinou, dentre tantas coisas, a importância de se buscar a inovação em pesquisa e de se tentar desbravar novos caminhos, mesmo em estradas já trilhadas.

À Professora Dra Sandra Lyon, que incansavelmente trabalha pelos pacientes e por seus alunos, e que tem me inspirado a aprimorar conhecimentos em prol dos pacientes. Agradeço por me incentivar, por acreditar em mim e por ser um exemplo a ser seguido.

À Dra Ana Thereza Chaves, por me orientar com tanto zelo, atenção e dedicação e por tantas contribuições pertinentes no decorrer do mestrado.

Ao grupo de pesquisa em hanseníase: Ana Laura Grossi de Oliveira, Maria Júlia Lara Lamak Vieira Cunha, Atvaldo Fernandes Ribeiro Júnior, Fábio Ricardo de Oliveira, Karina de Souza Paula, Luciana Cardoso, pelo companheirismo, amizade e troca de experiências.

Aos professores e funcionários deste programa de Pós-Graduação por me auxiliarem no aprendizado e formação acadêmica.

À Professora Doutora Mery Natali Silva Abreu, pelo apoio nas análises estatísticas.

À Fundação Hospitalar de Minas Gerais (Fhemig) que possui um campo tão rico para construção do conhecimento, por permitir a execução deste trabalho.

À gerente do Ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, Luciana Paione de Carvalho, a quem tenho grande respeito e admiração. Agradeço pelo incentivo e colaboração.

À equipe de enfermagem do Ambulatório: Eunice Maria dos Anjos, Izabel Cristina Sad das Chagas, Débora de Freitas Santiago, Luciana Ramos de Moura, Mariara Souza dos Santos, Renata Vieira de Souza, Andréia Pereira Soares da Costa, Adriana Cristina de Melo, Simone Marques da Silva, Viviane Gomes Ferreira,

Cláudia Santos Gonçalves de Carvalho, por todo apoio, por entenderem minhas ausências e torcerem por mim.

Aos dermatologistas da Residência Médica de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes, Dra. Rozana Castorina da Silva, Dra. Ana Cláudia Lyon de Moura, Dra. Sílvia Helena Lyon de Moura, Dra. Jane Ventury Leal, Dra. Fabianny Sanglard da Silva, Dra. Juliana Cunha Sarubi Noviello, Dr. Anderson Gomes Pereira Magnago, Bárbara Proença Nardi Assis, minha gratidão.

Aos médicos, funcionários e residentes do Hospital Eduardo de Menezes e do Núcleo de Ensino e Pesquisa, que me apoiaram em tantos momentos: Dra. Emanuele Menezes, Dr. Luiz Alberto Bonjardim Porto, Dra. Cíntia Queiroz, Aliene Cristina Gomes, Soraya Diniz, Erika Orlandi do Amor Divino, Patrícia Mendes de Carvalho, Dr. Alexandre Moura, Dr. Dario Brock Ramalho, Dr. Guilherme Milanez, Roberta dos Santos Rabêlo, Maria das Graças Costa Vasconcelos, Ivani Maria Alves de Lima, Dr^a Thaysa Drummond, Dr^a Livia Drummond Akl, Dirce Inês da Silva, Rosilene Campos Rosa, Dr^a Lorenza Nogueira Santos, Dr^a Esther Grassi Pinto Ferreira, Creuza Benta Andrade, Mirtes Natalina Apolinário, Flávia Regina Sales Vieira, Daniel Fajardo Mendes, Valdenice Chaves Teixeira, Leonardo de Assis Freitas Veloso.

À Evany Dulcinéia, pelo tempo que trabalhamos juntas no ambulatório, por me instigar a ter um olhar voltado para a pesquisa em serviço.

À Maria da Conceição Fonseca Mundim, Cláudia Márcia de Paula, Maria Helena Azevedo, Gilberto Fernandes Bueno, Múcia Mendonça Lima, por me ajudarem na busca ativa e na sistematização do atendimento a contatos de hanseníase.

Agradeço à Raquel Lopes Davi, do Gerepi Barreiro, pela significativa contribuição.

À coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária, Dra. Maria Aparecida de Faria Grossi e a Maria do Carmo Rodrigues de Miranda, pelo apoio e pela pronta disposição em me receber.

Ao Dr. Luiz Alberto Bonjardim Porto por contribuir com o dermatoscópio digital e por disponibilizar o *software* dermatologia web. Sua contribuição foi essencial para a concretização deste trabalho.

À Dra. Vânia Nieto Brito de Souza, do Instituto Lauro de Souza Lima pela disponibilização do antígeno de Mitsuda.

À Daniele Aparecida Santos Cipriano e João Medrado, pelo auxílio com análise de imagens e *softwares*.

Aos membros da Banca, Dra. Maria Aparecida de Faria Grossi, Dra. Ana Regina Coelho de Andrade e Dra. Maria Aparecida Alves Ferreira, agradeço imensamente por aceitarem o convite para contribuição nesse trabalho.

Aos órgãos de financiamento, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) – CBB - APQ-02332-13 e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – nº: 485891/2013-1 pelo financiamento do projeto.

Ao meu esposo, Rodrigues Eustáquio Cipriano Júnior, pelo amor, paciência, companheirismo e por sempre me incentivar a estudar.

Aos meus pais, Manoel Alves de Alecrim e Josefa Silva Santos de Alecrim, meus irmãos Marclínio Silva de Alecrim e Edilane Silva de Alecrim por todo apoio, pelas orações, conselhos, por me escutarem e serem uma sólida base para minha vida.

Aos meus amigos, pela participação, orações e pela torcida.

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

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

(TÉREZA, M., 1998)

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infectocontagiosa que acomete a pele e nervos periféricos e tem grande potencial incapacitante. O Brasil é o segundo país com maior número de casos novos no mundo. A vigilância de contatos é um dos pilares para o controle da doença. A avaliação de fatores sociodemográficos, epidemiológicos e imunológicos pode contribuir para a vigilância de contatos de hanseníase e identificação de condições merecedoras de maior atenção no manejo dos contatos. **Objetivo:** Avaliar o perfil sociodemográfico, epidemiológico e sua relação com os testes ML Flow e Mitsuda de contatos domiciliares de casos novos de hanseníase atendidos no Serviço de Dermatologia Sanitária do Hospital Eduardo de Menezes/Fhemig. **Métodos:** Estudo transversal, constituído por 131 contatos de hanseníase. As variáveis dependentes foram o teste ML Flow e o teste de Mitsuda. Foi feita a leitura do teste de Mitsuda após 21-28 dias com régua milimetrada, e registro com dermatoscopia digital. O cálculo da área foi realizado de acordo com a apresentação da reação: círculo ou elipse (mm²). Utilizou-se o *software image tool 3.0* para cálculo da área das imagens obtidas por dermatoscopia. O teste ML Flow foi realizado de acordo com o protocolo descrito por Bühner-Sékula. **Resultados:** Observou-se ótima correlação entre a área total do Teste de Mitsuda e a leitura padronizada, segundo coeficiente de correlação de Spearman (0,936); a positividade para o ML Flow foi de 13,0% e a positividade do teste de Mitsuda (≥ 5 mm) foi de 66%. A chance de se obter resultado de ML Flow positivo em contatos com Mitsuda positivo é 72% menor que entre os contatos com Mitsuda negativo (IC 95%=0,09-0,86). A cada dose adicional de BCG observou-se aumento de 4,23 vezes na chance de apresentar um resultado positivo no teste Mitsuda (IC95%=1,92-9,30) e aumento 14,35 mm² na área do teste Mitsuda, podendo variar entre 9,63 e 19,07 mm² (IC 95%= 9,63-19,07). Foram associados à negatividade do teste de Mitsuda, renda, rede de água, esgoto, zona de residência e escolaridade, pessoas- domicílio e número de cômodos ($p>0,05$). O predomínio de Mitsuda positivo foi maior entre os contatos que residiam em municípios com IDH alto. A mediana do IDH foi maior entre aqueles com Mitsuda positivo e maiores áreas do Mitsuda ($p<0,001$). Observou-se correlação significativa e inversa entre o número de pessoas no domicílio e o resultado da área do teste de Mitsuda ($p=0,012$) e com o número de doentes no convívio, além do caso-índice ($p= 0,001$). **Conclusões:** Há correlação significativa, entre a leitura padronizada e a área total do teste de Mitsuda; uma menor expressão da imunidade celular, identificada pela leitura do teste de Mitsuda, pode contribuir para a positividade de ML Flow; a quantidade de cicatrizes de BCG influencia na resposta ao teste de Mitsuda em contatos de hanseníase; existe relação entre fatores determinantes de vulnerabilidade social com menor imunidade celular expressa pela reação de Mitsuda. Esses resultados são evidências de que a vigilância de contatos de hanseníase envolve uma estrutura complexa.

Palavras-chave: hanseníase; contatos domiciliares de hanseníase, anti PGL-1; teste de Mitsuda.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is an infectious disease that affects the skin and peripheral nerves and has great disabling potential. Brazil is the second country with the highest number of new cases in the world. The supervision of contacts is one of the pillars for the disease control. The evaluation of sociodemographic, epidemiological, and immunological factors may contribute to the supervision of leprosy contacts. Describing these factors in this population may add useful information to identify conditions that deserve greater attention upon the management of leprosy contacts.

Objective: To evaluate the sociodemographic, epidemiological profile and its relationship with the ML Flow and Mitsuda tests of the domiciliary contacts of new leprosy cases attended at the Health Dermatology Service of the Eduardo de Menezes/Fhemig Hospital.

Methods: A cross-sectional study, consisting of 131 leprosy contacts. The dependent variables were the ML Flow test and the Mitsuda test. The Mitsuda test was read after 21-28 days with a millimeter ruler and register digital dermoscopy. The area calculation was performed according to the presentation of the reaction: circle or ellipse (mm²). The software image tool 3.0 was used to calculate the area of the images obtained by dermoscopy. The ML Flow test was performed according to the protocol described by Bühner-Sékula.

Results: There was an excellent correlation between the total area of the Mitsuda test and the standardized reading, according to Spearman's correlation coefficient (0.936); the positivity for ML Flow was 13.0% and the positivity of the Mitsuda test (≥ 5 mm) was 66%. The chance of obtaining a positive ML Flow result in contacts with positive Mitsuda is 72% lower than that of Mitsuda negative contacts (95% CI = 0.09-0.86). At each additional dose of BCG, it was observed a 4.23-fold increase in the chance of a positive Mitsuda test (95% CI = 1.92-9.30) and a 14.35 mm² increase in the Mitsuda test area, varying between 9.63 and 19.07 mm² (95% CI = 9.63-19.07). Income, water network, sewage, area of residence and schooling, people-domicile and number of rooms (p value > 0.05) were associated with Mitsuda test negativity. The predominance of positive Mitsuda was higher among the contacts that resided in cities with high HDI. The median HDI was higher among those with Mitsuda positive and larger areas of Mitsuda (p value < 0.001). There was a significant and inverse correlation between the number of people in the household and the results of the Mitsuda test area (p value = 0.012) and the number of patients in the community, in addition to the index case (p value = 0.001).

Conclusions: There is a significant correlation between the standardized reading and the total Mitsuda test area; lower expression of cellular immunity, identified by reading the Mitsuda test may contribute to ML Flow positivity; the amount of BCG scars influences the response to the Mitsuda test in leprosy contacts; there is a relationship between determinants of social vulnerability with lower cellular immunity expressed by the Mitsuda reaction. These results are evidence that surveillance of leprosy contacts involves a complex structure.

Key words: leprosy, household contacts leprosy, anti PGL- 1; Mitsuda test.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 -	Estrutura esquemática do <i>M. leprae</i>	26
Figura 02 -	Espectro clínico da hanseníase	28
Figura 03 -	Imunologia da hanseníase	30
Figura 04 -	Distribuição geográfica mundial de novos casos em 2015, por país.....	33
Figura 05 -	Taxas de detecção de hanseníase, geral e em menores de 15 anos, Brasil, 1994 a 2015	34
Figura 06 -	Diagrama do teste ML Flow.....	47
Figura 07 -	Fluxograma da coleta de dados	58
Figura 08 -	Dermatoscópico digital	60
Figura 09 -	Software dermatologia web.....	60
Figura 10 -	Teste de Mitsuda por dermatoscopia	61
Figura 11 -	Município de residência dos 131 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015-2016.....	73
Figura 12 -	Associação entre ML Flow e a área total do teste de Mitsuda.....	89
Figura 13 -	Associação entre área total do Teste de Mitsuda (mm ²) e número de cicatrizes de vacinação com BCG.....	90

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Situação epidemiológica da hanseníase, Minas Gerais 2009 a 2015.....	36
Quadro 2 - Dados epidemiológicos sobre casos de hanseníase atendidos, HEM, 2011- 2015.....	37
Quadro 3 - Variáveis dependentes: teste ML Flow e teste de Mitsuda.....	62
Quadro 4 - Fatores sociodemográficos e condições de moradia.....	63
Quadro 5 - Variáveis relacionadas ao caso-índice.....	64
Quadro 6 - Variáveis relacionadas à proximidade com o caso-índice.....	65
Quadro 7 - Variáveis ambientais.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas, em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016	69
Tabela 02 -	Distribuição de frequências das características dos 131 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	71
Tabela 03 -	Distribuição de frequências das variáveis socioeconômicas dos municípios de residência dos 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM 2015 – 2016.....	72
Tabela 04 -	Distribuição de frequências dos resultados dos testes ML Flow e Mitsuda em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 -2016	74
Tabela 05 -	Fatores sociodemográficos associados à positividade do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016	75
Tabela 06 -	Associação das características do caso-índice, condições de convívio, quantidade de cicatrizes de BCG e resultado do teste de Mitsuda com a soropositividade do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	76
Tabela 07 -	Associação entre quantidade de cicatrizes de BCG e resultado do teste de Mitsuda com a soropositividade do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	77
Tabela 08 -	Fatores socioeconômicos dos municípios associados aos resultados do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	77
Tabela 09 -	Fatores associados aos resultados do teste ML Flow semiquantitativo em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório do HEM, 2015 - 2016.....	79
Tabela 10 -	Fatores sociodemográficos associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	82

Tabela 11 -	Fatores associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado em 100 contatos de casos novos de hanseníase, HEM, 2015 - 2016.....	83
Tabela 12 -	Fatores socioeconômicos dos municípios associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015-2016.....	84
Tabela 13 -	Análise multivariada por meio do modelo de regressão logística binária avaliando os fatores associados aos resultados do teste Mitsuda, em contatos de hanseníase, HEM, 2015-2016.....	85
Tabela 14 -	Fatores sociodemográficos associados aos resultados da área do teste de Mitsuda em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	86
Tabela 15 -	Correlação entre fatores sociodemográficos numéricos e os resultados da área do teste de Mitsuda em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	87
Tabela 16 -	Fatores categóricos associados aos resultados da área do teste de Mitsuda em 100 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	88
Tabela 17 -	Correlação entre variáveis numéricas e os resultados da área do teste de Mitsuda, em 100 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	89
Tabela 18 -	Análise multivariada por meio do modelo de regressão linear avaliando os fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda, em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	91
Tabela 19 -	Avaliação da concordância interobservador para os resultados do ML Flow semiquantitativo e entre os resultados da área do teste Mitsuda por dermatoscopia e por cálculo, em contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	92
Tabela 20 -	Correlação e concordância entre as medidas da área do teste de Mitsuda e leitura padronizada em contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>Apud</i>	Expressão em latim para “citado por”, “conforme”, “segundo”
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacillus Calmette-Guérin (Bacilo de Calmette-Guérin)
CFZ	Clofazimina
CI	Caso-índice
Coep	Comitê de Ética em Pesquisa
DD	Dimorfa-dimorfa
DDS	Dapsona (diamino-difenil-sulfona)
DT	Dimorfa-tuberculoide
DV	Dimorfa-virchowiana
Elisa	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (teste de imunoabsorção enzimático)
<i>Et al.</i>	<i>et alia</i> , expressão em latim para “e outros/as”
Fhemig	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
Gerepi- B	Gerência Distrital de Regulação, Informação e Epidemiologia-Barreiro
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
IB	Índice baciloscópico
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento humano Municipal
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M

IL1	Interleucina 1
IL10	Interleucina 10
IL2	Interleucina 2
IL4	Interleucina 4
IL5	Interleucina 5
IMC	Índice de Massa Corporal
INF- γ	Interferon gama
LAM	<i>Lipoarabinomannan</i> (lipoarabinomanano)
LM	<i>Lipomannan</i> (lipomanano)
<i>M leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilar/ multibacilares
MH	Mal de Hansen
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (Complexo maior de histocompatibilidade)
ML	Mililitro
ML Flow	<i>Mycobacterium leprae Flow</i> (teste ML Flow, teste do Fluxo Lateral)
MPLA	Teste de aglutinação de partículas
MS	Ministério da Saúde
OMS/ WHO	Organização Mundial da Saúde/ World Health Organization
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão das chances)
π	Pi
PB	Paucibacilar /paucibacilares
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte
PGL-1	<i>Phenolic glycolipid 1</i> (Glicolipídio fenólico-1)
PDIM	<i>Phthiocerol dimycocerosate</i> (Ftiocerol dimicocerosato)

PIM	<i>Phosphatidylinositol Mannosides</i> (Fosfatidilinositol Manosídios)
PL	<i>Phospholipids</i> (Fosfolídeos)
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PQT	Poliqimioterapia
RFM	Rifampicina
SES MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCD4	Grupamento de diferenciação 4
TCD8	Grupamento de diferenciação 8
TCLE	Termo de Consentimento Livre e esclarecido
TGFβ	<i>Transforming growth factor beta</i> (Fator de transformação do crescimento beta)
TH1	T <i>helper</i> 1 (T auxiliar 1)
TH2	T (T auxiliary 2)
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
TT	Tuberculoide-tuberculoide
TMM	<i>Trehalose Monomycolate</i> (Trealose Monomicolato)
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VV	Virchowiana-virchowiana
μm	Mícron/micra

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	19
2 INTRODUÇÃO	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	24
3.1 Hanseníase	24
3.1.1 Agente etiológico e formas de transmissão.....	24
3.1.2 Classificação	27
3.1.3 Imunologia da hanseníase	28
3.1.4 Diagnóstico e tratamento.....	30
3.1.5 Epidemiologia.....	32
3.2 Contatos de pacientes com hanseníase	37
3.2.1 Vacinação com BCG em contatos de hanseníase	38
3.3 Teste de Mitsuda	40
3.3.1 Histórico e classificação	42
3.3.2 Classificação histológica	42
3.3.3 Classificação macroscópica	43
3.3.4 Correspondência macroscópica e histológica	44
3.3.5 Teste de Mitsuda em crianças.....	44
3.3.6 Teste de Mitsuda em contatos de hanseníase	45
3.4 Teste sorológico ML Flow	46
3.4.1 ML Flow em contatos de hanseníase.....	49
3.5 Condições sociodemográficas e contatos de hanseníase	51
4 HIPÓTESES E OBJETIVOS	54
4.1 Hipóteses	54
4.2 Objetivo geral	54
4.3 Objetivos específicos.....	54
5 MÉTODOS	56
5.1 Delineamento e estratégias do estudo.....	56
5.2 Cálculo amostral	56
5.3 Aspectos éticos.....	56
5.4 Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão.....	57
5.5 Critérios de elegibilidade: critérios de exclusão	57
5.6 Instrumentos e coleta de dados.....	57
5.6.1 Realização do teste ML Flow	58
5.6.2 Realização do teste de Mitsuda	59
5.6.3 Leitura e cálculo de área do teste de Mitsuda	59
5.6.4 Variáveis do estudo	62
5.7 Tratamento e análise dos dados.....	65
5.7.1 Fatores associados aos resultados do ML Flow e ao Mitsuda categorizado....	65
5.7.1.1 Análise univariada	65
5.7.1.2 Análise multivariada	66
5.7.2 Fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda.....	66
5.7.2.1 Análise univariada.....	66
5.7.2.2 Análise multivariada	66
6.1 Análises descritivas	68
6.2 Fatores associados aos resultados do teste ML Flow	74
6.2.1 Análise univariada	74

6.2.2. Análise multivariada	80
6.3. Fatores associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado	81
6.3.1. Análise univariada	81
6.3.2. Análise multivariada	84
6.4. Fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda	85
6.4.1. Análise univariada	85
6.4.2. Análise multivariada	90
6.5 Análises de concordância	91
7 DISCUSSÃO	93
7.1 Leitura do teste de Mitsuda por dermatoscopia digital	93
7.2 Relação entre BCG, teste de Mitsuda e teste ML Flow	93
7.3 Fatores associados ao teste de Mitsuda	95
7.3.1 Mitsuda e fatores sociodemográficos	95
7.4 Fatores associados ao teste ML Flow	98
7.4.1 ML Flow e idade	98
7.4.2 ML Flow e fatores sociodemográficos	99
7.4.3 ML Flow, convívio e grau de parentesco	99
7.4.4 ML Flow e relação com o caso-índice	100
7.5 Limitações	101
8 CONCLUSÕES	103
9 PROPOSIÇÕES	104
REFERÊNCIAS	105
APÊNDICES	120
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	120
APÊNDICE B - Estratégias de busca ativa de contatos de hanseníase	123
APÊNDICE C - Questionário	125
APÊNDICE D - Protocolo de atendimento a contatos de hanseníase	127
APÊNDICE E - Condutas após avaliação dermatoneurológica do contato.	129
APÊNDICE F - Utilização do <i>software Image tool 3.0</i> para cálculo de área	130
APÊNDICE G - Análises estatísticas	132
ANEXOS	143
ANEXO 1 - Aprovação Comitê de Ética UFMG	143
ANEXO 2 - Aprovação Comitê de Ética HEM	144
ANEXO 3 - Folha de aprovação	149

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O projeto intitulado “Avaliação de fatores associados à soropositividade do teste ML Flow e à reatividade ao teste de Mitsuda em contatos de casos-índice de hanseníase em um Centro de Referência em Minas Gerais, Brasil” foi desenvolvido na linha de pesquisa Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias, e está inserido no grupo de pesquisa Hanseníase, que desenvolve diferentes trabalhos paralelos a este.

A amostra incluída no estudo foi constituída por contatos de casos novos de hanseníase em acompanhamento no Hospital Eduardo de Menezes (HEM). Durante o desenvolvimento do estudo, a mestrandia Edilamar Silva de Alecrim participou de todas as etapas, incluindo o recrutamento, seleção, avaliação dermatoneurológica, entrevista para preenchimento de questionário semiestruturado, coleta de sangue periférico, realização do teste de ML Flow e do teste de Mitsuda nos contatos de hanseníase.

A presente dissertação teve como objetivo apresentar os resultados obtidos durante o mestrado, no qual foram avaliados aspectos sociodemográficos, epidemiológicos e imunológicos de contatos de hanseníase. A dissertação foi estruturada em nove partes: i) introdução; ii) revisão da literatura; iii) objetivos; iv) métodos; v) resultados, vi) discussão; vii) conclusões; viii) proposições; ix) apêndices e anexos, contendo o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (Coep) da UFMG.

2 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), também chamado Bacilo de Hansen, que acomete a pele e nervos periféricos, com grande potencial incapacitante. A resposta imunológica do hospedeiro à infecção irá determinar as características das manifestações clínicas, dependendo do tipo de ativação linfocitária que leva a um espectro imunológico, clínico e histológico característico (MARGARIDO; RIVITTI, 2005). O período de incubação pode durar entre 2 e 7 anos, aproximadamente (BRASIL,2002).

A hanseníase tem como principal via de transmissão a via aérea superior. O domicílio do paciente é considerado um *“importante espaço de transmissão da doença, embora ainda existam lacunas de conhecimento quanto aos prováveis fatores de risco implicados, especialmente aqueles relacionados ao ambiente social”* (BRASIL, 2009 p.420).

Minas Gerais registrou 1.141 casos novos de hanseníase em 2015, com predomínio de casos multibacilares (MB). Dentre os casos novos, 12,4% apresentavam grau 2 de incapacidade. O coeficiente de detecção foi de 5,47 por 100 mil habitantes e, entre os indivíduos menores de 15 anos, de 1,01 por 100 mil habitantes (BRASIL, 2016a).

O achado de pacientes serem diagnosticados já com grau de incapacidade instalado indica que casos novos estão sendo atendidos tardiamente. A proporção de casos novos com grau 2 de incapacidade é um indicador que permite avaliar a efetividade das atividades de detecção precoce da hanseníase (BRASIL, 2016b).

Além disso, o adoecimento entre crianças indica manutenção da endemia, presença de pacientes não detectados e transmissão na comunidade. Quanto mais precoce e efetiva for a abordagem aos contatos de hanseníase, menor será a carga e o impacto que esta doença pode produzir (OMS, 2010;2016; MINAS GERAIS, 2013). A infecção subclínica é muito mais comum que a manifestação clínica da doença (CELLONA, 1993; VAN BEERS, 1994).

O propósito da Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020, da Organização Mundial de Saúde (OMS), é a detecção precoce da hanseníase e o tratamento imediato para evitar a incapacidade e reduzir a transmissão da infecção na comunidade (OMS, 2016).

Para o controle da hanseníase, algumas ações estratégicas devem ser implementadas, tais como, educação em saúde, investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos, tratamento até a cura, prevenção e tratamento de incapacidades, vigilância epidemiológica, exame de contatos, orientações e aplicação de BCG (BRASIL, 2016b).

O controle dos contatos é uma das formas de identificar casos novos e de fornecer informações adequadas sobre a doença, contribuindo, assim, para diminuição do número de deformidades e incapacidades (MINAS GERAIS, 2013).

De acordo com o Ministério da Saúde, contato domiciliar é definido como toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase. O contato social é definido como qualquer pessoa que conviva ou tenha convivido em relações familiares ou não, de forma próxima íntima e prolongada. Dentre os contatos sociais, devem ser investigados principalmente aqueles que tiveram contato muito próximo e prolongado com o paciente não tratado, dando-se maior atenção aos contatos familiares do paciente. Os contatos domiciliares e sociais devem ser investigados após diagnóstico do caso-índice (CI) (BRASIL, 2016b).

Na consulta dos contatos de hanseníase realiza-se anamnese dirigida aos sinais e sintomas da doença, exame dermatoneurológico e indicação da vacina BCG conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2016b). O objetivo da imunoprofilaxia com BCG consiste em estimular uma potente resposta celular, pois a proteção contra hanseníase está intimamente relacionada com este tipo de resposta imune (FINE; PONNIGHAUSS; MAINE, 1986; PINHO; ANDRADE JÚNIOR; SCHENBERG, 1998).

Além disso, podem ser utilizados teste cutâneo e testes sorológicos, embora esses não sejam aplicados rotineiramente nos serviços de saúde.

O teste de Mitsuda é um teste cutâneo baseado na resposta imunológica do indivíduo através de reação de hipersensibilidade tardia, do tipo celular, de alta especificidade, frente ao bacilo *M. leprae*. Permite demonstrar a capacidade dos macrófagos em digerir os bacilos que foram fagocitados. A reação positiva indica que os macrófagos de um indivíduo são capazes de destruir os bacilos de Hansen. A reação negativa identifica indivíduos que, se expostos ao *M. leprae*, apresentam maior risco de adoecimento e, caso adoeçam, de desenvolver a forma vichowiana. O teste auxilia na classificação de pacientes portadores de hanseníase dos grupos indeterminados e dimorfos (BEHELLI; SOUZA; QUAGLIATO, 1959). A leitura foi

padronizada no Congresso Internacional de Madri, em 1953. A técnica de leitura é feita por meio de régua milimetrada, e o valor é obtido a partir da média dos maiores diâmetros (INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 1953). Considerando que o teste de Mitsuda não seja em todos os casos um círculo bem delimitado e se apresente como uma área irregular questionou-se, neste trabalho, a respeito do cálculo da área, se ele poderia aprimorar o resultado da leitura e torná-la mais específica. A utilização da dermatoscopia digital poderia ser um instrumento alternativo e possibilitaria a informatização e registro do teste. Não foram encontrados estudos que considerassem a área total do teste de Mitsuda.

Os testes sorológicos possibilitam a detecção de anticorpos específicos contra o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), descrito em 1980 como antígeno específico do *M. leprae* (BRENNAN; BARROW, 1980). As técnicas existentes são: técnica de imunoabsorção ligada à enzima (Elisa), teste de aglutinação de partículas (MPLA), teste *dipstick* ou teste de fita simples e teste ML Flow (teste do fluxo lateral) (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 1998; 2003; CHO, *et al.*, 1983; IZUMI *et al.*, 1990).

O ML Flow é um teste que auxilia na detecção de contatos com maior risco de desenvolver hanseníase, independentemente da forma clínica do caso-índice. Ele contribui na classificação operacional dos casos novos de hanseníase, tem alta sensibilidade para as formas MB e relaciona-se com a carga bacilar. (ANDRADE *et al.*, 2008; OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003).

Andrade e colaboradores (2008), ao estudarem sobre a soroprevalência do teste ML Flow em contatos de hanseníase em Minas Gerais observaram maior chance de um contato soropositivo ser contato de doente MB, ter mais de 15 anos e ser do sexo masculino. Consideraram, no entanto, que mais estudos seriam necessários para melhor avaliar o papel da soropositividade ao ML Flow no controle de contatos (ANDRADE *et al.*, 2008).

O presente trabalho visa contribuir para a vigilância de contatos, reanalisando achados e acrescentando análise de outras variáveis pertinentes ao problema.

A elucidação da forma como fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais podem promover a transmissão da hanseníase é ainda um desafio epidemiológico (FRANCO-PAREDES; RODRIGUEZ-MORALES, 2016). Portanto, são necessários mais estudos que avaliem as condições de moradia, qualidade das instalações sanitárias, renda e escolaridade. Alguns autores não encontraram

relação entre estes fatores e a soropositividade de ML Flow entre os contatos de hanseníase (CARVALHO, 2012).

Justifica-se este estudo pela assertiva de que a avaliação de fatores sociodemográficos, epidemiológicos e imunológicos pode contribuir para futuros direcionamentos em relação à vigilância de contatos de hanseníase. Descrever estes fatores nesta população pode acrescentar informações úteis para que sejam identificadas condições merecedoras de maior atenção no manejo de contatos de hanseníase.

Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo avaliar o perfil sociodemográfico, epidemiológico e sua relação com os testes ML Flow e Mitsuda dos contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo está estruturado da seguinte forma: explanação geral sobre a doença hanseníase, vigilância de contatos de hanseníase, imunoprofilaxia com BCG em contatos de hanseníase, teste sorológico ML Flow, teste de Mitsuda e condições sociodemográficas em contatos de hanseníase.

3.1 Hanseníase

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, causada pelo *M. leprae*, também chamado bacilo de Hansen. A doença pode manifestar-se por meio de lesões ou áreas da pele com alteração de sensibilidade térmica, dolorosa ou tátil e/ou espessamento de nervos periféricos, associado a alterações sensitivas, motoras e/ou autonômicas. Considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresente algum destes sinais ou ainda que tenha presença de bacilos em biópsia de pele ou em baciloscopia de esfregaço intradérmico (BRASIL, 2016b).

O período de incubação da doença é difícil de ser determinado, geralmente prolongado, em média compreendendo entre 2 e 10 anos (RODRIGUES; LOCKWOOD,2011;LASTÓRIA;ABREU,2012).

3.1.1 Agente etiológico e formas de transmissão

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

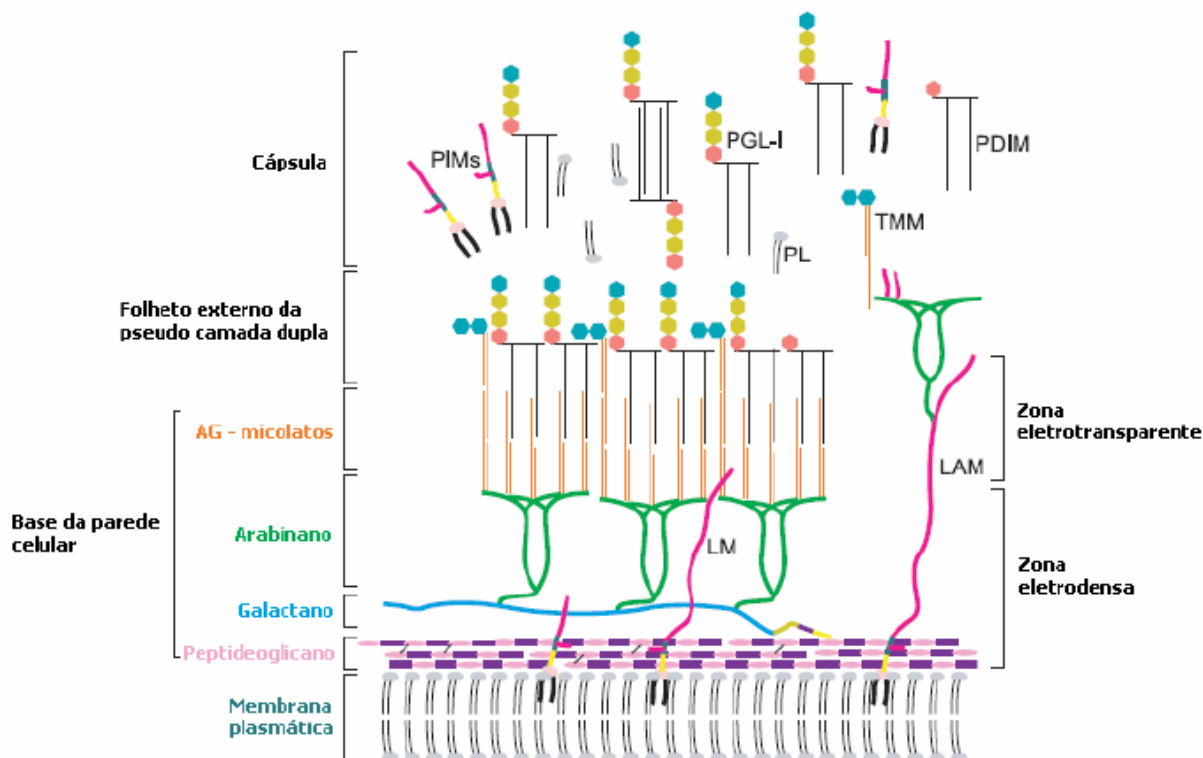
O *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório, com tempo de multiplicação lento, durando em média de 11 a 16 dias. Permanece viável no ambiente por até nove dias. Apresenta tropismo para células cutâneas, nervos periféricos e macrófagos, alta infectividade e baixa patogenicidade (OPROMOLLA, 2000; REES; YOUNG 1985; SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

O bacilo é Gram-positivo e fortemente álcool-ácido resistente, quando submetido à coloração de Ziehl-Neelsen, característica que o define como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), não crescendo em meios de cultura artificiais. O

bacilo tem preferência por temperaturas menores que 37° C (COSTA *et al.*, 1988; REES; YOUNG 1985; SHEPARD, 1965).

Morfológicamente, apresenta-se como bacilo reto ou encurvado, com extremidades arredondadas, medindo de 1 a 8 micron (μm) de comprimento e 0,3 μm de largura. Pode apresentar-se isoladamente ou em feixes paralelos, formando aglomerados ou globias. À microscopia eletrônica, apresenta duas camadas e, abaixo delas, uma membrana plasmática. A parede celular possui cerca de 20 nm de espessura. Além da parede celular, o bacilo possui uma camada mais externa, denominada cápsula, caracterizada pela presença de grande quantidade de lipídios. Os dois lipídios capsulares mais importantes são o ftiocerol dimicocerosato (PDIM), e o glicolípido fenólico 1 (PGL-1). O PGL-1 contém um grupo fenólico glicosilado com um trissacarídeo característico e aparentemente único para o *M. leprae*. A porção terminal 3,6-di-O-metil glucose do PGL-1 é específica para o *M. leprae*, constituindo-se na chave para a alta especificidade da resposta humoral à infecção. O PGL-1 também pode reagir com compostos de radicais livres, o que sugere, para alguns autores, que este lipídeo capsular possa proteger o bacilo dos efeitos tóxicos de enzimas lisossomais e metabólitos oxidativos produzidos pelos macrófagos durante a infecção (BRENNAN; BARROW, 1980; HUNTER; FUJIWARA; BRENNAN, 1982; REES; YOUNG 1985).

Figura 1 - Estrutura esquemática do *M. leprae*



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

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

Conforme a figura 1, uma cápsula composta em grande parte de PGL-1 e outras moléculas, tais como PDIMs, PIMs, TMM e fosfolípidos rodeia a bactéria. Três cadeias ramificadas de arabinano são por sua vez ligadas ao galactano. A camada de peptidoglicano-arabino-galactano constitui a zona elétron-densa. Ácidos micólicos estão ligados aos terminais das cadeias arabinano para formar o folheto interno de uma pseudo bicamada lipídica que constitui a camada elétron-transparente.

A transmissão da hanseníase ocorre de pessoa a pessoa, principalmente pelas vias aéreas superiores, por meio de aerossóis e secreções nasais. Os pacientes MB não tratados com poliquimioterapia (PQT) são a principal fonte de infecção (BRASIL, 2009; CHATTERJEE, 1976).

Já foram encontrados tatus, macacos mangabei e chimpanzés doentes, porém não existem evidências de sua importância na cadeia de transmissão (BRASIL, 2009; OPROMOLLA, 2000; VAN BEERS, *et al*, 1996).

Como em outras doenças infecciosas, a conversão de infecção em doença depende de interações entre fatores individuais do hospedeiro, ambientais e do próprio *M. leprae* (BRASIL, 2009).

3.1.2 Classificação

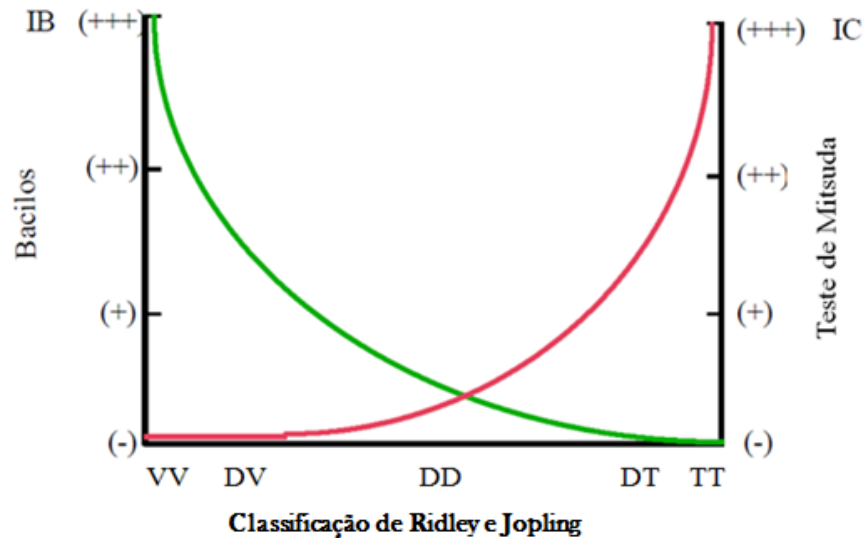
A hanseníase pode ser classificada de acordo com a classificação de Madri, de Ridley e Jopling ou de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1982; INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 1953; RIDLEY; JOPLING, 1966).

Segundo a classificação de Madri, a partir do Congresso Internacional de Hanseníase, na cidade de Madri, em 1953, as formas clínicas adotadas são divididas em hanseníase indeterminada (I), hanseníase tuberculoide (T), hanseníase dimorfa(D) e hanseníase virchowiana (V). Nessa classificação, considera-se duas formas polares estáveis (tuberculoide e virchowiana) e duas imunologicamente instáveis, denominadas dimorfa e indeterminada. A forma indeterminada é a primeira manifestação clínica, e pode evoluir para cura espontânea ou para outra forma clínica em meses ou anos. Esta classificação é a utilizada na ficha de notificação do Brasil (BRASIL, 2016b; INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 1953).

A classificação de Ridley & Jopling, empregada em pesquisas científicas, utiliza o conceito espectral. Baseia-se em critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. Considera as formas polares tuberculoide-tuberculoide (TT) e virchowiana-virchowiana (VV), e subdivide a dimorfa (D) em dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-virchowiana (DV) (conforme maior proximidade a um dos polos) e dimorfa-dimorfa (DD) (RIDLEY; JOPLING, 1966; RODRIGUES, LOCKWOOD, 2011).

A Figura 2 representa esquematicamente o espectro clínico da hanseníase de acordo com o tipo de resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro.

Figura 2- Espectro clínico da hanseníase



Legenda: TT - forma polar Tuberculoide (estável); VV – forma polar Virchowiana (estável); DT, DD e DV – Grupo Dimorfo (Instável); IC – imunidade celular; IB - Índice Baciloscópico.

Fonte: Harboe, *apud* Goulart, Penna, Cunha (2002). Modificado para fins didáticos.

Operacionalmente, a hanseníase pode ser classificada como paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB). São definidos como PB aqueles pacientes que apresentam até cinco lesões de pele e multibacilares, casos com mais de cinco lesões de pele. Pacientes com baciloscopia positiva são considerados MB, porém o resultado negativo não exclui o diagnóstico clínico da hanseníase e também não classifica obrigatoriamente o caso como PB (BRASIL, 2016b).

3.1.3 Imunologia da hanseníase

O sistema imune inato é um mecanismo de defesa inespecífico e é a primeira linha de resposta imunológica contra o *M. leprae*. Os macrófagos e as células dendríticas apresentam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês *Pattern Recognition Receptors*) que são responsáveis por reconhecer os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs, do inglês *Pathogen Associated Molecular Patterns*). Após o reconhecimento, os macrófagos e as células dendríticas são ativados, e podem produzir citocinas pró ou anti-inflamatórias. As primeiras influenciam na diferenciação de linfócitos Th1 (*T helper 1*) enquanto as anti-inflamatórias estimulam a diferenciação de linfócitos Th2 (*T helper 2*). Dessa forma, o sistema imune inato contribui para a definição do tipo de estratégia a ser usada

pela resposta imune adaptativa do hospedeiro no combate à infecção (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013; BRADLEY, 2003).

A apresentação clínica da hanseníase irá depender da atividade macrofágica e da subpopulação de linfócitos T envolvida: células Th1 e Th2, que são derivadas de linfócitos T CD4⁺ (FOSS, 1997).

As atividades imunorreguladoras destas subpopulações linfocitárias são mediadas pela produção de citocinas. Poderá ocorrer predominância dos mecanismos de defesa ou de disseminação da doença, expressados clinicamente pelas formas tuberculoide ou virchowiana. As formas dimorfas representam um padrão clínico e imunológico de resposta intermediária e instável (HARBOE, *apud* GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; FOSS, 1997).

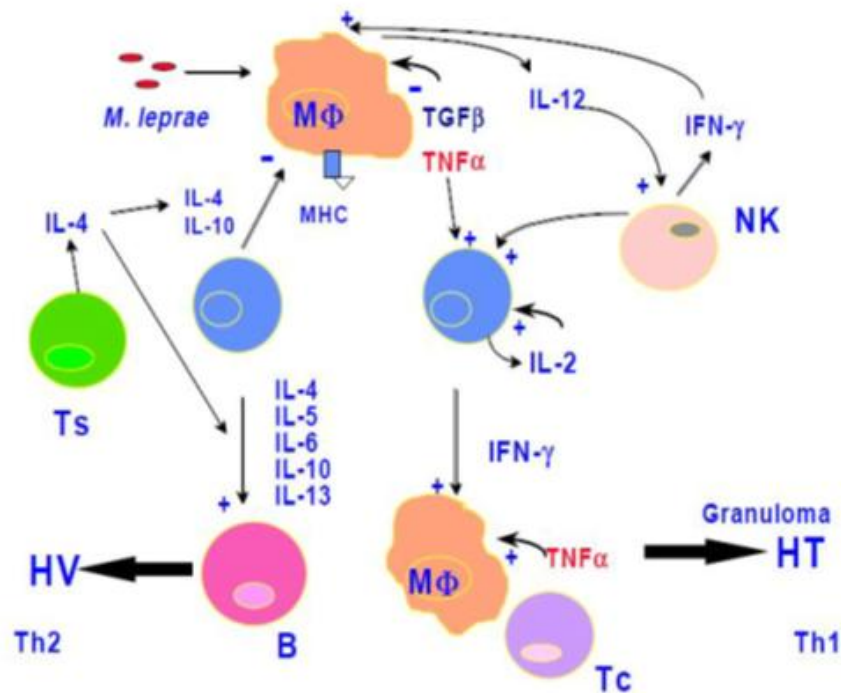
Na hanseníase tuberculoide, mediada pela resposta celular (Th1) há aumento de IL1 (Interleucina 1), IL2 (Interleucina 2), INF- γ (Interferon gama) e TNF (Fator de necrose tumoral), que são citocinas que estimulam reações inflamatórias. Há resposta celular eficiente e resistência à proliferação do *M. leprae*, com tendência à cura espontânea (FOSS, 1997; STEFANI; MACHADO, 2015; YAMAMURA *et al.*, 1991).

Por outro lado, na forma polar virchowiana, mediada pela resposta humoral, há maior produção de IL4, IL5, IL10 e TGF- β , que são citocinas supressoras de padrão Th1. Caracteriza-se por deficiência de resposta imune celular, excessiva multiplicação bacilar e disseminação da infecção (FOSS, 1997; SIELING *et al.*, 1993; STEFANI; MACHADO, 2015; YAMAMURA *et al.*, 1991).

A forma dimorfa pode adquirir características tuberculoide, virchowiana ou, permanecer como dimorfa, dependendo da potencialidade de resposta imune celular do hospedeiro ao parasita (RIDLEY, JOPPLING, 1966; FOSS, 1997).

A Figura 3 apresenta esquematicamente as citocinas relacionadas às respostas de padrão Th1 e Th2 e desenvolvimento das formas polares (tuberculoide e virchowiana). No polo de maior suscetibilidade, hanseníase virchowiana, há depressão da resposta imune celular, associada ao aumento da produção de citocinas supressoras (IL4, IL5, IL10 e TGF- β .) e redução dos níveis de citocinas ativadoras da resposta imune (TNF, IL-1 e IFN γ). No polo de resistência, hanseníase tuberculoide, há elevadas concentrações de IL1, IL2, INF- γ e TNF, citocinas indutoras da reação inflamatória, ocorrendo formação de granuloma bem definido.

Figura 3- Imunologia da hanseníase



Legenda: MΦ = macrófago; NK = célula NK - natural killer; Th1-Th2 = subpopulações de linfócito T - CD4⁺; B = linfócito B; Tc = linfócito T citotóxico; Ts = linfócito T supressor; IL1...IL12 = interleucinas 1...12; TNF = fator de necrose tumoral; IFNγ = interferon g; TGFb = fator transformador do crescimento - b; HT = hanseníase tuberculoide; HV = hanseníase virchowiana.

Fonte: FOSS, 1997

O antígeno de membrana PGL-1, específico do *M. leprae*, estimula a formação de anticorpos das classes IgG (Imunoglobulina G) e IgM (Imunoglobulina M). A ativação da resposta imune humoral com níveis aumentados de anticorpos específicos anti PGL-1 ocorre nas formas virchowiana e dimorfo virchowiana, o que não se observa na forma tuberculoide. Apesar de haver produção de anticorpos nas formas MB, esta resposta é funcionalmente ineficaz para a eliminação dos bacilos (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; OPROMOLLA, 2000; GOULART, PENNA; CUNHA, 2002).

3.1.4 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da anamnese, exame geral e dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de

nervos periféricos, com alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas (BRASIL, 2016b).

A sintomatologia escassa no princípio da doença pode contribuir para seu subdiagnóstico ou erros de diagnóstico. Diversos instrumentos de propedêutica complementar podem auxiliar na investigação da doença: testes cutâneos (Mitsuda), testes sorológicos (anti PGL-1, antígenos semissintéticos dissacarídeos ou trissacarídeos), exames histopatológicos, prova da histamina, prova da pilocarpina, eletroneuromiografia, ultrassonografia, e a baciloscopia (YAMASHITA et al., 1996).

A baciloscopia auxilia no diagnóstico e na classificação dos pacientes, avalia os índices baciloscópico e morfológico (percentual de bacilos íntegros em relação ao total dos bacilos examinados). Realiza-se raspado dérmico de lesão, dos lóbulos das orelhas e cotovelos e a coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen. O resultado é disponibilizado por meio de escala logarítmica, após análise do número de bacilos por campo microscópico (BRASIL, 2010).

O Índice Baciloscópico (IB), proposto por Ridley em 1962, baseia-se em uma escala logarítmica com variação entre 0 a 6. É o método de avaliação quantitativo mais correto e utilizado na leitura da baciloscopia em hanseníase (RIDLEY; JOPLING, 1966).

Escala Logarítmica de Ridley

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

O IB de um paciente é calculado pela média aritmética dos IBs de cada sítio analisado, somam-se os quatro sítios e divide-se o total por quatro. Do ponto de vista morfológico, o *M. leprae* pode apresentar-se nas formas de bacilo íntegro, fragmentado ou granuloso, sendo o íntegro considerado a forma viável (BRASIL, 2010; RIDLEY; JOPLING, 1966).

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

O tratamento da doença é feito por meio da PQT preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2016b):

Adultos, formas PB: seis doses supervisionadas de 600 mg de rifampicina (RFM) e 100 mg de dapsona ou sulfona (DDS) e doses diárias autoadministradas de 100 mg de DDS.

Adultos, formas MB: doze doses supervisionadas de 600 mg de rifampicina, 300 mg de clofazimina (CFZ) e 100 mg de DDS, e doses diárias autoadministradas de 100 mg de DDS e 50 mg de CFZ.

O tratamento para crianças é feito do mesmo modo que para os adultos sendo as doses ajustadas de acordo com o peso (BRASIL, 2016b).

O tratamento MB é de doze doses, podendo ser completado até os dezoito meses. O tratamento PB é de seis doses, podendo ser completado até os nove meses. A efetividade do esquema baseia-se nas doses supervisionadas (BRASIL, 2016b).

3.1.5 Epidemiologia

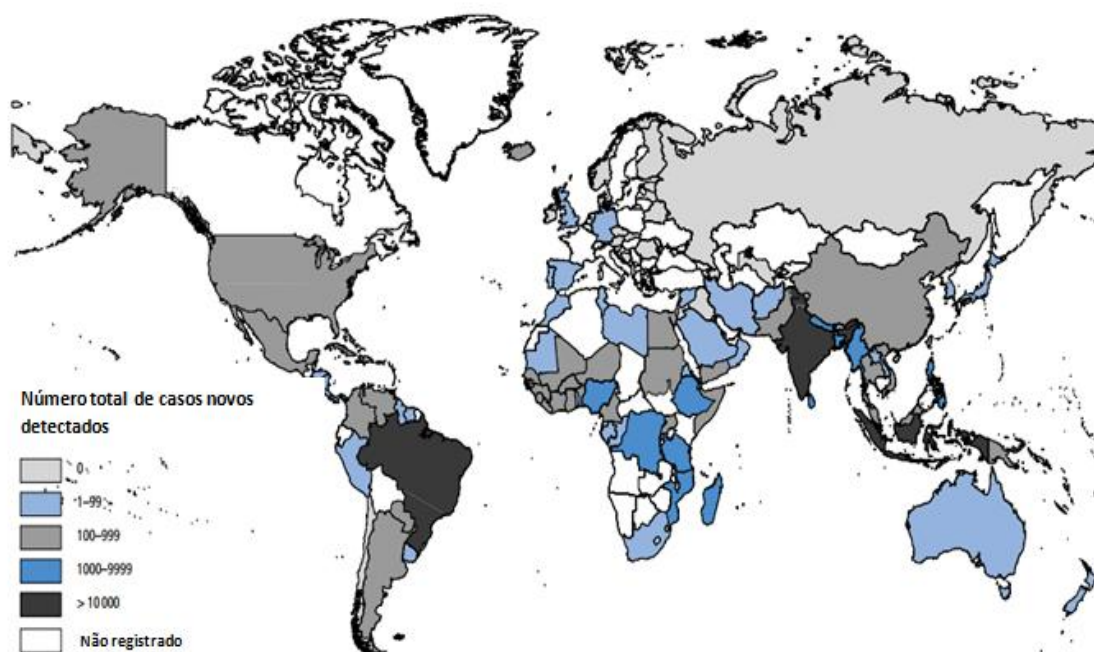
Em 2015 a OMS instituiu a estratégia global: aceleração rumo a um mundo sem hanseníase. As metas contempladas pela estratégia até 2020 são: eliminação do grau 2 de incapacidade entre os pacientes pediátricos com hanseníase; redução de novos casos de hanseníase com grau dois de incapacidade a menos de um caso por milhão de habitantes; que nenhum país tenha leis que permitam a discriminação por hanseníase (OMS, 2016).

A detecção precoce e tratamento completo com PQT permanecem os princípios fundamentais do controle da hanseníase (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010; OMS, 2016).

Nas últimas três décadas, com a introdução da PQT mais de 16 milhões de pacientes foram diagnosticados e tratados. Contudo, nos últimos cinco anos observou-se apenas um pequeno declínio da detecção de novos casos, ao passo que se manteve quase inalterada a taxa de grau de incapacidade entre novos casos (OMS, 2016), ou seja, a detecção de casos continua ocorrendo tardiamente. Em 2015 foram notificados 210.758 casos novos no mundo. Dos 136 países que

repassaram informações à OMS, 30 deles relataram ausência de casos; 60 relataram entre 1 e 99 casos; 32 entre 100 e 999 casos; 11 relataram entre 1000 e 9999 casos. Três países relataram mais que 10.000 casos novos: Índia, Brasil e Indonésia (WHO,2016).

Figura 4- Distribuição geográfica Mundial de novos casos em 2015, por país.



Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2016.

A proporção global de casos novos com grau de incapacidade 2 no diagnóstico foi de 6,7%, e corresponde a 14.059 casos. Houve variação de 3,2% a 31,2% (WHO, 2016).

O Brasil foi responsável por 13% das notificações no Mundo em 2015, com registro de 26.395 casos novos. É o segundo país com maior número de casos novos, perdendo apenas para a Índia, que registrou 127.326 casos novos no mesmo ano, correspondendo a 60% das notificações mundiais (WHO, 2016).

O Brasil apresentou em 2015, 7,5% de pacientes com grau 2 de incapacidade e 68,9% de casos MB, sendo que o percentual de contatos examinados foi de 78,2% (BRASIL, 2016a).

O coeficiente de prevalência no Brasil em 2015 foi de 1,01/10 mil habitantes, superior à meta de 1/10 mil habitantes, fixada pela OMS, para eliminação da

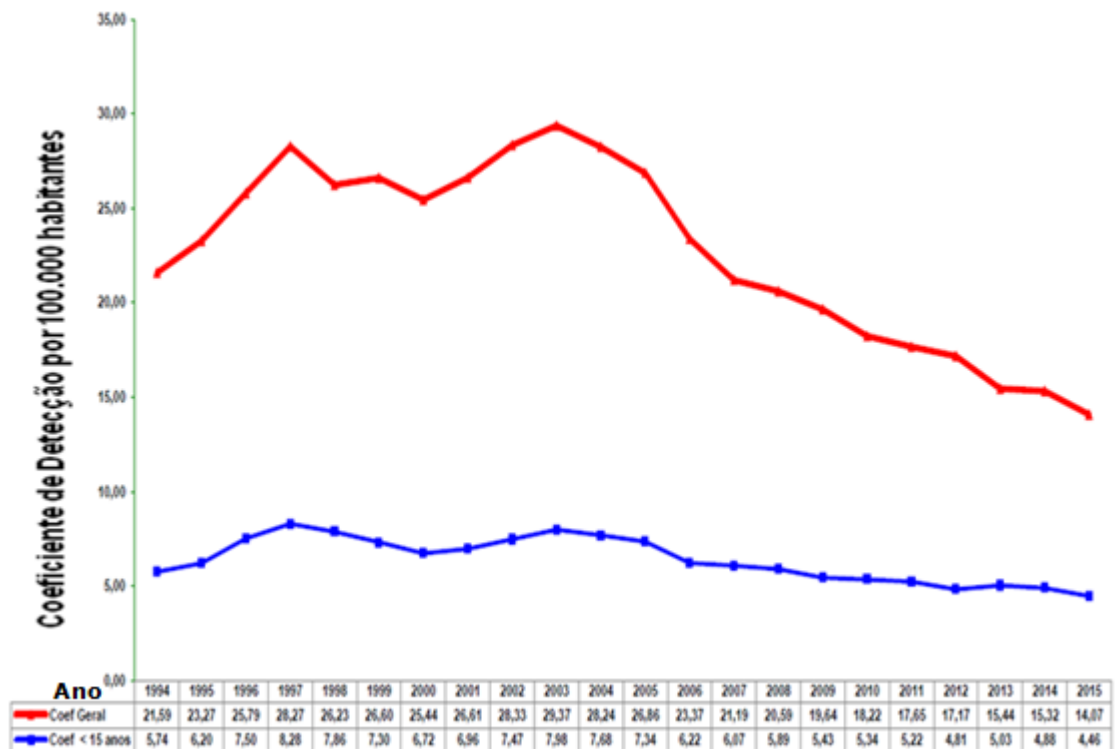
hanseníase como problema de saúde pública (BRASIL, 2016a; REIBEL; CAMBAU; AUBRY 2015).

A taxa de detecção na população geral é utilizada para avaliar a carga de morbidade e de magnitude da hanseníase, e tendência da endemia. Estima o risco de ocorrência de casos novos de hanseníase, em qualquer de suas formas clínicas, indicando exposição ao bacilo *M. leprae* (BRASIL, 2016b).

A taxa de detecção no Brasil é considerada alta. O coeficiente de detecção geral no país foi de 14,07 em 2015 (BRASIL, 2016a).

A taxa de detecção em menores de 15 anos mede a presença da doença, a força da transmissão recente da endemia e sua tendência. A diminuição do coeficiente de detecção de casos em menores de 15 anos indica a redução da transmissão por fontes ativas da doença na população (BRASIL, 2016a; 2016b). Nos últimos dez anos houve uma pequena diminuição deste indicador no país. A Figura 5 apresenta a taxa de detecção geral e em menores de 15 anos no Brasil, de 1994 a 2015.

Figura 5-Taxas de detecção geral e em menores de 15 anos de hanseníase Brasil, 1994 a 2015.



Fonte: BRASIL, 2016c.

Em Minas Gerais, observa-se diminuição dos níveis de endemia, sendo 1.141 casos novos notificados em 2015. O coeficiente em menores de 15 anos foi de 1,01 /100.000 habitantes. Contudo, 72,9 % dos casos novos foram classificados como MB e 12,1% já apresentavam grau 2 de incapacidade (BRASIL, 2016a).

A proporção de casos com grau 2 de incapacidade indica a efetividade das atividades de detecção oportuna e/ou precoce de casos. Acima de 10% é considerada alta. Como em Minas Gerais a proporção foi de 12,1% (Quadro 1), observa-se que é preciso melhorar o diagnóstico precoce (BRASIL, 2016a).

O fato de crianças adoecerem e o elevado percentual de grau 2 de incapacidade no diagnóstico são preocupantes, e indicam a persistência de fontes de infecção na população geral (GROSSI, 2013; MINAS GERAIS, 2013; OMS, 2010; 2016).

Em relação ao exame de contatos, no ano de 2015 foram registrados em Minas Gerais, 3297 contatos, e 94,8% foram avaliados (BRASIL, 2016a). Embora o percentual de avaliação de contatos de hanseníase tenha aumentado (Quadro 1), a proporção de casos novos com grau 2 de incapacidade é maior que a nacional. Isso sugere que ainda é preciso realizar o diagnóstico de modo mais oportuno ou precoce e aprimorar a investigação dos comunicantes de hanseníase com vistas à detecção de casos novos e interrupção da cadeia de transmissão.

O Quadro 1 apresenta os indicadores epidemiológicos da hanseníase em Minas Gerais, no período de 2009 a 2015.

**Quadro 1- Situação epidemiológica da hanseníase, Minas Gerais,
2009 a 2015.**

INDICADORES / ANO	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Proporção de municípios silenciosos: sem diagnóstico de casos novos no ano % (n)	58,6 (500)	59,3 (506)	58,5 (499)	59,2 (505)	64,5 (550)	64,5 (550)	64,2 (549)
Número absoluto de casos novos de hanseníase	1873	1572	1524	1479	1220	1.215	1.141
Coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase (por 100.000 habitantes)	9,35	8,02	7,78	7,45	6,2	5,86	5,41
Proporção de casos novos em menores de 15 anos % (n)	4,5 (84)	3,7 (51)	4,1 (63)	4,0 (60)	3,9 (48)	4,5 (55)	3,9 (45)
Proporção de contatos de casos novos de hanseníase examinados entre os registrados (%)	81,3	76,0	75,1	82,1	81,9	90,7	94,8
Proporção de casos novos de hanseníase curados nas coortes (%)	88,9	90,1	88,9	88,4	87,9	88,4	73,9
Proporção de casos novos de hanseníase com avaliação do grau de incapacidade no diagnóstico (%)	97,1	96,4	96,9	94,8	94,1	92,1	92,1
Proporção de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade no diagnóstico (%)	9,8	12,3	10,1	12,3	10,5	10,9	12,1

Fonte: Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária, 2015.

SinanNet/CEDS/DVDCANT/SVEAST/SubVPS/SES-MG. (Dados não publicados)

No HEM, Centro de Referência Regional em Dermatologia Sanitária e Doenças Infecciosas, foram notificados 531 casos de hanseníase entre 2011 e 2015, dos quais 89 % eram MB e 38% apresentavam algum grau de incapacidade (G1 e G2). Foram registrados 1.870 contatos, dos quais 818 foram avaliados no ambulatório do mesmo hospital (Quadro 2).

**Quadro 2- Dados epidemiológicos sobre casos de hanseníase atendidos,
HEM, 2011- 2015**

Dados registrados	2011-2015
Número de notificações	531
Percentual de casos multibacilares (%)	89
Percentual de diagnóstico com registro de grau de incapacidade instalado - G1 e G2(%)	38
Percentual de diagnóstico com registro de grau de incapacidade instalado- G2 (%)	18,26
Número de contatos registrados	1870
Percentual contatos examinados entre os registrados (%)	43,7

Fonte: SinanNET. Gerepi-B/SMSA/PBH. Dados disponíveis em 20/07/2016. (Dados não publicados)

3.2 Contatos de pacientes com hanseníase

A vigilância epidemiológica é definida como:

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

(BRASIL, 2009).

A vigilância epidemiológica em hanseníase objetiva a detecção precoce e tratamento oportuno dos casos. Neste contexto, a vigilância de contatos tem por finalidade a descoberta de casos novos entre aqueles que convivem ou conviveram com o caso-índice e encontrar suas possíveis fontes de infecção. Deve ser realizada em contatos de casos PB e MB, independente do tempo de convívio (BRASIL, 2009; BRASIL, 2016b; GROSSI, 2013).

Caso-índice é o primeiro entre vários casos de natureza similar e epidemiologicamente relacionados. O caso-índice é muitas vezes identificado como fonte de contaminação ou infecção (WALDMAN; GOTLIEB, 1992). No contexto da hanseníase, caso-índice é o caso primário de hanseníase, que é o responsável por introduzir a hanseníase naquele núcleo domiciliar (DEPS *et al.*, 2006; JESUDASAN, *et al.*, 1983).

A definição de contato domiciliar depende de aspectos culturais, sociais e econômicos (ANDRADE, 2012). De acordo com as diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, de 04 de fevereiro de

2016, do Ministério da Saúde, contato domiciliar de hanseníase é definido como toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase, independentemente do tempo de convívio (BRASIL, 2016b). Foi incluída nessa diretriz a vigilância também dos contatos sociais do paciente. Contato social é definido como qualquer pessoa que conviva ou tenha convivido em relações familiares ou não, de forma próxima e prolongada. Seriam os vizinhos, colegas de trabalho, escola, familiares, entre outros, de acordo com o grau e tipo de convivência (BRASIL, 2016b).

Contatos de hanseníase apresentam risco aumentado de desenvolver a doença quando comparados com a população geral (DOUGLAS *et al.*, 2004; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003, LOCKWOOD; SUNEETHA, 2005; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011, RICHARDUS; OSKAM, 2015).

A consulta dos contactantes constitui-se de anamnese dirigida aos sinais e sintomas da hanseníase, exame dermatoneurológico, indicação da vacina BCG se necessário e orientações sobre a doença (BRASIL, 2009; BRASIL, 2016b). Andrade, e colaboradores (2008) enfatizam a necessidade de se realizar o exame de contato ainda no primeiro ano após o diagnóstico do caso-índice, além do acompanhamento sistematizado (ANDRADE *et al.*, 2008).

O exame de contatos é uma estratégia importante para os manejos clínico e epidemiológico da doença. Mas, ainda existem entraves para que essa ação seja intensificada, como a centralização dos atendimentos, a distância entre unidades de saúde e residência dos doentes e familiares, a falta de organização dessa atividade pelos profissionais da rede básica e especializada, onde não há garantia do atendimento dos contatos no dia de comparecimento ao serviço de saúde e a defasagem no envio de dados de acompanhamento de casos e investigação epidemiológica, segundo fluxos estabelecidos pelo Sinan (BRASIL, 2013).

3.2.1 Vacinação com BCG em contatos de hanseníase

A vacinação com BCG de indivíduos susceptíveis à hanseníase constitui ainda campo de discussão dentre os esforços de prevenção primária da doença (SETIA *et al.*, 2006).

A vacina BCG foi desenvolvida em 1921 para combate à tuberculose. A partir de estudos clínicos iniciados em 1960 observou-se que ela também poderia ser

usada para auxiliar na proteção contra a hanseníase (RICHARDUS; OSKAM, 2015; SMITH, *apud* BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006). Em 1939, Fernandez foi o primeiro a demonstrar a indução de resposta positiva ao teste de Mitsuda após vacinação com BCG. A partir dessa descoberta, foram iniciadas outras investigações relacionadas à vacinação com BCG e ao teste de Mitsuda (BEIGUELMAN, 1999; SETIA *et al.*, 2006).

A vacina BCG é preparada com bacilos vivos, a partir de cepas do *Mycobacterium bovis*, atenuadas com glutamato de sódio. A administração é feita com a injeção intradérmica de 0,1 mL, preferencialmente no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltóide. Após a aplicação, ocorre a evolução da reação vacinal: nódulo local que evolui para pústula, seguida de crosta e úlcera, com duração habitual de seis a dez semanas, dando origem quase sempre a pequena cicatriz. A presença da cicatriz vacinal é considerada como dose válida para efeito de registro, independentemente do tempo transcorrido desde a vacinação até o aparecimento da cicatriz (BRASIL, 2014).

A vacinação com BCG, embora não seja específica para a hanseníase, é indicada no Brasil para os contatos de hanseníase que não tenham cicatriz vacinal ou que apresentem apenas uma cicatriz (BRASIL, 2016b). Em crianças menores de um ano já vacinadas não é necessário repetir a vacinação. É indicada para contatos que não apresentem sinais e sintomas de hanseníase no momento da investigação (BRASIL, 2016b).

O objetivo da imunoprevenção com BCG consiste em estimular uma potente resposta celular, pois a proteção contra hanseníase está intimamente relacionada com este tipo de resposta imune (FINE; PONNIGHAUSS; MAINE, 1986; PINHO; ANDRADE JÚNIOR; SCHENBERG, 1998).

O seu efeito de proteção tem sido demonstrado em vários estudos, varia de 20 a 90%, e existem evidências consistentes sobre o seu papel na redução da incidência da hanseníase (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; MEIMA *et al.*, 2004; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010; WHO, 2011; RICHARDUS; OSKAM, 2015; ZODPEY, AMBADEKAR, THARKUR, 2005; ZODPEY, 2007).

A eficácia desta vacina parece ser mais significativa entre os contatos de hanseníase (68%) do que entre a população geral (53%) (RICHARDUS; OSKAM, 2015).

A vacina BCG pode induzir o aparecimento de manifestações clínicas de hanseníase entre indivíduos infectados assintomáticos durante o período inicial de seguimento, em geral no primeiro ano. Esse fato poderia explicar a variabilidade das estimativas de eficácia de um estudo para outro, e o tempo de seguimento deve ser considerado (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010; RICHARDUS *et al.*, 2015).

Em metanálise realizada por Setia e colaboradores (2006) identificou-se efeito protetor da BCG de 26% entre estudos experimentais e de 61% entre os estudos observacionais. A proteção foi maior contra formas MB de hanseníase em comparação a formas PB. Devido à melhora da imunidade do indivíduo, mesmo que este venha a adoecer considera-se que possivelmente desenvolver-se-á a forma tuberculoide (SETIA *et al.*, 2006).

A respeito da revacinação, observou-se maior proteção por meio da aplicação de uma dose adicional de BCG em contatos de hanseníase (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006; BERTOLLI *et al.*, 1997; FINE, *et al.* 1986; SETIA *et al.*, 2006). No entanto, considera-se a necessidade de realização de mais estudos, principalmente em relação ao tipo de população a ser vacinada, quando e com que frequência deva ser feita a vacinação (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010, SMITH, *apud* BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006 p 49).

A proteção pelo BCG diminui com o tempo, mas pode durar por 30 anos ou mais (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010, RODRIGUES *et al.*, 2007; SETIA *et al.*, 2006; ZODPEY, AMBADEKAR, THARKUR, 2005).

3.3 Teste de Mitsuda

O teste de Mitsuda é uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia. É a medida padrão da imunidade mediada por célula ao patógeno. Contribui para determinar o estado imunológico de uma pessoa em relação ao *M. leprae*. É utilizada para classificação dos pacientes com hanseníase, em associação com IB, avaliação clínica e histopatológica e ainda para estabelecimento do prognóstico e monitoramento de contatos (BEIGUELMAN; QUAGLIATO, 1964; MICHALANY; MICHALANY; PETRI, 1983; PINHO; ANDRADE JÚNIOR; SCHENBERG, 1998; ROTBERG 1944).

Existem três tipos de antígenos: o integral, composto por bacilos do *M. leprae* mortos e restos teciduais das lesões, o antígeno bacilar, composto por suspensão

purificada de bacilos, isenta de elementos teciduais, preparada pela técnica de Dharmendra, e o bacilo proteico (mitsudina), constituído essencialmente da fração proteica bacilar (MITSUDA, 1919; HAYASHI; 1918).

Após a administração intradérmica de 0,1 mL do antígeno, na face anterior do antebraço direito, forma-se uma pápula de aproximadamente 1 cm no local da inoculação. A partir de então, pode-se gerar dois tipos de resposta: uma rápida, conhecida como **reação de Fernandez** e uma tardia, conhecida como **reação de Mitsuda** (MITSUDA, 1919; HAYASHI; 1918).

No primeiro tipo de reação, entre 48 e 72 horas ocorre o aparecimento de eritema e induração local que pode medir entre 10 e 20 mm. As ativações com diâmetros maiores que 10 mm são consideradas positivas. Induração inferior a 10 mm é considerada como resposta a antígenos semelhantes ao *M. leprae* e outras micobactérias (BEIGUELMAN; QUAGLIATO, 1964; DHARMENDRA, 1942; PINHO; ANDRADE JÚNIOR; SCHENBERG, 1998).

No teste de Mitsuda, a leitura é realizada quatro semanas após a injeção e é considerada positiva se ocorrer o aparecimento de uma pápula medindo 5 mm ou mais (PARANÁ, 2008; INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 1953).

O teste de Mitsuda expressa o nível de imunidade celular e é a exteriorização do granuloma tuberculóide observado em estudos histopatológicos. A nível local ocorre uma destruição progressiva do antígeno introduzido, a qual é efetivada por histiócitos, que se transformam em células epitelioides. Esse teste pressupõe uma aferição da maneira de reagir do organismo humano contra a inoculação intradérmica de uma suspensão de bacilos de Hansen. A análise desta reação ajuda a classificar a forma clínica da doença, mas não é usada para o diagnóstico. (BEIGUELMAN; QUAGLIATO, 1964; LASTÓRIA; ABREU, 2014).

O teste de Mitsuda é positivo em pacientes tuberculóides, que apresentam boa resposta imune celular, e negativo em pacientes virchowianos, que têm resposta deficiente (BEIGUELMAN; QUAGLIATO, 1964; LASTÓRIA; ABREU, 2014; RIDLEY; JOPLING, 1966).

Assim, geralmente, pacientes tuberculóides caracterizam-se como Mitsuda positivos e os virchowianos como Mitsuda negativos. Os grupos interpolares apresentam reações variáveis, dependendo do grau de imunidade do paciente (RIDLEY; JOPLING, 1966). Pequena parcela da população permanecerá com teste

de Mitsuda negativo, o que indica tendência para o desenvolvimento de formas MB (RIDLEY; JOPLING, 1966; EICHELMANN *et al.*, 2013).

3.3.1 Histórico e classificação

Dois cientistas japoneses, Yoshinobu Hayashi e Kensuke Mitsuda, foram os pioneiros no desenvolvimento do teste no início do século XX (MITSUDA, 1919; HAYASHI; 1918).. Depois que o *M. leprae* foi obtido em grande quantidade, a partir dos anos 70, com a utilização de tatus, a inativação desta micobactéria começou a ser realizada preferencialmente por irradiação, em substituição ao tratamento pelo calor, utilizado na preparação do antígeno extraído de hansenomas humanos (MICHALANY; MICHALANY 1983).

Estudos realizados em seres humanos confirmaram que estes dois antígenos eram equivalentes em testes cutâneos e ambos se tornaram aceitos pela OMS para este fim (PINHO; ANDRADE JÚNIOR, SCHENBERG, 1998). A partir de então, tiveram início diversas pesquisas relacionadas ao teste de Mitsuda, tanto em pacientes, como em contatos e em indivíduos saudáveis, após a constatação de que nessas pessoas, a resposta positiva indicava resistência pelo menos à hanseníase do tipo virchowiano (BEIGUELMAN, 1999).

A denominação “Mitsudina” foi oficializada no Brasil em homenagem a Kensuke Mitsuda em substituição ao termo lepromina introduzido por BARGEHR em 1926 (BRASIL, *apud* TRINDADE, 1987 p.8).

3.3.2 Classificação histológica

A classificação microscópica da reação de Mitsuda pode ser realizada pela sua análise histopatológica, classificada como: **a)** reação de Mitsuda histologicamente positiva; **b)** reação histologicamente negativa e **c)** quadro falando a favor de reação Mitsuda positiva (BEHELLI; SOUZA; QUAGLIATO, 1959; BEIGUELMAN, 1999).

O fundamento da classificação provém da observação da presença de células epitelioides, que é resultado da fagocitose dos bacilos presentes na suspensão dos macrófagos (histiócitos). A reação positiva é definida pela presença das células epitelioides, que assumem uma estrutura tuberculoide ou tuberculoide-símile, em

que há ausência ou escassez de bacilos. Na reação negativa não ocorre essa destruição dos bacilos fagocitados, nem se revela uma tendência à formação de uma estrutura tuberculoide (BECELLI; SOUZA; QUAGLIATO, 1959; MICHALANY; MICHALANY 1983).

Michalany & Michalany (1983), classificaram histologicamente as reações em: forte (+++), moderada (++) , fraca (+), duvidosa (\pm) ou negativa (-). As classificações levam em conta os eventos que ocorrem nos macrófagos da pele (histiócitos) depois que eles fagocitam os bacilos da mitsudina, sendo a positividade relacionada à digestão dos bacilos fagocitados pelos macrófagos e sua transformação em células epitelioides. Dividiu-se da seguinte forma:

- a) **Forte (+++)**: há infiltrado inflamatório granulomatoso tuberculoide completo com arranjo folicular e ausência de bacilos álcool-ácido-resistentes;
- b) **Moderada (++)** : o infiltrado inflamatório granulomatoso tuberculoide é incompleto ou completo, com esboço de arranjo folicular e ausência de bacilos álcool-ácido-resistentes;
- c) **Fraca (+)** : o infiltrado granulomatoso tuberculoide é incompleto, com células epitelioides, mas sem arranjo folicular e com bacilos raros ou ausentes;
- d) **Duvidosa (\pm) ou sugerindo positividade fraca** : os infiltrados inflamatórios não-granulomatosos que mostram bacilos álcool-ácido-resistentes raros ou ausentes.
- e) A ausência de infiltrado inflamatório com presença de bacilos álcool-ácido-resistentes foi considerada como reação negativa (-)

3.3.3 Classificação macroscópica

No VI Congresso Internacional de Hanseníase, realizado em Madri, em 1953, o teste de Mitsuda foi categorizado, de acordo com a intensidade da resposta celular, nas seguintes categorias:

- a) - (negativo) ausência de elemento visível ou palpável;
- b) \pm (duvidoso) discreta infiltração, menor que 3 mm;
- c) + (positivo 1+) infiltração franca, pápula ou nódulo com diâmetro de 3 a 5 mm;

- d) ++ (positivo 2+) infiltração nodular com mais de 5 mm de diâmetro;
- e) +++ (positivo 3+) quando há ulceração do infiltrado.

O critério adotado para leitura do teste de Mitsuda foi ratificado no VII Congresso Internacional em Tóquio, em 1958. Atualmente a leitura do teste é feita da seguinte forma:

- a) negativo: ausência de resposta;
- b) duvidoso: infiltração com diâmetro menor que 5 mm;
- c) positivo: infiltração com diâmetro igual ou maior que 5 mm (PARANÁ, 2008; EICHELMAN, *et al*, 2013).

3.3.4 Correspondência macroscópica e histológica

A análise microscópica das biópsias das reações de Mitsuda provocadas pelo antígeno integral em hansenianos revelou que a resposta negativa (-) e as positivas fortes (+ + e +++) tem boa correspondência histológica (BEIGUELMAN, 1999).

Quando a induração é maior que 5 mm, a correlação entre a leitura clínica e a histopatologia mostra reação granulomatosa epitelióide em cerca de 93% dos casos. (BEHELLI; SOUZA; QUAGLIATO, 1959; MICHALANY; MICHALANY 1983). Portanto, a presença de pápula igual ou maior que 5 mm após quatro semanas da inoculação indica positividade (PINHO; ANDRADE JÚNIOR; SCHENBERG, 1998; LASTÓRIA; ABREU, 2012).

Nos contatos de hanseníase, a associação entre as respostas macroscópicas e histológicas ao Mitsuda é bem semelhante à observada nos pacientes hansenianos (BEHELLI; SOUZA; QUAGLIATO, 1959).

3.3.5 Teste de Mitsuda em crianças

A reatividade ao Mitsuda está relacionada ao amadurecimento do organismo. Nos recém-nascidos, verifica-se completa ausência de reação; gradualmente os casos positivos vão aumentando de percentual para atingir aproximadamente a 30% no segundo ano de vida. 40% entre os pré-escolares, 50% no grupo de sete a doze anos, 60% nos adolescentes e 90% nos adultos maduros e idosos (AZULAY, 1960).

Estudo desenvolvido por Cambiaghi (1960) procurou averiguar o modo de reagir ao antígeno de Mitsuda, de indivíduos pertencentes ao grupo etário de cinco a treze anos de idade, sem sinais de hanseníase, entre comunicantes da forma virchowiana e não comunicantes. A amostra foi composta por 254 alunos de um grupo escolar e 208 comunicantes. Concluiu que os menores de 5 a 13 anos respondem diferentemente à reação de Mitsuda, conforme são comunicantes de casos virchowianos, ou não são comunicantes de casos de hanseníase. As reações de Mitsuda positivas 1+, 2+ e 3+, reunidas, foram mais numerosas entre os não comunicantes do que entre os comunicantes de casos virchowianos. As reações positivas 1+ e 2+ são quase duas vezes mais numerosas entre os não comunicantes (50%), do que entre os comunicantes. As reações positivas fortes 3+ foram quase 5 vezes mais numerosas entre os comunicantes do que entre os não comunicantes. Os menores do sexo feminino apresentavam maior número de reações positivas, do que os do sexo masculino quer entre os comunicantes, quer entre os não comunicantes (CAMBIAGHI,1960).

Beiguelman (1962) procurou estudar a distribuição familiar da reação de Mitsuda. Compôs uma amostra de 220 casais com um total de 762 filhos. A maior proporção de filhos Mitsuda negativos foi encontrada nas famílias cujos cônjuges eram ambos Mitsuda negativos e, a menor proporção, naquelas em que ambos os cônjuges eram Mitsuda positivos. Observou que há influência ambiental e hereditária na positividade do teste de Mitsuda e que a proporção de indivíduos Mitsuda positivos aumenta com a idade, independentemente de terem ou não recebido estímulos ambientais (BEIGUELMAN, 1962)

3.3.6 Teste de Mitsuda em contatos de hanseníase

Arruda e colaboradores (1985) compararam o comportamento imunológico de contatos, diretos e indiretos (funcionários de um Hospital), com aquele apresentado por pacientes hansenianos quando submetidos à injeção de Mitsudina integral. Neste estudo, 467 pessoas foram submetidas à reação de Mitsuda, incluindo pacientes hansenianos e contatos de pacientes virchowianos.

Na análise, observaram que pacientes hansenianos, tanto os Mitsuda positivos como os negativos, não apresentam positividade à reação de Fernandez. A reação precoce foi observada com maior frequência em familiares de pacientes

virchowianos do que em funcionários que trabalham há mais de um ano no Hospital escolhido para o estudo. O antígeno de Mitsuda provocou a viragem da reação de Fernandez em cerca de 30% dos contatos indiretos; o percentual de reações de Mitsuda-negativas (sem induração) não diferiu entre os grupos de familiares de pacientes virchowianos e funcionários do hospital, embora indurações menores de 5 mm tenham sido 10 vezes mais frequentes em indivíduos do grupo de familiares. Uma segunda aplicação do antígeno em pessoas Mitsuda-negativas mostrou a viragem dos testes em 100% dos indivíduos testados. Concluíram que a positividade à reação de Mitsuda relaciona-se com a resistência do organismo em relação ao *M. leprae* e menor chance de desenvolvimento de formas MB da doença (ARRUDA *et al.*, 1985).

Em 1985, Petri e colaboradores não encontraram associação entre as leituras macroscópicas e a histologia em contatos (PETRI; MENDES; BEIGUELMAN, 1985). Entretanto, outros pesquisadores observaram associação entre respostas macroscópicas e histológicas à Mitsudina, de modo semelhante ao observado nos pacientes com hanseníase (BECHELLI; SOUZA; QUAGLIATO, 1959).

Segundo Convit e colaboradores (1972), o teste é útil para identificar contatos que possam vir a desenvolver hanseníase virchowiana e ações preventivas deveriam ser recomendadas para os contatos com reações negativas (CONVIT, *et al.*, 1972)

3.4 Teste sorológico ML Flow

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 do IB. 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).

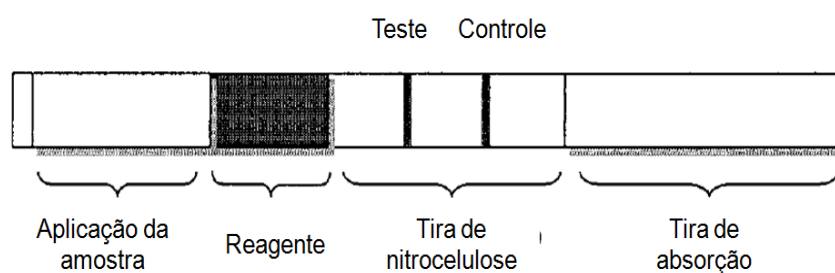
O teste ML Flow, desenvolvido por Bühner-Sékula em 2003, no Instituto Real Tropical na Holanda, detecta a presença de IgM para PGL-1 e contribui para a

classificação operacional dos casos novos de hanseníase e identificação de contatos com maior risco de adoecer. É um teste de fluxo lateral, imunocromatográfico, simples e rápido (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; MOURA, *et al.*, 2008).

No teste utiliza-se antígeno semissintético, trissacarídeo natural ligado à albumina de soro bovino. A plataforma contendo duas fitas: uma com anticorpo e outra com o antígeno semissintético (linha teste) e outra com IgM humana. Após assepsia, são coletados 5 μm sangue periférico (capilar), colocado, a seguir, 130 μm de reagente no receptáculo da plataforma, onde se aplicam duas gotas de reagente. Após cinco a dez minutos, obtém-se o resultado (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; OSKAM; SLIM, BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Nos casos positivos, o anticorpo se liga ao antígeno e a linha de teste fica marcada. A positividade é quantificada em 1+; 2+; 3+; 4+, de acordo com a pigmentação obtida na linha de teste. Nos casos negativos, apenas a linha de controle fica marcada (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; OSKAM; SLIM, BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Figura 6 - Diagrama do teste ML Flow



Fonte: Adaptado de (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003, p.1992).

O ML Flow é um teste sensível para formas MB, porém é complementar ao diagnóstico (OSKAM; SLIM, BÜHRER-SÉKULA, 2003; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; MOURA, *et al.*, 2008).

Em amostras de soro, apresenta concordância geral de 91% com o teste Elisa, considerado padrão ouro, com Kappa de 0,77. Entre amostras de sangue total e soro, a concordância geral é de 85,9%, com Kappa de 0,70. A sensibilidade do

teste ML Flow em classificar pacientes MB é de 97,4%, sendo a especificidade de 90,2%. Os dois testes comportam-se de modo semelhante na detecção de anticorpos anti PGL-1. (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003;CASTORINA-SILVA, 2008). Contudo, o ML Flow é um teste de mais fácil execução, com melhor custo e a partir dele, obtém-se o resultado mais rápido (CASTORINA- SILVA, 2008).

Grossi e colaboradores (2008) realizaram estudo descritivo e exploratório comparando o ML Flow, a baciloscopia e a classificação da hanseníase em PB e MB. A amostra foi constituída por 1.041 casos novos de hanseníase, em 13 municípios de Minas Gerais. Observou-se soropositividade do ML Flow em 50,8% dos casos novos. A baciloscopia foi positiva em 27,1%, enquanto 39,5% dos pacientes testados apresentavam seis ou mais lesões cutâneas. Houve concordância moderada entre o ML Flow, a classificação pelo número de lesões cutâneas e a baciloscopia (Kappa: 0,51 e 0,48, respectivamente) e concordância substancial com a classificação final (Kappa:0,77) (GROSSI, *et al.*,2008).

Lyon e colaboradores (2008a) realizaram estudo descritivo e exploratório relacionando os resultados do teste sorológico ML Flow ao IB. A amostra foi constituída por 60 casos novos de hanseníase. Para a baciloscopia, foi utilizada a coleta de esfregaço dérmico em quatro sítios, sendo o resultado expresso pelo IB. O ML Flow mostrou forte associação com a baciloscopia, observando-se que o aumento gradativo do IB acompanhava-se pelo aumento semiquantitativo dos níveis de anticorpos medidos pelo ML Flow, o qual foi positivo em 100% dos casos com baciloscopia positiva. Observou-se associação significativa entre o resultado do teste sorológico ML Flow e a baciloscopia. Os autores sugerem que a incorporação do teste sorológico ML Flow como instrumento auxiliar na classificação dos pacientes de hanseníase, para fins de terapêutica, poderia prevenir tratamento possivelmente insuficiente em casos clinicamente PB (que apresentaram sorologia positiva) e tratamento possivelmente excessivo em pacientes clinicamente MB (com sorologia negativa), em importante número de casos (LYON, *et al.*,2008a).

Contin e colaboradores (2011) também relacionaram ML Flow à baciloscopia. Realizaram estudo retrospectivo avaliando prontuário de 55 pacientes virgens de tratamento, classificados em PB ou MB. Foram submetidos à baciloscopia e o teste de ML Flow. Nos MB, a baciloscopia foi positiva em 80% dos casos, o ML Flow foi positivo em 82,5%. Entre os PB, o ML Flow foi positivo em 37,5% e a baciloscopia

do esfregaço foi negativa em 100% dos casos. A concordância entre os resultados da baciloscopia do esfregaço e ML Flow foi de 87,5%. Concluíram que o ML Flow é um teste rápido, de fácil manuseio em campo, menos invasivo que a baciloscopia, podendo ser útil para auxiliar na decisão terapêutica em locais de difícil acesso a serviços de referência (CONTIN, *et al.*,2011).

Oliveira e colaboradores (2008) relataram sete casos de hanseníase MB e dois casos com suspeição de hanseníase atendidos em situações distintas do atendimento clínico-dermatológico na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Havia dificuldades no diagnóstico, visto que os casos não tinham sinais e sintomas cardinais da hanseníase. Considerou-se que o teste sorológico ML Flow utilizado como ferramenta auxiliar foi útil no processo de diagnóstico ou exclusão de cada caso e facilitou as discussões acadêmicas na hora do exame clínico. A sorologia e baciloscopia foram consideradas como instrumentos rápidos e de baixo custo para a confirmação de casos MB atípicos. Elas complementaram o processo diagnóstico e classificação dos casos para fins terapêuticos. A vantagem da baciloscopia está na sua capacidade de confirmação do diagnóstico. A vantagem da sorologia é sua aplicabilidade para uso direto por profissionais de saúde no momento da consulta, visto que os resultados são imediatos (OLIVEIRA, *et al.*,2008).

Barreto e colaboradores (2008) também avaliaram o teste ML Flow como ferramenta auxiliar no diagnóstico e conduta terapêutica. Comparou-se o número de lesões e a classificação de Ridley e Jopling em 21 pacientes dimorfos e que seriam classificados como PB, de acordo com critério do número de lesões. O teste ML Flow foi positivo em 66,6% desses pacientes - quatro DV e 10 DT - e negativo em 33,3% - cinco DT e dois DV. Constataram que a classificação da hanseníase baseada somente na contagem de lesões pode falhar em diagnosticar casos MB e que o ML Flow é ferramenta útil no diagnóstico de hanseníase dimorfa com até cinco lesões cutâneas, além de mostrar-se muito sensível na detecção de casos MB (BARRETO *et al.*,2008).

3.4.1 ML Flow em contatos de hanseníase

O ML Flow é considerado um teste que auxilia na detecção de contatos que tendem a desenvolver hanseníase, independentemente da forma clínica do caso-índice (ANDRADE *et al.*, 2008; MOURA *et al.*, 2008).

Levantamentos populacionais sugerem que a infecção subclínica seja 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 (BAGSHAWE *et al.*, 1990; CELLONA *et al.*, 1993; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003; VAN BEERS *et al.*, 1994).

Nesse contexto, a soropositividade ao ML Flow, nos contatos, pode ser considerada um indicador indireto da disseminação da infecção pelo *M. leprae* (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003). A soropositividade entre contatos e não contatos em áreas de alta endemia é similar (MOURA *et al.*, 2008).

A soropositividade ao ML Flow entre contatos varia entre 5,65 % a 45%. (ANDRADE *et al.*, 2008; BAZAN-FURINI *et al.* 2011; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; CALADO *et al.*, 2005; CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005; CARVALHO *et al.*, 2015; DOUGLAS *et al.*, 2004; DÜPRE *et al.*, 2012; FERREIRA; ANTUNES, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2014).

Estudos longitudinais observaram que o adoecimento entre soropositivos varia de 2 a 13% (ANDRADE 2012; ARAUJO, *et al.*, 2015 BRASIL *et al.*, 2003; CARDONA-CASTRO, 2005; 2008; DOUGLAS *et al.*, 2004; DUPPRE *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008)

A soropositividade associou-se à elevação de 8,6 vezes o risco de hanseníase entre os contatos em quatro anos de seguimento (BRASIL *et al.*, 2003) e em outro estudo o risco foi de 7,65 vezes após sete anos de acompanhamento (DOUGLAS *et al.*, 2004).

Andrade e colaboradores (2008) realizaram estudo transversal, descritivo, analisando o comportamento do ML Flow em 2.840 contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase detectados em 14 serviços de saúde de 13 municípios de Minas Gerais. Os contatos foram classificados, de acordo com o caso-índice, em contatos de pacientes PB ou MB. O ML Flow foi positivo em 20,5% dos contatos de hanseníase, sendo maior nos contatos do sexo masculino (22,4%), nos maiores de 15 anos (21,7%) e nos contatos de doentes MB (23,9%). A chance de um contato ser soropositivo foi maior se este convivia com caso MB, tivesse idade superior a 15 anos e fosse do sexo masculino (ANDRADE, *et al.*, 2008).

Calado e colaboradores (2005) realizaram estudo transversal, objetivando estimar a prevalência da soropositividade em 1866 contatos, domiciliares e

peridomiciliares, de todos os casos novos notificados como hanseníase, no período de 1998 a 2002, residentes no segundo distrito do Município de Duque de Caxias. Neste estudo foi avaliada a relação de soropositividade do teste ML Flow com sexo, domicílio/peridomicílio e idade dos contatos, além da classificação operacional MB/PB dos casos-índice. Foi avaliada a magnitude da infecção mediante a determinação de soropositivos nesta população de risco, para posterior acompanhamento da coorte de contatos soropositivos e soronegativos (CALADO, et al., 2008).

Os resultados deste estudo mostraram que a soropositividade ao ML Flow de 15,6%, não teve significância estatística, em relação ao gênero. Ao avaliar a idade, a positividade para os menores de 15 anos, correspondeu a 31% da amostra. Entre os maiores de 15 anos, que correspondem a 68% da amostra, a positividade foi de 16%. A soropositividade foi duas vezes maior nos casos MB (67,5%) que nos PB (32,5%). Os autores ressaltaram a importância da avaliação, tanto do contato peridomiciliar, quanto do contato social de hanseníase e indicam a necessidade de verificar todos os contatos, inclusive no peridomicílio (CALADO *et al.*, 2005).

Ferreira e Antunes (2008) determinaram a soropositividade do teste ML Flow e testaram associações do resultado em pacientes e contatos de pacientes com hanseníase menores de 18 anos. A amostra foi composta por 115 casos novos de hanseníase e 1.011 contatos intradomiciliares, menores de 18 anos, que realizaram o teste ML Flow. Observou-se soropositividade em 21,7% dos pacientes e 19,7% dos contatos. Indicou-se que o teste ML Flow poderia ser utilizado também na infância para ajudar na correta classificação de pacientes e na identificação dos contatos com maior risco de desenvolver hanseníase (FERREIRA; ANTUNES, 2008).

3.5 Condições sociodemográficas e contatos de hanseníase

Existem diversos estudos sobre hanseníase e condição social. Tem-se percebido maior adoecimento em populações que vivem em situação de vulnerabilidade social. Embora haja suspeita de haver associação entre hanseníase e pobreza, esta afirmação não foi ainda confirmada (BRITTON; LOCKWOOD 2004; LOCKWOOD; SUNEETHA 2005).

No estudo de Carvalho (2012), em relação à positividade do ML Flow, observou-se não haver diferença com a renda familiar, número de cômodos por moradia, ou na qualidade das instalações sanitárias (CARVALHO, 2012).

Barreto (2011), ao comparar o adoecimento entre contatos de hanseníase e pacientes não observou significância estatística ao analisar a renda familiar, número de cômodos e condições sanitárias. Entretanto, observou-se maior adoecimento em indivíduos com nível inferior de escolaridade, com significância estatística (BARRETO, 2011).

O aumento da detecção de casos novos em menores de 15 anos em municípios de Minas Gerais foi associado a fatores como o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* e a média de anos de estudo dos chefes de domicílios, mostrando que existe influência social e econômica no adoecimento de crianças (FERREIRA, 2012).

O IDH reúne três requisitos: **longevidade**, definido como a oportunidade de se levar uma vida longa e saudável; **educação**, concebida como a oportunidade de ter acesso ao conhecimento e **renda**, que é definida como poder desfrutar de um padrão de vida digno. Eles representam a oportunidade de uma sociedade de ter vidas longas e saudáveis, de ter acesso a conhecimento, e de ter comando sobre os recursos de forma a garantir um padrão de vida digno. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) é obtido pela média geométrica dos índices das dimensões Renda, Educação e Longevidade, com pesos iguais (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD, 2013).

O índice de Gini é um instrumento usado para medir o grau de concentração de renda. Ele aponta a diferença entre os rendimentos dos mais pobres e dos mais ricos (PNUD, 2013). Há necessidade de identificação dos fatores determinantes da hanseníase possivelmente associados à pobreza e à desigualdade e da melhor compreensão de sua influência patogênica, do ponto de vista biológico e sociodemográfico. (FINE *et al.*, 1997; FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014, IMBIRIBA *et al.* 2009, SALES *et al.*, 2011; KERR-PONTES *et al.*, 2004; BRITTON; LOCKWOOD 2004; LOCKWOOD; SUNEETHA 2005).

Não foram encontrados estudos que relacionassem essas condições ao teste de Mitsuda em contatos de hanseníase. Seria possível estabelecer uma relação causal entre fatores sociais e a imunidade celular expressa pelo teste de Mitsuda?

Diante do exposto, considerou-se pertinente verificar a possível associação entre a soropositividade do ML Flow e a reatividade do teste de Mitsuda com fatores sóciodemográficos de contatos de pacientes com hanseníase.

4 HIPÓTESES E OBJETIVOS

4.1 Hipóteses

Diante do contexto apresentado, as hipóteses do estudo foram:

- a) o cálculo da área total do teste de Mitsuda pode contribuir para aprimoramento da leitura e precisão dos resultados;
- b) a positividade do ML Flow pode estar associada a menor área reativa do teste de Mitsuda em contatos intradomiciliares de hanseníase;
- c) a vacinação com BCG poderá interferir na positividade do ML Flow e na reatividade do teste de Mitsuda em contatos de hanseníase;
- d) fatores sociodemográficos podem interferir na soropositividade do teste ML Flow e na reatividade do teste de Mitsuda em contatos de hanseníase;
- e) fatores como tempo de convívio com o caso-índice, proximidade e grau de parentesco podem interferir na soropositividade do teste ML Flow e na reatividade do teste de Mitsuda em contatos de hanseníase;
- f) índice Baciloscópico, grau de incapacidade e forma clínica do caso-índice podem estar associados à soropositividade do teste ML Flow e à reatividade do teste de Mitsuda em contatos de hanseníase.

4.2 Objetivo geral

Avaliar o perfil sociodemográfico, epidemiológico e sua relação com os testes ML Flow e Mitsuda dos contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase atendidos no Serviço de Dermatologia Sanitária do HEM da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), Belo Horizonte, Minas Gerais.

4.3 Objetivos específicos

- a) comparar os resultados obtidos entre a média dos diâmetros e a área total do teste de Mitsuda;
- b) detectar anticorpos PGL-1 IgM por meio da técnica do ML Flow em contatos de hanseníase;
- c) verificar a reatividade ao teste de Mitsuda e sua relação com a positividade ao teste ML Flow em contatos de hanseníase;

- d) verificar a relação entre a soropositividade do ML Flow, reatividade do teste de Mitsuda e vacinação com BCG;
- e) analisar o perfil sociodemográfico e epidemiológico dos contatos intradomiciliares e sua relação com o teste ML Flow e o teste de Mitsuda;
- f) verificar a possível associação entre soropositividade do teste ML Flow e reatividade do teste de Mitsuda com o tempo de convívio, proximidade e grau de parentesco com o caso-índice;
- g) estabelecer relação entre soropositividade do ML Flow e área reativa do Mitsuda dos contatos com a forma clínica, classificação operacional, índice baciloscópico e grau de incapacidade dos casos-índice.

5 MÉTODOS

5.1 Delineamento e estratégias do estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e exploratório, com abordagem quantitativa, realizado no Ambulatório do Centro de Referência Estadual em Dermatologia Sanitária do HEM, que atende pacientes de Minas Gerais, no período de novembro de 2015 a agosto de 2016.

A instituição conta com equipe multidisciplinar incluindo médicos dermatologistas, hansenólogos, oftalmologistas, ortopedista, fisioterapeutas, terapeuta ocupacional, enfermeiros, psicólogo, e assistentes sociais.

São atendidos casos novos, recidivas de hanseníase, pacientes com surtos reacionais e contatos de hanseníase. Também é realizado atendimento para prevenção de incapacidades e reabilitação.

A amostra foi constituída por contatos domiciliares de hanseníase, com idade entre 10 e 65 anos e seus respectivos casos-índice notificados no HEM.

5.2 Cálculo amostral

O Ambulatório de Dermatologia Sanitária atende, em média, 100 casos novos de hanseníase ao ano. Segundo dados do Ministério da Saúde, a média de contatos por paciente é de 3,4 (BRASIL, 2015). Para realização do cálculo amostral, com nível de confiança de 95% e margem de erro de 4%, levou-se em consideração o percentual de 90% de contatos examinados no Brasil no ano de 2014 (BRASIL, 2015) e soroprevalência de ML Flow em Minas Gerais de 20,5% em contatos de hanseníase (ANDRADE *et al.*, 2008). Com isso, determinou-se amostra de 86 contatos de casos novos de hanseníase para realização deste estudo.

5.3 Aspectos éticos

Foram utilizadas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 466/12 “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos”. O projeto foi aprovado pelo Coep da UFMG, conforme CAAE nº 2554988016000005149 (Anexo 1) e pelo Comitê de Ética do HEM.

Todos os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa de forma voluntária e foram esclarecidos quanto aos objetivos e métodos do estudo. Ao concordarem em participar, após terem lido e compreendido o TCLE, todos assinaram o documento em duas vias, ficando uma com o voluntário da pesquisa e outra com o pesquisador responsável.

5.4 Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão

- a) contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase, atendidos no HEM;
- b) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- c) idade entre 10 e 65 anos.

5.5 Critérios de elegibilidade: critérios de exclusão

- a) impossibilidade ou indisponibilidade para a realização dos exames propostos;
- b) não concordância na participação da pesquisa;
- c) contatos em tratamento imunossupressor ou comorbidade imunossupressora;
- d) contatos sociais;
- e) contatos diagnosticados com hanseníase na primeira consulta.

5.6 Instrumentos e coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Dermatologia do HEM, localizado em Belo Horizonte, no período de novembro de 2015 a agosto de 2016.

Após os procedimentos para busca ativa relatados no Apêndice B, realizou-se o agendamento dos contatos que foram orientados sobre a pesquisa, e assinaram o TCLE. Foi realizada avaliação dermatoneurológica, e os contatos responderam ao questionário estruturado (Apêndice C) e se submeteram à realização do teste sorológico ML Flow e do teste de Mitsuda. Contatos que apresentavam algum sinal sugestivo de hanseníase foram encaminhados à consulta médica. Os que tiveram diagnóstico confirmado na primeira consulta não foram incluídos nesta pesquisa.

Os retornos para leitura do teste de Mitsuda foram agendados para 21-28 dias. Foi feita leitura com régua milimetrada, registro da dermatoscopia digital por meio do *software* Dermatologia *web*.

Os contatos foram atendidos conforme protocolo (Apêndices C, D, E). Os dados coletados foram digitados em banco de dados específico.

Figura 7 - Fluxograma de coleta de dados



Fonte: elaborada pelo autor.

5.6.1 Realização do teste ML Flow

Os kits do teste foram adquiridos na Universidade Federal de Goiás, sob coordenação da Dra. Samira Bühler.

Após assepsia foram coletados 5 μ m sangue capilar. O sangue foi colocado no receptáculo da plataforma. Em seguida foram aplicadas 130 μ m de reagente. Após dez minutos foi obtido o resultado. O resultado do teste foi considerado válido quando a linha de controle era claramente visível. A positividade foi quantificada em 1+; 2+; 3+; 4+, de acordo com a pigmentação obtida na linha de teste. Nos casos negativos, apenas a linha de controle permaneceria marcada (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

Foi realizada leitura qualitativa (positivo/negativo) e semiquantitativa (0;1+ 2+ 3+ 4+) por 5 leitores para posterior análise de concordância.

Após a leitura dos resultados, os dispositivos do teste foram armazenados em caderno de registros da pesquisa com identificação.

5.6.2 Realização do teste de Mitsuda

O Mitsuda é uma suspensão de bacilos íntegros obtidos a partir de hansenomas de pacientes virgens de tratamento e mortos pelo calor. A concentração é $6,0 \times 10^7$ (60 milhões bacilos/ml) ou $6,0 \times 10^6$ bacilos no inóculo que é de 100ul (0,1ml). Os frascos com antígeno de Mitsuda foram gentilmente cedidos pela pesquisadora Vânia Nieto Brito de Souza, chefe da Equipe Técnica de Imunologia do Instituto Lauro de Souza Lima Bauru, São Paulo.

Após assepsia administraram-se 0,1 mL do antígeno de Mitsuda no terço médio da face anterior do antebraço direito dos contatos. Os mesmos foram orientados a retornar após 21-28 dias, para leitura do teste. O agendamento do retorno foi realizado no mesmo dia do primeiro atendimento. Foi feito contato telefônico cerca de três dias antes do agendamento para confirmação do retorno e, caso possível, reagendamento para leitura dentro do período máximo de 28 dias após inoculação.

5.6.3 Leitura e cálculo de área do teste de Mitsuda

A leitura da reação de Mitsuda foi realizada de acordo com o seguinte protocolo:

- a) Leitura por dermatoscopia digital: foi utilizado o dermatoscópio Dino-Lite AM4113ZT, que apresenta resolução de 1.3 Mega Pixel e Interface USB 2.0. Após observação do aspecto da lesão, o dermatoscópio digital era aproximado à pele do contato e feito registro da dermatoscopia por meio do *software* Dermatologia web, conforme ilustrado nas Figuras 8, 9 e 10.

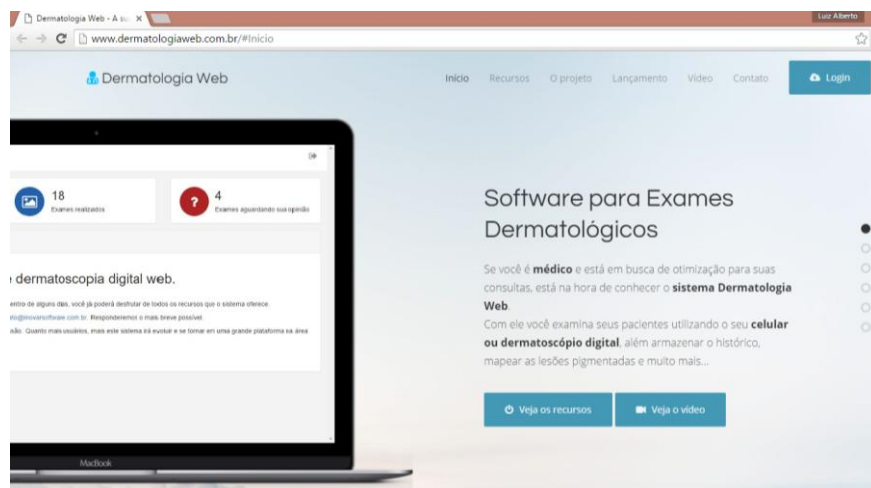
Figura 8- Dermatoscópio digital



Fonte: dados da pesquisa.

O sistema *Dermatologia Web* é utilizado para documentação fotográfica de tratamentos dermatológicos. Engloba a funcionalidade de armazenamento de fotografias. Consiste em um prontuário eletrônico de imagens móvel via web que pode ser usado em qualquer plataforma móvel e computadores conectados à internet. Apresenta o recurso de senha para login e ferramentas de tecnologia de informação que garantem a segurança e sigilo aos dados armazenados no prontuário (PORTO, 2016a; PORTO, 2016b). A figura 9 representa a plataforma dermatologia web que é acessada pelo endereço *www.dermatologiaweb.com.br*.

Figura 9 - Software dermatologia web

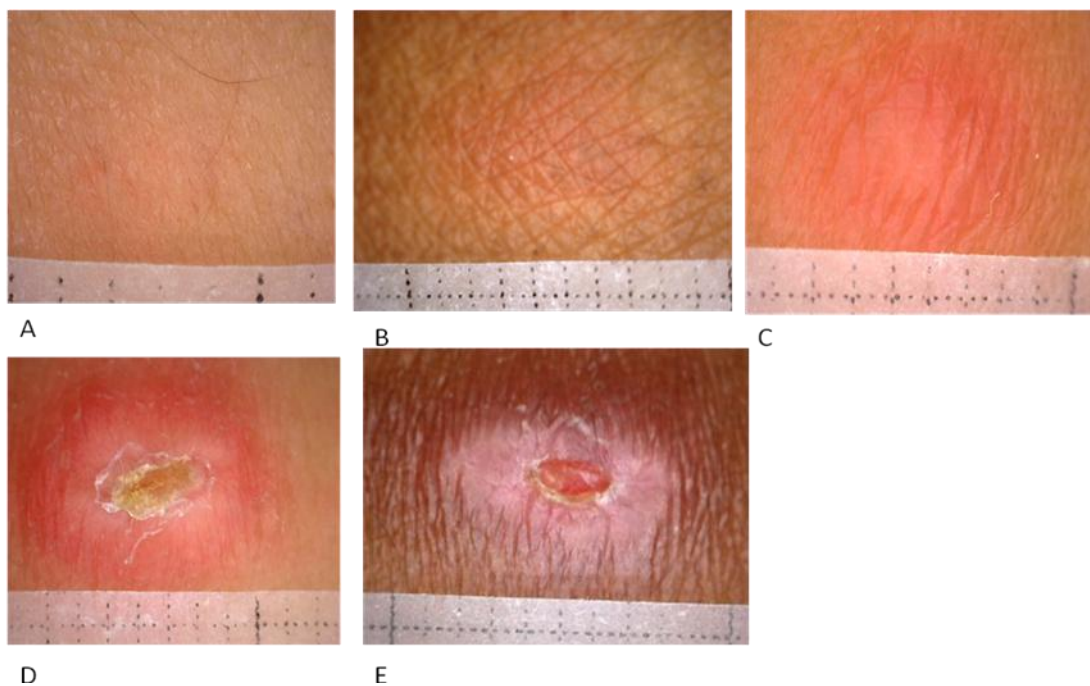


Fonte: dados da pesquisa

Foi utilizado o cálculo da área por meio do software *Image Tool 3.0*. Este *software* foi desenvolvido na Universidade do Texas para o *Microsoft Windows*. Tem diversas ferramentas que permitem exibir, editar, analisar, processar, salvar e imprimir imagens em escala de cinza ou colorido (SOUSA; VASCONCELOS; SOARES, 2012).

Para a utilização do programa, registrava-se a imagem concomitantemente ao uso de uma régua milimetrada próximo à área para que o *software* pudesse ser calibrado em milímetros. Ao contornar a lesão com a ferramenta específica, o programa apresentava o resultado da área total em mm² (Apêndice F).

Figura 10 – Teste de Mitsuda por dermatoscopia



Legenda: **A=** (-) ausência de elemento visível ou palpável; **B=** (±) discreta infiltração, menor que 3 mm; **C=** (+) Infiltração franca, pápula ou nódulo com diâmetro de 3 a 5 mm.; **D =** (++) infiltração nodular com mais de 5 mm de diâmetro; **E=** (+++) quando há ulceração do infiltrado.

Fonte: dados da pesquisa

b) **Leitura padronizada:** Para identificar a área de induração, após observação do aspecto da reação, era feita palpação do local da aplicação do teste, delimitação das bordas externas, deslizando a ponta de uma caneta esfereográfica até encontrar a área de induração. A seguir, posicionava-se a régua milimetrada para medida dos diâmetros transversal e horizontal. Caso fosse observado eritema além dos limites da induração, este não era considerado na mensuração. Em seguida, era feito cálculo dos diâmetros para obtenção do resultado do teste e registro em prontuário e

nos registros da pesquisa. Para delimitar a área total em mm², realizava-se cálculo de acordo com o formato da reação: círculo: $\pi * r^2$ (“pi” multiplicado pelo raio ao quadrado) ou elipse $r_1 * r_2 * \pi$ (raio 1 multiplicado por raio 2, multiplicado por “pi”).

“PI” (π) é a décima sexta letra do alfabeto grego, a letra ρ . É a primeira letra da palavra perímetro em grego (περιμετρος). É também o símbolo que indica a razão entre o perímetro de uma circunferência e seu diâmetro, um número cujo valor aproximado é de 3,141592654. (IMENES; LELLIS, 2002)

O cálculo foi realizado em programa de banco de dados (Excel).

5.6.4 Variáveis do estudo

As variáveis dependentes utilizadas foram o ML Flow e o teste de Mitsuda, tanto a média dos milímetros quanto a área total (Quadro 3). As características das variáveis independentes empregadas no estudo encontram-se nos Quadros 4 a 6.

Quadro 3 – Variáveis dependentes: teste ML Flow e teste de Mitsuda

Variável	Classificação	Resposta
ML Flow	categórica	positivo / negativo
ML Flow semiquantitativo	categórica	negativo/duvidoso /+1/+2/+3/+4
Área do teste de Mitsuda	quantitativa	milímetros quadrados
Mitsuda - média dos diâmetros	categórica	milímetros
Mitsuda classificação	categórica	negativo(< 5 mm) /positivo (≥ 5mm)

As seguintes variáveis independentes foram utilizadas:

Quadro 4- Fatores sociodemográficos e condições de moradia

Variável	Classificação	Resposta
sexo	categórica	masculino/feminino
faixa etária	categórica	menor de 18 /18 a 60 anos/ maior que 60 anos
idade	quantitativa	... anos
raça/cor	categórica	branca / preta / parda/amarela
renda	categórica	sem renda/ menor que 1 SM/ 1 a 2,9 SM / 3 a 4,9 SM /> 5 SM
renda familiar	categórica	sem renda/ menor que 1 SM/ 1 a 2,9 SM / 3 a 4,9 SM /> 5 SM
rede de água	categórica	sim / não
rede de esgoto	categórica	sim / não
zona de residência	categórica	rural / urbana
estado civil	categórica	solteiro/casado/viúvo/divorciado
escolaridade	categórica	analfabeto/ fundamental/ médio/ técnico/ superior
pessoas no domicílio	quantitativa	1,2,3...
número de cômodos	quantitativa	1,2,3...
pessoas /número de cômodos	quantitativa	1,2,3
número de quartos	quantitativa	1,2,3..
Cicatriz BCG	categórica	nenhuma, uma, duas , três
Índice de Massa Corporal (IMC)	categórica	baixo peso/eutrófico/sobrepeso/obesidade grau I/ obesidade grau II

Quadro 5 - Variáveis relacionadas ao caso-índice

Variável	Classificação	Resposta
Forma clínica (CI)	categórica	TT, DT, DD, DV, VV
Classificação operacional (CI)	categórica	multibacilar, paucibacilar
Grau de incapacidade (CI)	categórica	0,1,2
IB Médio (CI)	categórica	0 a 6

Legenda: CI= Caso-índice, TT= tuberculoide tuberculoide, DT= dimorfo tuberculoide, DD: dimorfo dimorfo, DV= dimorfo virchowiano, VV: virchowiano virchowiano, IB= Índice Baciloscópico.

As variáveis relacionadas ao parentesco foram definidas de acordo com o código civil brasileiro. O parentesco linear é definido por pessoas que estão ligadas em uma relação de ascendentes e descendentes, como por exemplo, avô, pai, neto, filho. O parentesco em linha colateral é aquele em que as pessoas são provenientes de um só tronco, sem descender umas das outras, seriam os irmãos, primos, tios, sobrinhos. Parentesco por afinidade é definido como aquele parentesco que se estabelece a partir de uma união com outra pessoa. São limitados aos ascendentes, descendentes e irmãos do cônjuge ou companheiro (BRASIL, 2008).

A respeito das variáveis ambientais, o índice varia de 0 a 1. Índices até 0,499 indicam desenvolvimento humano baixo, de 0,500 a 0,799 médio, de 0,800 a 0,899 indicam desenvolvimento humano elevado, e acima de 0,900 muito elevado (PNUD, 2013).

Numericamente o índice de Gini varia de 0 a 1, sendo que 0 representa a situação de total igualdade, ou seja, todos têm a mesma renda, e o valor 1 significa completa desigualdade de renda, ou seja, se uma só pessoa detém toda a renda do lugar (PNUD, 2013).

Quadro 6 - Variáveis relacionadas à proximidade com o caso-índice

Variável	Classificação	Resposta
Tempo de convívio	quantitativa	anos
Grau de convívio ou parentesco	categórica	linear, colateral, afinidade, cônjuge
Dorme com caso-índice	categórica	sim / não
Doentes no convívio além do caso-índice	quantitativa	1,2,3,4...

Quadro 7- Variáveis ambientais

Variável	Classificação	Resposta
Classificação do IDHM	categórica	alto, médio,baixo
IDHM	quantitativa	0 a 1
Índice de GINI	quantitativa	0 a1

Legenda: IDHM= Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

5.7 Tratamento e análise dos dados

Os dados e informações obtidos no estudo foram organizados em banco de dados para viabilizar a realização da análise estatística. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão

Em todas as análises foi utilizado o *software* estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0.

5.7.1 Fatores associados aos resultados do ML Flow e ao Mitsuda categorizado

5.7.1.1 Análise univariada

Na análise univariada para avaliar os fatores associados aos resultados dos testes ML Flow e Mitsuda categorizados em positivo e negativo, para comparação

das variáveis categóricas foram realizados os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Na comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, já que as variáveis apresentavam distribuição assimétrica. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov (Apêndice G).

5.7.1.2 Análise multivariada

Na análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão logística binária. Para entrada das variáveis preditoras no modelo considerou-se um valor-p menor que 0,20 na análise univariada. Utilizou-se o critério *backward* para entrada das variáveis no modelo e para permanência das variáveis no modelo final adotou-se um nível de 5% de significância.

Após ajuste do modelo final, avaliou-se a estimativa do *Odds Ratio* (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). O ajuste do modelo foi avaliado por meio da estatística de Hosmer & Lemeshow (HOMER; LEMESHOW, 2000).

5.7.2 Fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda

5.7.2.1 Análise univariada

Na análise univariada para avaliar os fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda, para comparação das variáveis categóricas foram realizados os testes de Mann-Whitney, na comparação de dois grupos, ou Kruskal-Wallis na comparação de três ou mais grupos. Na comparação das variáveis numéricas utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Optou-se pela utilização de testes não-paramétricos pelo fato da variável área do teste de Mitsuda não apresentar distribuição normal segundo teste de normalidade.

5.7.2.2 Análise multivariada

Na análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão linear. Para entrada das variáveis preditoras no modelo, considerou-se um valor-p menor que 0,20 na análise univariada. Utilizou-se o critério *backward* para entrada das variáveis no

modelo e para permanência das variáveis no modelo final adotou-se um nível de 5% de significância.

Após ajuste do modelo final, avaliou-se seu ajuste por meio da estimativa do coeficiente de determinação (R^2) e gráficos de diagnóstico.

6 RESULTADOS

6.1 Análises descritivas

Dos 131 contatos avaliados, a maioria era do sexo feminino (62,6%), com mediana de idade de 31 anos, e 78,6% de adultos (idade de 18 a 60 anos). A cor de pele mais frequente foi a parda (42,0%), a renda individual (55,0%) e familiar (65,6%) de um a 2,9 salários mínimos. Observou-se que 19,8% dos entrevistados não contavam com rede de água, 29,0% não tinham rede de esgoto e 27,5% moravam em zona rural. O estado civil mais frequente foi o solteiro (49,6%), e a escolaridade predominante foi o ensino médio (38,9%), seguida do ensino fundamental (37,4%). O número mediano de pessoas no domicílio e o de cômodos foi de seis (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas, em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

Variável	Frequência	Percentual
Sexo		
Feminino	82	62,6
Masculino	49	37,4
Idade		
Média ± desvio-padrão		32,7 ± 15,1
Mediana (mínimo - máximo)		31,0 (10,0 – 65,0)
Faixa etária		
Menor que 18 anos	23	17,6
18 a 60 anos	103	78,6
Mais de 60 anos	5	3,8
Raça/Cor		
branca	47	35,9
preta	28	21,4
amarela	1	,8
parda	55	42
Renda		
sem renda	12	9,2
menor que 1 Salários mínimo	43	32,8
1 a 2,9 Salários mínimos	72	55,0
3 a 4,9 Salários mínimos	4	3,1
Renda Familiar		
0 a menor que 1 Salários mínimos	5	3,8
1 a 2,9 Salários mínimos	86	65,6
3 a 4,9 Salários mínimos	38	29
Maior que 5 Salários mínimos	2	1,5
Rede de água		
não	26	19,8
sim	105	80,2
Rede de esgoto		
não	38	29
sim	93	71
Zona de residência		
urbana	95	72,5
rural	27,5 36	27,5
Estado civil		
solteiro	65	49,6
casado	58	44,3
viúvo	3	2,3
divorciado	5	3,8
Escolaridade		
Analfabeto	5	3,8
fundamental	49	37,4
médio	51	38,9
técnico	13	9,9
superior	13	9,9
Pessoas no domicílio		
Média ± desvio-padrão		6,1 ± 2,4
Mediana (mínimo - máximo)		6 (3 - 14)
Número de cômodos		
Média ± desvio-padrão		6,1 ± 1,3
Mediana (mínimo - máximo)		6 (2 - 12)
Pessoas/nº de cômodos		
Média ± desvio-padrão		1,1 ± 0,5
Mediana (mínimo - máximo)		1 (0 - 3)
Número de quartos		
Média ± desvio-padrão		2,8 ± 0,7
Mediana (mínimo - máximo)		3 (1 - 4)

Dos contatos participantes, 45% apresentavam uma cicatriz de BCG, mesmo percentual para duas cicatrizes.

Dentre os contatos, 93,9% tinham CI com classificação operacional MB; 37,4% dos contatos tinham CI com grau 2 de incapacidade e 49,6% tinha IB do CI negativo. Declararam dormir com o caso índice 36,6% dos contatos, e a maior parte (26,7%) era de filhos do CI. O IMC foi classificado como eutrófico para a maioria dos contatos (57,3%) e o tempo mediano de convívio foi de 18 anos (Tabela 2). Obteve-se amostra de 47 casos-índice com uma média de 2,97 contatos por paciente.

Tabela 2 - Distribuição de frequências das características dos 131 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

Variável	Frequência	Percentual
Cicatriz BCG		
nenhuma	8	6,1
uma	59	45
duas	59	45
três	5	3,8
Forma clínica do caso-índice		
TT	8	6,1
DT	49	37,4
DD	15	11,5
DV	14	10,7
VV	45	34,4
Classificação operacional do caso-índice		
MB	123	93,9
PB	8	6,1
Grau de incapacidade do caso-índice		
0	40	30,5
1	42	32,1
2	49	37,4
Índice Baciloscópio do caso-índice		
0	65	49,6
1	6	4,6
2	7	5,3
3	5	3,8
4	33	25,2
5	15	11,5
6	0	0
Dorme com caso-índice		
não	83	63,4
sim	48	36,6
Grau de parentesco e relação de convívio		
mãe	8	6,1
pai	2	1,5
filho	35	26,7
neto	11	8,4
irmão	16	12,2
outros	25	19,1
cônjuge	16	12,2
enteado	2	1,5
cunhado	5	3,8
amigo	3	2,3
nora/genro	6	4,6
outros	2	1,5
IMC		
baixo peso	16	12,2
eutrófico	75	57,3
sobrepeso	28	21,4
obesidade grau I	9	6,9
obesidade grau II	3	2,3
Tempo de convívio (anos)		
Média ± desvio-padrão		18,04 ± 13,22
Mediana (mínimo - máximo)		18,00 (0 - 58)

TT: forma tuberculoide; DT: dimorfa tuberculoide; DD: dimorfa dimorfa; DV: dimorfa virchowiana; VV: virchowiana; IB = Índice Baciloscópio; IMC = Índice de Massa Corporal.

Fonte: dados da pesquisa

O IDH do município dos contatos avaliados é classificado como alto em 60,3% dos casos e teve mediana de 0,73. O índice de Gini apresentou mediana de 0,49 com mínimo de 0,30 e máximo de 0,60 (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição de frequências das variáveis socioeconômicas dos municípios de residência dos 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM 2015 – 2016.

Variável	Frequência	Percentual
Classificação do IDH		
Alto	79	60,3
Baixo	2	1,5
Médio	50	38,2
IDH		
Média ± desvio-padrão	0,73 ± 0,07	
Mediana (mínimo - máximo)	0,73 (0,60 – 0,80)	
Índice de Gini		
Média ± desvio-padrão	0,51 ± 0,07	
Mediana (mínimo - máximo)	0,49 (0,30 – 0,60)	

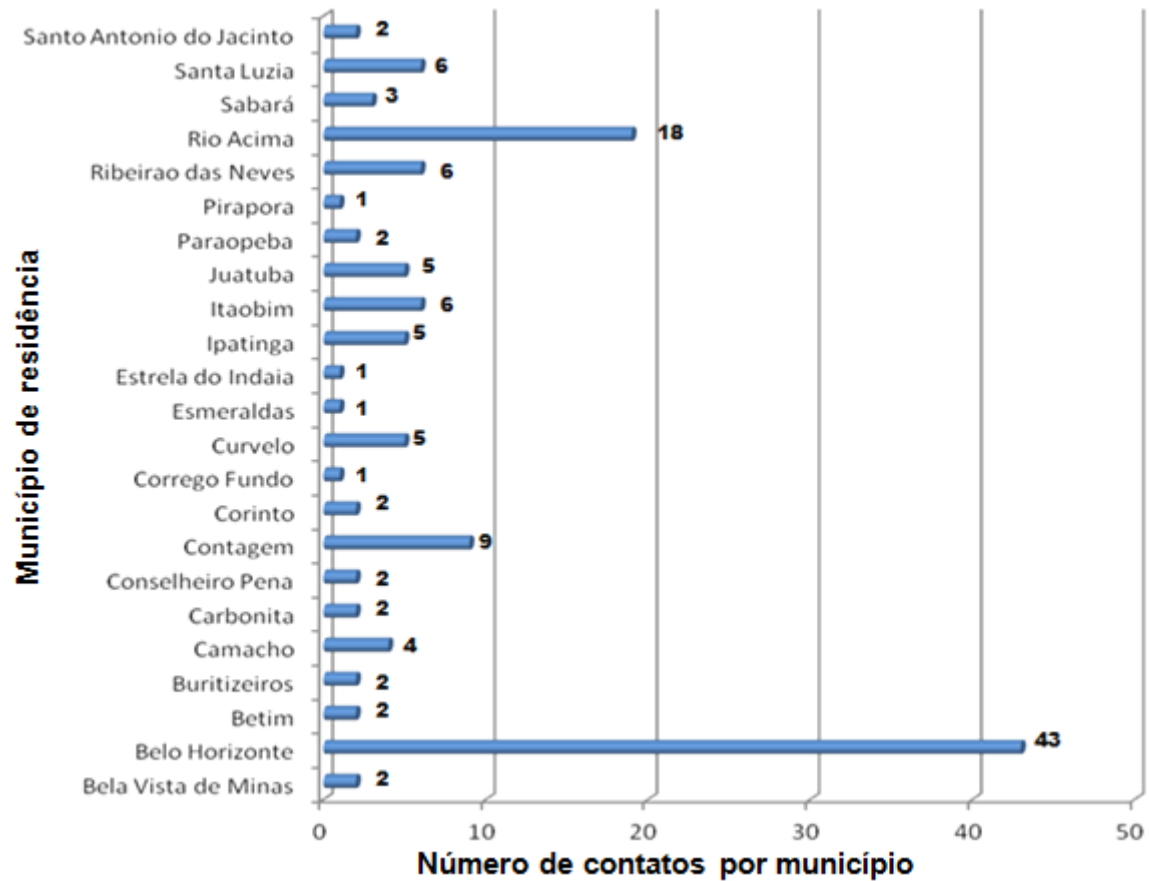
Legenda: IDH = Índice de Desenvolvimento Humano

Fonte: dados da pesquisa

A maioria dos contatos era proveniente de Belo Horizonte (43%) e região metropolitana. Vinte por cento eram contatos de CI que residiam em municípios que foram silenciosos em 2015, ou seja, não registraram nenhum caso novo no ano (Figura 11).

Os municípios de residência dos contatos estão indicados na Figura 11.

Figura 11- Município de residência dos 131 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.



Fonte: dados da pesquisa

A positividade para o ML Flow foi de 13%, sendo que, na análise semiquantitativa, 9,9% dos contatos foram classificados como positivo 1+. Com relação ao teste de Mitsuda, observou-se que 35,1% dos contatos tiveram forte positividade com a classificação de quatro cruces (++++), quando há ulceração do infiltrado. A mediana do maior diâmetro foi de 5 mm e, da área, de 20 mm². Em relação à leitura de Mitsuda, 66% dos contatos que retornaram apresentaram reação positiva (maior que 5 mm de diâmetro), conforme a Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de frequências dos resultados dos testes ML Flow e Mitsuda em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016.

Variável	Frequência	Percentual
ML Flow		
negativo	114	87
positivo	17	13
ML Flow semiquantitativo		
negativo ou duvidoso	114	87
positivo 1+	13	9,9
positivo 2+	2	1,5
positivo 3+	1	,8
positivo 4+	1	,8
Mitsuda Classificação		
negativo (<5 mm)	34	26
positivo (≥ 5mm)	66	50,4
não retorno para leitura	31	23,6
Mitsuda (maior diâmetro)		
Média ± desvio-padrão		5,3 ± 2,5
Mediana (mínimo - máximo)		5 (0 - 10)
Mitsuda (média mm)		
Média ± desvio-padrão		5,1 ± 2,3
Mediana (mínimo - máximo)		5 (0 - 10)
Área do teste de Mitsuda		
Média ± desvio-padrão		22,3 ± 18,5
Mediana (mínimo - máximo)		20 (0 - 79)

Fonte: dados da pesquisa

6.2. Fatores associados aos resultados do teste ML Flow

6.2.1 Análise univariada

Nenhum dos fatores sociodemográficos analisados apresentou associação significativa com os resultados do teste ML Flow (Tabela 5).

Tabela 5 - Fatores sociodemográficos associados à positividade do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016.

Variável	ML Flow negativo	ML Flow positivo	Valor-p
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Feminino	44 (89,8)	5 (10,2)	0,465*
Masculino	70 (85,4)	12 (14,6)	
Faixa etária			
Menor que 18 anos	20 (87)	3 (13)	0,196**
18 a 60 anos	91 (88,3)	12 (11,7)	
Mais de 60 anos	3 (60)	2 (40)	
Idade em anos			
Média ± desvio-padrão	32,4 ± 12,6	34,8 ± 18,7	0,722***
Mediana (mínimo - máximo)	31 (10 - 65)	32 (10 - 65)	
Raça/Cor			
branca	38 (80,9)	9 (19,1)	0,297*
preta	25 (89,3)	3 (10,7)	
parda	50 (90,9)	5 (9,1)	
amarela	1 (100)	0 (0)	
Renda			
Menos de 1 SM	48 (87,3)	7 (12,7)	0,942*
1 SM ou mais	66 (86,8)	10 (13,2)	
Rede de água			
Não	22 (84,6)	4 (15,4)	0,745**
Sim	92 (87,6)	13 (12,4)	
Rede de esgoto			
Não	31 (81,6)	7 (18,4)	0,259*
Sim	83 (89,2)	10 (10,8)	
Zona de Residência			
Urbana	82 (86,3)	13 (13,7)	0,780**
Rural	32 (88,9)	4 (11,1)	
Estado civil			
Sem parceiro	62 (84,9)	11 (15,1)	0,424*
Com parceiro	52 (89,7)	6 (10,3)	
Escolaridade			
até fundamental	46 (85,2)	8 (14,8)	0,600*
médio ou mais	68 (88,3)	9 (11,7)	
IMC			
Sem excesso de peso	78 (85,7)	13 (14,3)	0,584**
Com excesso de peso	36 (90)	4 (10)	
Mediana (mínimo - máximo)	5,5 (3 - 14)	6,0 (4 - 11)	
Número de cômodos			
Média ± desvio-padrão	6,1 ± 1,4	6 ± 1	0,781***
Mediana (mínimo - máximo)	6,(2 - 12)	6 (5 - 8)	
Pessoas/Nº de cômodos			
Média ± desvio-padrão	1,10 ± 0,5	1,1 ± 0,2	0,931***
Mediana (mínimo - máximo)	1 (0 - 3)	1 (1 - 2)	
Número de quartos			
Média ± desvio-padrão	2,7 ± 0,7	2,9 ± 0,7	0,268***
Mediana (mínimo - máximo)	3 (1 - 4)	3 (2 - 4)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher ***Teste de Mann-Whitney

SM= Sálario mínimo IMC = Índice de Massa Corporal

Fonte: dados da pesquisa

Dos fatores relacionados ao CI e aspectos imunológicos dos contatos, apenas os resultados do teste Mitsuda associaram-se aos resultados do teste ML Flow, observando-se menor mediana do diâmetro, média e área do Mitsuda entre os contatos com ML Flow positivo. Além disso, o predomínio de ML Flow positivo entre os contatos com Mitsuda negativo foi de 26,5% enquanto que entre aqueles com Mitsuda positivo essa prevalência cai para 9,1% (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Associação das características do caso-índice, condições de convívio, quantidade de cicatrizes de BCG e resultado do teste de Mitsuda com a soropositividade do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016.

Variável	ML negativo	ML positivo	Valor-p
	n (%)	(n %)	
Forma clínica do CI			
TT	7 (87,5)	1 (12,5)	0,943**
DT	44 (89,8)	5 (10,2)	
DD	13 (86,7)	2 (13,3)	
DV	12 (85,7)	2 (14,3)	
VV	38 (84,4)	7 (15,6)	
Classificação operacional (CI)			
PB	7 (87,5)	1 (12,5)	0,999**
MB	107 (87,0)	16 (13)	
Grau de incapacidade do CI			
0	37 (92,5)	3 (7,5)	0,515**
1	36 (85,7)	6 (14,3)	
2	41 (83,7)	8 (16,3)	
IB do CI			
Negativo	58 (89,2)	7 (10,8)	0,456*
Positivo	56 (84,8)	10 (15,2)	
Grau de convívio ou parentesco			
Linear	61 (84,7)	11 (15,3)	0,309*
Colateral	22 (88)	3 (12)	
Afinidade	18 (100)	0 (0)	
Cônjuge	13 (81,3)	3 (18,8)	
Dorme com caso-índice			
Não	71 (85,5)	12 (14,5)	0,507*
Sim	43 (89,6)	5 (10,4)	
Número de doentes no convívio além do caso-índice			
Média ± desvio-padrão	1,1 ± 1,2	1,3 ± 1,4	0,573***
Mediana (mínimo - máximo)	1,0 (0 - 4)	1,0 (0 - 4)	
Tempo de convívio (anos)			
Média ± desvio-padrão	17,2 ± 12,8	23,5 ± 14,9	0,101***
Mediana (mínimo - máximo)	17,5 (0 - 58)	24 (0 - 52)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher ***Teste de Mann-Whitney

IB =Índice Baciloscópico; BCG: vacina Bacilo de Calmette-Guérin

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 7- Associação entre quantidade de cicatrizes de BCG e resultado do teste de Mitsuda com a soropositividade do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

Variável	ML Flow negativo	ML Flow positivo	Valor- p
Cicatriz de BCG			
Nenhuma	5 (62,5)	3 (37,5)	0,185**
Uma	51 (86,4)	8 (13,6)	
Duas	53 (89,8)	6 (10,2)	
Três	5 (100)	0 (0)	
Diâmetro do teste de Mitsuda			
Média ± desvio-padrão	5,6 ± 2,4	3,2 ± 2,4	0,002***
Mediana (mínimo - máximo)	5 (0 - 10)	4 (0 - 7)	
Diâmetro teste de Mitsuda (média mm)			
Média ± desvio-padrão	5,4 ± 2,135	3,0 ± 2,138	<0,001***
Mediana (mínimo - máximo)		4(0 - 6)	
Área do teste de Mitsuda (mm²)			
Média ± desvio-padrão	24,5 ± 18,953	10,2 ± 9,7	0,002***
Mediana (mínimo - máximo)	20(0 - 79)	9(0 - 33)	
Classificação Mitsuda (categorizado)			
Negativo	25 (73,5)	9 (26,5)	0,021*
Positivo	60 (90,9)	6 (9,1)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher ***Teste de Mann-Whitney

IB =Índice Baciloscópico; BCG: vacina Bacilo de Calmette-Guérin

Fonte: dados da pesquisa

Nenhum dos fatores ambientais apresentou associação significativa com os resultados do teste ML Flow (Tabela 8).

Tabela 8 - Fatores socioeconômicos dos municípios associados aos resultados do teste ML Flow em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório do HEM, 2015-2016.

Variável	ML Flow negativo	ML Flow positivo	Valor-p
	n (%)	(n %)	
Classificação do IDH			
Alto	68 (86,1)	11 (13,9)	0,456*
Baixo	46 (88,5)	6 (11,5)	
Médio			
IDH			
Média ± desvio-padrão	0,73 ± 0,07	0,72 ± 0,07	0,645***
Mediana (mínimo - máximo)	0,73 (0,60 – 0,80)	0,72 (0,60 – 0,80)	
Índice de Gini			
Média ± desvio-padrão	0,51 ± 0,07	0,51 ± 0,05	0,742***
Mediana (mínimo - máximo)	0,50 (0,30 – 0,60)	0,48 (0,50 – 0,60)	

*Teste Qui-quadrado ***Teste de Mann-Whitney

IDH= Índice de Desenvolvimento Humano

Fonte: dados da pesquisa

Entre os contatos com ML Flow negativo, a maior parte (46,5%) teve duas cicatrizes de BCG. Dentre os positivos 1+, a maioria apresentou uma cicatriz (53,8%); dentre os positivos 2+, metade teve uma e a outra metade duas cicatrizes. Todos os contatos com resultados positivos 3+ ou 4+ todos não apresentavam cicatriz de vacinação com BCG (Tabela 9).

Tabela 9 - Fatores associados aos resultados do teste ML Flow semiquantitativo em 131 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016.

Variável	ML Flow					Valor-p*
	Negativo	Positivo 1+	Positivo 2+	Positivo 3+	Positivo 4+	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Forma clínica (CI)						
TT	7 (6,1)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,975
DT	44 (38,6)	4 (30,8)	1(50)	0 (0)	0 (0)	
DD	13 (11,4)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
DV	12 (10,5)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
VV	38 (33,3)	4 (30,8)	1 (50)	1(100)	1(100)	
Classificação operacional (CI)						
PB	7 (6,1)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,682
MB	107 (93,9)	12 (92,3)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	
Grau de incapacidade (CI)						
0	37 (32,5)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,557
1	36 (31,6)	6 (46,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
2	41 (36)	4 (30,8)	2 (100)	1 (100)	1(100)	
Índice Baciloscópio (CI)						
Negativo	58 (50,9)	6 (46,2)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0,915
Positivo	56 (49,1)	7 (53,8)	1 (50)	1 (100)	1(100)	
BCG						
Nenhuma	5 (4,4)	1 (7,7)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0,105
Uma	51 (44,7)	7 (53,8)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	
Duas	53 (46,5)	5 (38,5)	1 (50)	0(0)	0 (0)	
Três	5 (4,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mitsuda (n=100*)						
Negativo	25 (29,4)	6 (50)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0,040
Positivo	60 (70,6)	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*Teste exato de Fisher

CI= caso-índice; TT = forma tuberculoide; DT: dimorfa tuberculoide DD; dimorfa dimorfa, DV= dimorfa virchowiana; VV: virchowiana; IB = Índice Baciloscópio; PB= paucibacilar; MB= multibacilar; GI= grau de incapacidade; IB =Índice Baciloscópio; BCG: vacina Bacilo de Calmette-Guérin.

(n=100*) = cem contatos que retornaram para a leitura do teste de Mitsuda

Fonte: dados da pesquisa

A maior parte (38,6%) dos contatos com ML Flow negativo tinha CI com classificação DT. Dentre os contatos positivos 1+, 30,8% tinham CI TT ou VV; dentre os positivos 2+, metade tinha CI DT e a outra metade VV, enquanto que, entre os positivos 3+ ou 4+, todos tinham CI VV.

Independentemente da classificação do ML Flow semiquantitativo, a grande maioria dos CI dos contatos tinha classificação operacional MB.

No que se refere ao grau de incapacidade do CI, 36% dos contatos ML Flow negativos tinham CI com grau de incapacidade 2 e 46,2% dos positivos 1+ tinham CI com grau 1. Dentre os contatos positivos 2+, 3+ ou 4+, todos os CI tinham grau de incapacidade 2.

O IB do CI foi positivo em contatos com resultados de ML Flow 1+, 2+ e 3+, enquanto CI com IB negativo tiveram contatos com resultado de ML Flow 1+ e 2+.

Quanto ao resultado do teste de Mitsuda, 70,6% dos contatos ML Flow negativos tiveram Mitsuda positivo, enquanto que, entre os positivos 1+, esse percentual cai para 50%, chegando a 0% entre os positivos 2+, 3+ e 4+, única associação estatisticamente significativa.

6.2.2. Análise multivariada

As variáveis candidatas a entrar na análise multivariada, considerando o desfecho ML Flow, isto é, com valor-p menor que 0,20 na análise univariada, foram faixa etária, vacinação pelo BCG, tempo de convívio e resultado do teste Mitsuda (Tabelas 5,6,7,8).

Apenas o resultado do teste Mitsuda permaneceu associado ao ML Flow na análise multivariada. Os contatos com Mitsuda positivo apresentaram chance 0,28 vezes menor de ter resultado positivo no ML Flow que os Mitsuda-negativos (IC 95%= IC: 0,09-0,86), ou seja, a chance de se ter resultado positivo para o ML Flow nos contatos com Mitsuda positivo é 72% menor que entre os contatos com Mitsuda negativo. Sendo assim, o teste de Mitsuda positivo, que indica boa resposta celular contra o *M. leprae*, associa-se com menor infectividade, expressa por menores valores de ML Flow.

6.3. Fatores associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado

6.3.1. Análise univariada

Dos fatores sociodemográficos analisados, aqueles que apresentaram associação significativa com os resultados do teste Mitsuda foram a faixa etária, renda individual, rede água, rede de esgoto, zona de residência, escolaridade, pessoas no domicílio e número de cômodos.

Observou-se maior predomínio de Mitsuda positivo entre os adultos (idade entre 18 e 60 anos), com renda de um salário mínimo ou mais, com abastecimento de água e esgoto, que residiam em zona urbana e com escolaridade de ensino médio ou mais. Além disso, entre os contatos com Mitsuda positivo, observou-se menor mediana de pessoas no domicílio e maior número de cômodos (Tabela 10).

No que se refere aos fatores imunológicos e relacionados ao convívio com CI e suas características, observou-se associação dos resultados do teste Mitsuda com a cicatriz de BCG, forma clínica do CI, número de doentes no convívio e resultado do teste ML Flow.

O predomínio do resultado positivo para o teste Mitsuda foi maior entre aqueles com maior número de cicatrizes de BCG, e teste ML Flow negativo.

Também se observou que entre os contatos com Mitsuda positivo houve menor número mediano de doentes no convívio dos contatos além do CI. (Tabela 11).

Tabela 10 - Fatores sociodemográficos associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

Variável	Mitsuda negativo	Mitsuda positivo	Valor-p
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Masculino	10 (27)	27 (73)	0,259*
Feminino	24 (38,1)	39 (61,9)	
Faixa etária			
Menor que 18 anos	9 (52,9)	8 (47,1)	0,009**
18 a 60 anos	21 (26,9)	57 (73,1)	
Mais de 60 anos	4 (80)	1 (20)	
Idade			
Média ± desvio-padrão	36,2 ± 19,1	33,5 ± 13	0,555***
Mediana (mínimo - máximo)	35,0 (10 - 65)	31,0 (10 - 65)	
Raça/Cor			
branca	15 (37,5)	25 (62,5)	0,379*
preta	9 (42,9)	12 (57,1)	
parda	10 (26,3)	28 (73,7)	
Renda Individual			
Menos de 1 SM	17 (47,2)	19 (52,8)	0,036*
1 SM ou mais	17 (26,6)	47 (73,4)	
Renda Familiar			
Menos de 3 SM	26 (39,4)	40 (60,6)	0,113*
3 SM ou mais	8 (23,5)	26 (76,5)	
Rede de água			
Não	15 (71,4)	6 (28,6)	<0,001*
Sim	19 (24,1)	60 (75,9)	
Rede de esgoto			
Não	17 (54,8)	14 (45,2)	0,003*
Sim	17 (24,6)	52 (75,4)	
Zona de Residência			
Urbana	18 (25,7)	52 (74,3)	0,008*
Rural	16 (53,3)	14 (46,7)	
Estado civil			
Sem parceiro	17 (32,1)	36 (67,9)	0,666*
Com parceiro	17 (36,2)	30 (66,8)	
Escolaridade			
até fundamental	19 (45,2)	23 (54,8)	0,044*
médio ou mais	15 (25,9)	43 (74,1)	
Pessoas no Domicílio			
Média ± desvio-padrão	7,1 ± 2,4	6 ± 2,5	0,015***
Mediana (mínimo - máximo)	7(3 - 11)	5 (3 - 14)	
Número de cômodos			
Média ± desvio-padrão	5,7 ± 1,1	6,4 ± 1,4	0,018***
Mediana (mínimo - máximo)	5 (4 - 8)	6 (2 - 12)	
Pessoas/Nº de cômodos			
Média ± desvio-padrão	1,3 ± 0,6	1 ± 0,5	0,054***
Mediana (mínimo - máximo)	1 (1 - 3)	1 (0 - 3)	
Número de quartos			
Média ± desvio-padrão	2,9 ± 0,7	2,8 ± 0,7	0,549***
Mediana (mínimo - máximo)	3 (2 - 4)	3 (1 - 4)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher ***Teste de Mann-Whitney

SM= Sálario mínimo

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 11- Fatores associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado em 100 contatos de casos novos de hanseníase, HEM, 2015 - 2016.

Variável	Mitsuda negativo	Mitsuda positivo	Valor-p
	n (%)	n (%)	
BCG			
Nenhuma	5 (71,4)	2 (28,6)	<0,001**
Uma	21 (50)	21 (50)	
Duas	8 (16,7)	40 (83,3)	
Três	0 (0)	3 (100)	
Forma clínica (CI)			
TT	1 (50)	1 (50)	0,034**
DT	10 (24,4)	31 (75,6)	
DD	8 (61,5)	5 (38,5)	
DV	1 (10)	9 (90)	
VV	14 (41,2)	20 (58,8)	
Classificação operacional (CI)			
PB	1 (50)	1 (50)	0,999**
MB	33 (33,7)	65 (66,3)	
GI (CI)			
0	12 (38,7)	19 (61,3)	0,081*
1	6 (18,8)	26 (81,3)	
2	16 (43,2)	21 (56,8)	
IB (CI)			
Negativo	19 (38)	31 (62)	0,398*
Positivo	15 (30)	35 (70)	
Doentes no Convívio além do CI			
Média ± desvio-padrão	1,8 ± 1,3	0,9 ± 1,2	0,003***
Mediana (mínimo - máximo)	2,5 (0 - 3)	1(0 - 4)	
Tempo de Convívio (Anos)			
Média ± desvio-padrão	18,2 ± 15,5	17,8 ± 13,0	0,864***
Mediana (mínimo - máximo)	12 (0 - 53)	20 (0 - 58)	
Grau convívio ou parentesco			
Linear	15 (28,3)	38 (71,7)	0,299**
Colateral	10 (50)	10 (50)	
Afinidade	4 (26,7)	11 (73,3)	
Cônjugue	5 (41,7)	7 (58,3)	
Dorme com caso-índice			
Não	17 (27,4)	45 (72,6)	0,076*
Sim	17 (44,7)	21 (55,3)	
IMC			
Sem excesso de peso	26 (38,2)	42 (61,8)	0,192*
Com excesso de peso	8 (25)	24 (75)	
ML Flow*			
Negativo	25 (29,4)	60 (70,6)	0,021*
Positivo	9 (60)	6 (40)	

*Teste Qui-quadrado **Teste exato de Fisher ***Teste de Mann-Whitney

CI= caso-índice; TT = forma tuberculoide; DT :dimorfa tuberculoide DD; dimorfa dimorfa, DV= dimorfa virchowiana; VV: virchowiana; IB = Índice Baciloscópico; PB= paucibacilar; MB= multibacilar; GI= grau de incapacidade; IB =Índice Baciloscópico; IMC = Índice de Massa Corporal

Fonte: dados da pesquisa

Houve associação entre os resultados do teste Mitsuda e o IDH, tanto a classificação quanto o valor do índice. O predomínio de Mitsuda positivo foi maior entre os contatos que residiam em municípios com IDH alto e a mediana do IDH foi maior entre aqueles com Mitsuda positivo (Tabela 12).

Tabela 12 - Fatores socioeconômicos dos municípios associados aos resultados do teste Mitsuda categorizado em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

Variável	Mitsuda negativo	Mitsuda positivo	Valor-p
	n(%)	n(%)	
Classificação do IDH			
Alto	13 (22)	46 (78)	0,002*
Baixo e Médio	21 (51,2)	20 (48,8)	
IDH			
Média ± desvio-padrão	0,70 ± 0,06	0,75 ± 0,06	<0,001***
Mediana (mínimo - máximo)	0,68 (0,60 – 0,80)	0,76 (0,60 – 0,80)	
Índice de Gini			
Média ± desvio-padrão	0,49 ± 0,05	0,52 ± 0,08	0,116***
Mediana (mínimo - máximo)	0,47 (0,40 – 0,60)	0,50 (0,30 – 0,60)	

*Teste Qui-quadrado ***Teste de Mann-Whitney

IDH= Índice de Desenvolvimento Humano

Fonte: dados da pesquisa

6.3.2. Análise multivariada

De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas de 10 a 12, as variáveis candidatas a entrar na análise multivariada, considerando o desfecho Mitsuda classificação, isto é, com valor-p menor que 0,20 na análise univariada, foram a faixa etária, a renda individual (ou familiar), a rede de água e de esgoto, a zona de residência, a escolaridade, o número de pessoas no domicílio, o número de cômodos, o número de pessoas por cômodo, a BCG, forma clínica do CI, grau de incapacidade do CI, doentes no convívio, dorme com o CI, IMC, ML Flow e IDH.

Optou-se por utilizar apenas uma das variáveis relacionadas à renda devido a existência de colinearidade. Preferiu-se a renda individual, que apresentou maior significância. Mesma situação foi observada para as variáveis: número de pessoas no domicílio, número de cômodos e número de pessoas por cômodo. Nesse caso, a última variável foi incluída no modelo por se tratar de uma variável síntese.

As variáveis que permaneceram no modelo final da análise multivariada associadas aos resultados do teste Mitsuda foram: "zona de residência" e "cicatriz BCG" (Tabela 13).

Contatos que residiam em zona urbana apresentaram 2,82 (IC95%=1,05-7,63) vezes mais chance de ter Mitsuda positivo que aqueles que residiam em zona rural.

Com aumento de uma cicatriz de BCG, houve aumento de 4,23 vezes na chance de apresentar resultado positivo no teste Mitsuda (IC95%=1,92-9,30).

O modelo apresentou bom ajuste segundo a estatística de Hosmer & Lemeshow.

Tabela 13- Análise multivariada por meio do modelo de regressão logística binária avaliando os fatores associados aos resultados do teste Mitsuda, em contatos de hanseníase, HEM, 2015-2016

	Valor-p	OR	IC 95%
Reside em zona urbana	0,040	2,82	[1,05-7,63]
Número cicatriz BCG	0,000	4,23	[1,92-9,30]

Valor-p Teste Hosmer & Lemeshow (ajuste do modelo) = 0,559
Fonte: dados da pesquisa

6.4. Fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda

6.4.1. Análise univariada

Dos fatores sociodemográficos, apresentaram associação com os resultados da área do teste de Mitsuda, a faixa etária, a renda individual, a renda familiar, rede de água, rede de esgoto, a zona de residência, a escolaridade e a classificação do IDH (Tabela 14). Observou-se maior mediana da área do teste de Mitsuda entre os contatos adultos, com maior renda individual e familiar, com rede de água e esgoto, que residem na zona urbana, com escolaridade de ensino médio ou mais e que moram em municípios com IDH classificado como alto.

Tabela 14 - Fatores sociodemográficos associados aos resultados da área do teste de Mitsuda em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016.

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	Valor-p
Sexo								
Masculino	24,3	20,2	0	79	9	20	33	0,526*
Feminino	21,2	17,6	0	79	7	20	28	
Faixa etária								
Menor que 18 anos	11,5	9	0	33	6	9	20	<0,001**
18 a 60 anos	25,7	19,2	0	79	12,0	20	34	
Mais de 60 anos	6,8	8,2	0	20	0	7	13,5	
Raça								
Branca	22,4	19,3	0	79	9	18	30,3	0,564**
Preta	20,1	19,5	2	79	7	12	22	
Parda	23	17,6	0	71	8	20	34	
Renda individual								
Menos de 1 SM	16,7	15,6	0	79	7	13	20	0,012*
1 SM ou mais	25,5	19,4	0	79	9	20	33	
Renda familiar								
Menos de 3 SM	19,1	16,4	0	79	7	16	23	0,012*
3 SM ou mais	28,5	20,9	0	79	12,8	24	35,8	
Rede água								
Não	12,9	16,7	0	79	4	9	18	0,001*
Sim	24,8	18,3	0	79	12	20	33	
Rede esgoto								
Não	16,4	18	0	79	5	13	20	0,005*
Sim	25,0	18,3	0,0	79,0	12,0	20,0	33,0	
Zona de residência								
urbana	24,8	19,1	0	79	9	20	33,5	0,023*
Rural	16,2	15,7	0	79	7	13	20,5	
Estado civil								
Com parceiro	22,4	16,8	0	71	9	20	32	0,590*
Sem parceiro	22,2	20,6	0	79	7	18	28,5	
Escolaridade								
Até fundamental	16,2	14,3	0	79	7	13	20	0,005*
Médio ou mais	26,6	20,1	0	79	9	21,5	38	
Classificação do IDH								
Alto	24,4	18,3	0	79	12	20	33	0,069*
Médio e baixo	19,3	18,7	0	79	7	13	27	

Legenda: *Teste de Mann-Whitney **Teste de Kruskal-Wallis

SM = salário mínimo; IDH= Índice de Desenvolvimento Humano

Fonte: dados da pesquisa

Observou-se correlação significativa e inversa entre o número de pessoas no domicílio e o resultado da área do teste de Mitsuda e correlação significativa e direta com o IDH (Tabela 15).

Tabela 15 - Correlação entre fatores sociodemográficos numéricos e os resultados da área do teste de Mitsuda em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015-2016

Variável	Coefficiente	Valor-p
Idade	-0,047	0,647
Pessoas no domicílio	-0,252	0,012
Numero de cômodos	0,187	0,064
Pessoas por cômodo	-0,186	0,066
Número de quartos	-0,003	0,974
IDH	0,357	<0,001
Índice de Gini	0,160	0,114

*Coeficiente de correlação de Spearman

Fonte: dados da pesquisa

Das variáveis analisadas na Tabela 16, o resultado do teste ML Flow apresentou associação significativa com os resultados da área do teste de Mitsuda. Conforme relatado anteriormente, os valores medianos de área do teste Mitsuda foram mais elevados entre os contatos com ML Flow negativo.

Tabela 16 - Fatores categóricos associados aos resultados da área do teste de Mitsuda em 100 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015-2016

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	Valor-p
ML Flow								
negativo	24,5	19	0	79	9	20	33	0,002*
positivo	10,2	9,7	0	33	0	9	13	
Forma clínica								
TT	9,5	3,5	7	12	7	9,5	12	0,119**
DT	27,1	20,5	0	79	14,5	22	33	
DD	14,8	12,6	0	38	6	9	23,5	
DV	19,5	11,8	0	42	12	20	26,3	
VV	20,9	19,1	0	79	7	13	33	
Classificação operacional								
PB	9,5	3,5	7	12	7	9,5	12	0,231*
MB	22,6	18,6	0	79	9	20	32	
Grau de incapacidade								
0	22,9	19,9	0	79	7	20	28	0,114**
1	27	20,2	0	79	12	20	38	
2	17,9	15,1	0	63	7	13	28	
IB								
negativo	23,3	20,2	0	79	7	20	28,8	0,880*
positivo	21,3	16,8	0	79	9	20	33	
Grau de parentesco ou convívio com CI								
Linear	23,3	18	0	79	9	20	33	0,117**
Colateral	18,5	19,5	0	79	7	12,5	23	
Afinidade	28,9	22,1	7	71	9	20	44	
Cônjuge	15,5	11,3	0	38	7	16	20	
Dorme com CI								
Não	23	18,4	0	79	9	20	33	0,338*
Sim	21,1	19	0	79	7	16	28	
IMC								
Sem excesso de peso	21,9	19,2	0	79	7	20	28	0,508*
Com excesso de peso	23,2	17,3	0	79	9	20	33	

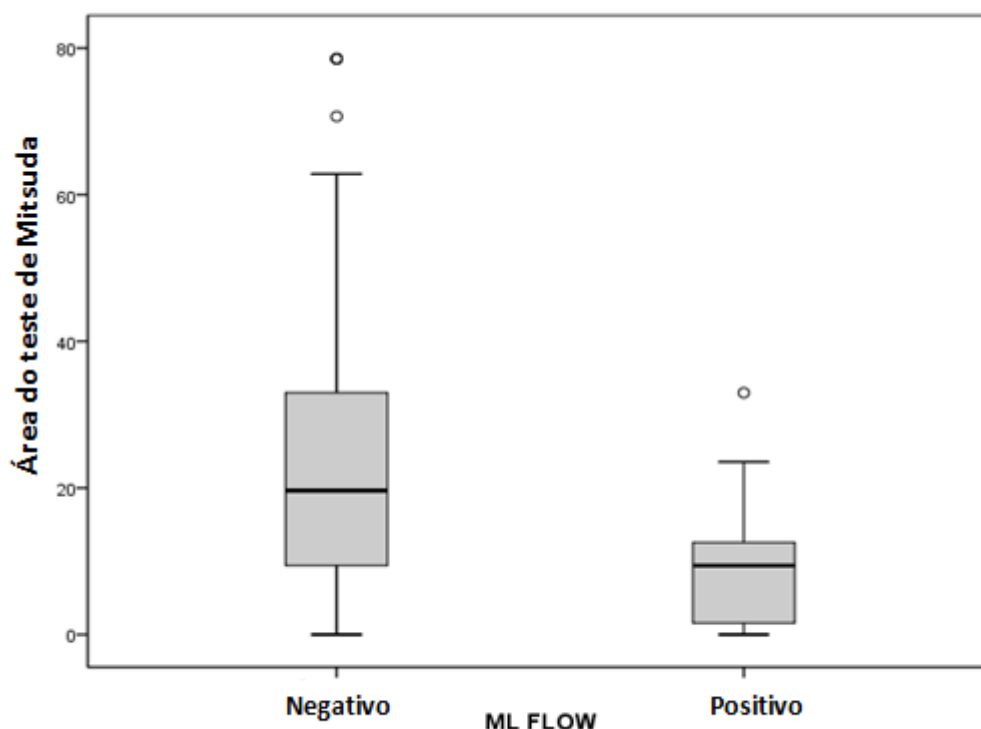
Legenda: *Teste de Mann-Whitney **Teste de Kruskal-Wallis

CI= caso-índice; TT = forma tuberculoide; DT :dimorfa tuberculoide DD; dimorfa dimorfa, DV= dimorfa virchowiana; VV: virchowiana; IB = Índice Baciloscópio; PB= paucibacilar; MB= multibacilar; GI= grau de incapacidade; IB =Índice Baciloscópio; IMC = Índice de Massa Corporal

Fonte: dados da pesquisa

Observou-se que os resultados de ML Flow reagentes se concentraram nas áreas de Mitsuda de 0 a 20mm² (Figura 12). Esta associação foi estatisticamente significativa (p=0,002).

Figura 12- Associação entre ML Flow e a área total do teste de Mitsuda



De acordo com a figura 12, o resultado positivo para ML Flow associou-se a áreas do Mitsuda inferiores a 20 mm² (mediana de 15mm²). Resultado positivo do ML Flow associou-se a área do teste de Mitsuda de 0mm² a 20mm². Teste Mann Whitney ($p= 0,002$). Houve correlação significativa e direta entre o número de cicatrizes de vacinação com BCG e os resultados de área do teste Mitsuda, e correlação inversa com o número de doentes no convívio, além do CI (Tabela 17 e Figura 13).

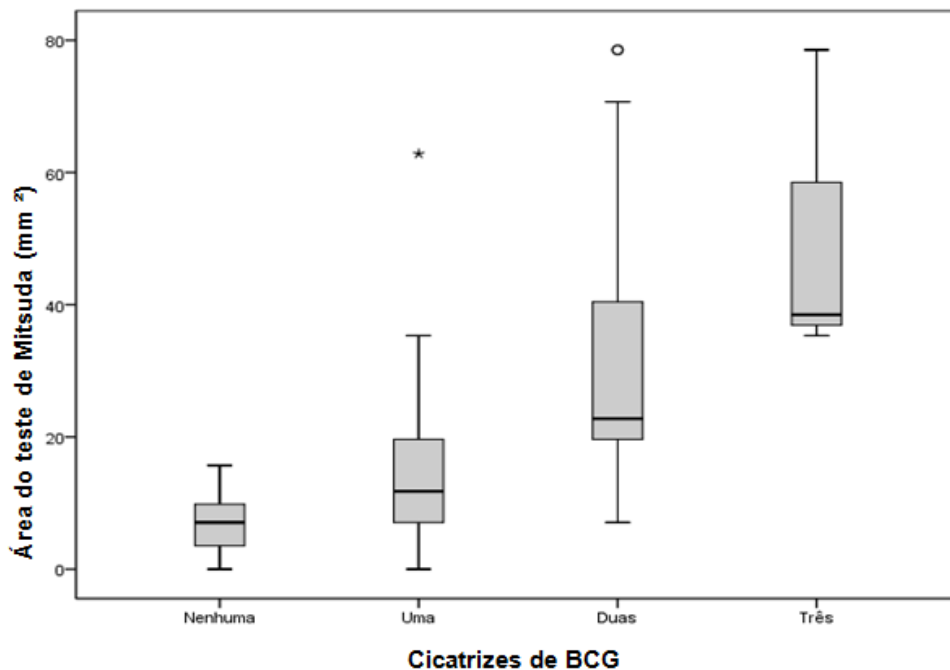
Tabela 17 - Correlação entre variáveis numéricas e os resultados da área do teste de Mitsuda, em 100 contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015-2016.

Variável	Coefficiente	Valor-p
BCG	0,586	<0,001
Doentes no convívio além do CI	-0,340	0,001
Tempo de convívio (anos)	0,004	0,970

Legenda: BCG= vacina Bacilo de Calmette-Guérin; CI= caso-índice.

Fonte: dados da pesquisa

Figura 13- Associação entre área total do teste de Mitsuda (mm²) e número de cicatrizes de vacinação com BCG



Fonte: dados da pesquisa

De acordo com a figura 13, Observou-se aumento da área do Mitsuda proporcionalmente ao aumento da quantidade de cicatrizes de BCG. Teste de T Student ($p < 0,001$).

6.4.2. Análise multivariada

De acordo com os resultados apresentados nas Tabelas de 14 a 17, as variáveis candidatas a entrar na análise multivariada considerando o desfecho área do teste de Mitsuda, isto é, com valor-p menor que 0,20 na análise univariada, foram a faixa etária, a renda individual (ou familiar), rede de água, rede de esgoto, a zona de residência, a escolaridade, o número de pessoas no domicílio, o número de cômodos, o número de pessoas por cômodo, BCG, forma clínica (CI), grau de incapacidade (CI), doentes no convívio, ML Flow e IDH.

Assim como na análise anterior, devido à colinearidade, optou-se por utilizar no modelo a renda individual e número de pessoas por cômodo. A variável “número de

cicatrices BCG” permaneceu no modelo final da análise multivariada associada ao resultado da área do teste de Mitsuda e segue apresentada na Tabela 18.

Tabela 18 - Análise multivariada por meio do modelo de regressão linear avaliando os fatores associados aos resultados da área do teste de Mitsuda, em 100 contatos de casos novos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

	Valor-p	Coeficiente	IC 95%
Número cicatriz BCG	0,000	14,35	[9,63-19,07]

Valor R2 ajustado = 27,3%

Fonte: dados da pesquisa

O modelo indicou que com o aumento de uma cicatriz de BCG há um aumento 14,35 mm² na área do teste de Mitsuda, podendo variar entre 9,63 e 19,07.

Segundo a estatística R², essa variável explica 27,3% da variabilidade dos dados.

6.5 Análises de concordância

Para avaliar a concordância entre os resultados do teste ML Flow semiquantitativo entre os cinco observadores foi utilizado o Coeficiente Kappa Ponderado, por se tratar de uma variável categórica ordinal.

Já para avaliar a concordância entre a área do teste de Mitsuda obtida por dermatoscopia e a área obtida por cálculos matemáticos foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclasse, por se tratar de uma variável numérica.

Em todos os casos, foram realizadas as estimativas dos coeficientes com respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC95%).

Tabela 19- Avaliação da concordância interobservador para os resultados do ML Flow semiquantitativo e entre os resultados da área do teste Mitsuda por dermatoscopia e por cálculo, em contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 - 2016.

Teste	Coefficiente	IC 95%
ML Flow semiquantitativo	Kappa Ponderado	
Observadores 1 e 2	0,98	[0,93; 1,00]
Observadores 1 e 3	1,00	[1,00; 1,00]
Observadores 1 e 4	0,91	[0,84; 0,98]
Observadores 1 e 5	0,83	[0,70; 0,95]
Mitsuda	Correlação Intraclasse	
Avaliação por dermatoscopia x cálculo de área	0,99	[0,99; 1,00]

Fonte: dados da pesquisa

Em todos os casos observou-se ótima concordância com coeficientes sempre superiores a 80%.

Tabela 20 - Correlação e concordância entre as medidas da área do teste de Mitsuda e leitura padronizada em contatos de hanseníase, Ambulatório HEM, 2015 – 2016.

Área do teste de Mitsuda x Mitsuda (mm)	Coefficiente	Valor-p
Correlação Spearman	0,936	<0,001
Correlação Intra-classe (Concordância)	0,219	0,014

Fonte: dados da pesquisa

Observou-se ótima correlação entre as formas de medição do teste de Mitsuda (diâmetro e área), segundo o coeficiente de correlação de Spearman (0,936). Esse resultado indica que com o aumento da área do teste de Mitsuda também se observa aumento do diâmetro do teste de Mitsuda. O coeficiente de correlação intraclasse indicou concordância significativa entre as duas medidas, embora baixa (0,219).

7 DISCUSSÃO

7.1 Leitura do teste de Mitsuda por dermatoscopia digital

Ao se investigar associação entre a área total do teste de Mitsuda e o resultado desse teste, categorizado em positivo e negativo, observou-se correlação significativa, o que nos permite usar a área total da reação de Mitsuda neste estudo. A baixa concordância pode estar relacionada à variabilidade dos resultados ao se calcular a área total, que variou em torno de 0 a 79 mm², enquanto a medida pelo diâmetro variou em geral de 0 a 10 mm.

As duas técnicas (cálculo a partir dos diâmetros e dermatoscopia digital) para obtenção da área do teste de Mitsuda podem ser usadas como alternativa à leitura atual do teste de Mitsuda, visto que apresentam ótima correlação com a leitura padronizada. A vantagem em se utilizar o cálculo da área por dermatoscopia e pelo programa *image tool* é que estes podem ser instrumentos úteis para melhorar a acurácia da leitura e permitir a informatização do seu registro. Neste programa pode-se obter tanto a média dos diâmetros, quanto a área total do teste de Mitsuda. Pode ser um método inovador para avaliação do teste de Mitsuda, principalmente no meio científico.

Entende-se que, a princípio, este método possa não ser considerado ideal para aplicação rotineira nos serviços de saúde, diante da relação custo/benefício entre este método e o convencional, além da necessidade de treinamento especializado em dermatoscopia e utilização do *software*.

Vale ressaltar que apesar das limitações apontadas, este método de análise tem suas vantagens, e mais estudos para o aprimoramento devem ser realizados. Apesar de se tratar de uma doença negligenciada, esforços precisam ser feitos para que novos métodos e tecnologias e sejam incorporados ao contexto da hanseníase.

7.2 Relação entre BCG, teste de Mitsuda e teste ML Flow

Outra observação relevante obtida por meio desta pesquisa foi a relação existente entre quantidade de cicatrizes de BCG, teste de Mitsuda e teste sorológico ML Flow. Observou-se que quanto mais cicatrizes de BCG o contato possui, maior é a imunidade celular observada pelo teste de Mitsuda. Contatos com teste de Mitsuda

negativo apresentaram maior chance de se ter um resultado positivo, e com maior intensidade da positividade, quando se trata do resultado semiquantitativo do teste ML Flow. Visto que o ML Flow contribui para a identificação de contatos com maior risco de adoecimento, considera-se que a utilização desta tríade seja importante na vigilância de contatos de hanseníase. Estudos longitudinais fizeram apontamentos a respeito do adoecimento de contatos de hanseníase e sua relação com cicatriz de BCG, teste de Mitsuda e ML Flow (MATOS *et al.*, 1999; ARAÚJO *et al.*, 2015; GOULART, *et al.*, 2008).

A associação entre ML Flow positivo e Mitsuda negativo pode ser um indicativo de menor proteção contra a doença (CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005). Um estudo demonstrou associação entre ML Flow positivo e reação de Mitsuda menor que 5mm (SARNO *et al.*, 2012). Considera-se, ainda, que a soropositividade para IgM anti PGL-1 possa ser um marcador de infecção com *M. leprae*, especialmente em indivíduos com teste de Mitsuda negativos (SARNO *et al.*, 2012).

A vacina BCG é administrada com o objetivo de estimular a positividade do teste de Mitsuda, reduzindo o desenvolvendo de formas MB (GOULART *et al.*, 2008; RICHARDUS *et al.*, 2015; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010). O aumento da resposta imune após vacinação com BCG foi demonstrada por alguns autores, sendo que a aplicação de uma dose adicional foi mais protetora (SETIA *et al.*, 2006; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010).

No presente estudo, houve correlação significativa e direta entre o número de cicatrizes BCG e os resultados de área do teste Mitsuda. Observou-se que, com aumento de uma cicatriz de BCG, há aumento médio de 14,35 mm² na área total do teste Mitsuda, podendo variar entre 9,63 e 19,07 mm² (IC 95%=9,63-19,07). Além disso, com o aumento de uma cicatriz de BCG, observou-se aumento de 4,23 vezes a chance de apresentar um resultado positivo no teste Mitsuda (IC95%=1,92-9,30).

Considerando-se que a reação de Mitsuda positiva representa a expressão de uma boa resposta imune celular e, conseqüentemente, maior proteção contra a doença, esses achados reforçam a idéia de que a vacinação com BCG constitui medida importante para a vigilância de contatos, os quais devem receber a dose de BCG de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016b).

Não foi observado neste estudo associação entre quantidade de cicatrizes de BCG e teste ML Flow. Outros autores também não identificaram essa associação (CARVALHO *et al.*, 2015; DÜPPRE, *et al.*, 2012). Isto pode ser justificado pelo tipo

de delineamento dos estudos. Pesquisa realizada por Düppre e colaboradores (2012), identificou que na fase transversal não se obteve associação com BCG com a positividade ao ML Flow, contudo, após 2 anos de acompanhamento, foi encontrada relação entre a quantidade de cicatrizes de BCG e o adoecimento de contatos de hanseníase. Outra justificativa é que a BCG está mais relacionada à imunidade celular, por isso já no estudo transversal já é encontrada a relação entre BCG e teste de Mitsuda.

7.3 Fatores associados ao teste de Mitsuda

Ao se analisar o teste de Mitsuda categorizado, 66% dos contatos apresentaram reação positiva (acima de 5 mm), valor condizente com o descrito na literatura . Em contatos saudáveis, já foi observada reação positiva ao Mitsuda de 59% (CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005), 85,7% (GOULART *et al.*,2008), 65,1 % (BARRETO *et al.*, 2011) e 88,15 % (ARRUDA *et al.*,1985).

A proporção de contatos Mitsuda-positivos aumenta com a idade, apesar de, em nenhum grupo etário, a resposta positiva atingir a totalidade dos indivíduos (BEIGUELMAN, 1999). Neste trabalho, o predomínio do teste de Mitsuda positivo na faixa etária de 18 a 60 anos, pode indicar que neste grupo a imunidade celular é mais competente que em outras faixas etárias.

Em estudo transversal, observou-se que a média de idade entre os Mitsuda-negativos foi de 54,3 anos de idade, enquanto entre os positivos foi de 33 anos (CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005). É relatado que nos extremos de idade há maior suscetibilidade às infecções, relacionada com capacidade imunológica mais limitada (CARVALHO; NUDELMAN; CARNEIRO-SAMPAIO, 1998; MARTÍNEZ; ALVAREZ-MON,1999; MAUE *et al.*, 2009; PAWELEC; HIROKAWA; FÜLÖP, 2001; PAWELEC *et al.*,1999). Portanto, deve-se ter maior atenção no acompanhamento de contatos de hanseníase maiores de 60 anos, crianças e adolescentes.

7.3.1 Mitsuda e fatores sociodemográficos

Contatos com menor renda, que residiam em zona rural, que não tinham rede de água e esgoto, com menor escolaridade, que residiam com maior número de pessoas e menor quantidade de cômodos foram as que apresentaram reações negativas ao teste de Mitsuda. Contatos que residiam em municípios com melhor

IDH apresentavam resultados positivos no Teste de Mitsuda. Em todas estas associações houve significância estatística.

Não foram encontrados estudos que diferenciasssem os resultados do teste de Mitsuda entre contatos de hanseníase residentes em zona urbana e rural. Alguns autores constataram que populações rurais e indígenas apresentam maior frequência de negatividade ao teste de Mitsuda, quando comparadas às urbanas, porém a amostra era constituída de pessoas que não tiveram contato com pacientes de hanseníase. Como conclusão, esses autores propuseram que esta diferença pode ser atribuída à influência de agentes sensibilizantes, e que a população rural teria menor contato com o *M leprae* (BEIGUELMAN 1962; 1999; AZULAY, 1960). São necessários mais estudos para que seja estabelecida uma comparação. Resta saber se apenas o local de moradia pode exercer essa influência, como foi demonstrado neste estudo, ou se a população rural teria algum determinante genético ou outro que justificasse este achado.

A associação entre o desenvolvimento de hanseníase e fatores sociodemográficos tem sido demonstrada por diversos autores, sendo que classes mais vulneráveis apresentam maior chance de adoecimento (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014; IMBIRIBA *et al.*, 2009; LAPPÁ *et al.*, 2001; WHITE; PAREDES 2015).

A persistência da transmissão da hanseníase é agravada ainda mais pela precariedade das condições de vida (IMBIRIBA *et al.* 2009) e “a desigualdade social, ao excluir as pessoas de oportunidades sociais e materiais, torna-as suscetíveis a várias doenças - incluindo a hanseníase (KERR-PONTES *et al.*, 2004 p.). Estudos de base populacional também têm observado risco aumentado de hanseníase associado com menos anos na escola, moradia precária e baixa renda (SALES *et al.*, 2011).

A despeito dessas evidências, o mecanismo pelo qual esses fatores interferem no adoecimento ainda não se encontra estabelecido (SALES *et al.*, 2011).

Contatos com teste de Mitsuda negativo habitavam em residências com maior número de doentes além do CI. Considera-se que a complexidade dos fatores que podem levar ao adoecimento vão desde os genéticos aos ambientais (BELLANTI, 1985 *apud* MARTINÉZ; ALVAREZ-MON, 1999). Diante disso, é sugerido que possa haver influência de condições familiares ou ambientais na imunidade celular.

Alguns autores observaram relação entre hanseníase e condições sociais, embora afirmem que essas associações não implicariam em relação de causalidade (FREITAS; DUARTE; GARCIA, 2014).

Intriga alguns investigadores o fato de que milhares de pacientes com hanseníase tenham imigrado para o Norte da Europa e para a América do Norte nas últimas décadas, ao passo que praticamente não se tenha identificado a doença entre os seus contatos diretos ou indiretos. Na Inglaterra, por exemplo, não há registro de hanseníase há anos, apesar de casos MB terem morado no país (FINE *et al.*, 1997).

Os mesmo autores reforçam que este é um desafio epidemiológico:

Embora existam evidências de que essas influências estejam ligadas a fatores socioeconômicos como escolaridade e habitação e, talvez, às características ecológicas tais como a proximidade com a água, a sua identificação precisa e a elucidação do mecanismo pelo qual eles facilitam infecção ou doença continua a ser um dos maiores desafios em epidemiologia da hanseníase

(FINE *et al.*, 1997, p.92)

Apesar de observarem relação entre a ocorrência de hanseníase e condições sociais, não foram encontrados estudos que associassem os fatores sociais à positividade da reação ao Mitsuda. Seria pertinente considerar que esses fatores possam também interferir de alguma forma na resposta imune celular, visto que “vários fatores podem interferir na resposta imune, tornando-a menos eficaz: idade, ambiente, fatores genéticos, anatômicos, fisiológicos, metabólicos e microbianos” (CARVALHO; NUDELMAN; CARNEIRO-SAMPAIO, 1998). O que poderia ser alvo de outras investigações é avaliar se os fatores sociais poderiam estar relacionados apenas à resposta ao *M. leprae*, ou a outras reações de hipersensibilidade do tipo IV. Diante do que foi demonstrado sobre fatores sociais e teste de Mitsuda, pode-se questionar se poderia ser estabelecida uma relação causal direta, ou seriam as consequências da vulnerabilidade como: *déficit* nutricional, estresse causado por condições precárias, insalubres ou desemprego.

Neste trabalho observou-se que não houve associação entre índice de massa corporal e teste de Mitsuda. Há evidências de que a adequação do estado nutricional apresente relação direta com o funcionamento do sistema imune e que a deficiência de nutrientes afete a resposta imune inata e adaptativa, comprometendo

as defesas do organismo a agentes infecciosos (VÁZQUEZ *et al.*,2014; SILVA; MIYAZAKI, 2012)

A imunossupressão associada ao estresse, físico ou sensorial, tem sido atribuída ao aumento na secreção de cortisol, resultante da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A persistência do estresse mantém os níveis de glicocorticóides elevados. O cortisol é o principal hormônio regulador do sistema imunológico. Esse aumento pode resultar em imunossupressão, que facilita a ocorrência de doenças infecciosas (BAUER, 2002).

Existe campo para novos estudos com o teste de Mitsuda em contatos de pacientes com hanseníase, visto que o teste Mitsuda negativo é considerado um fator de risco para adoecimento (MATOS *et al.*, 1999) e que crianças e adultos Mitsuda-negativos parecem apresentar maior susceptibilidade à infecção (BEHELLI ; ROTBERG, *apud* BARRETO,2011 p.)

7.4 Fatores associados ao teste ML Flow

7.4.1 ML Flow e idade

O encontro de 13% de positividade do ML Flow é condizente com relatos da literatura, em contatos de hanseníase, que evidenciam soropositividade entre 5,65 % e 45% (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003; DOUGLAS *et al.*, 2004; CALADO *et al.*, 2005; CARDONA-CASTRO *et al.*, 2005; ANDRADE *et al.*, 2008; DÜPPRE *et al.*, 2008; FERREIRA; ANTUNES, 2008; BAZAN-FURINI *et al.*, 2011; SARNO *et al.*, 2012; QUEIROZ *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2015). Estudos realizados no Brasil com casos novos de hanseníase identificaram soropositividade entre 50,8% e 70% (LYON, *et al.*, 2008b; CASTORINA-SILVA, 2008; GROSSI, *et al.*,2008).

Não houve associação entre idade e positividade ao ML Flow. Não existe consenso na literatura a respeito da soropositividade ao ML Flow e idade (ANDRADE *et al.*, 2008; BAKKER *et al.*, 2004; BARRETO *et al.*,2011; CALADO *et al.*, 2005; CARVALHO, 2012; CARVALHO *et al.*, 2015; DÜPPRE, *et al.*2012; FABRI *et al.*, 2015; FINE *et al.*, 1997).

Ferreira e Antunes (2008) em estudo transversal com contatos de hanseníase menores de 18 anos identificaram positividade anti PGL-1 de 19,7% e observaram que a cada ano acrescido, aumentava-se para 1,06 a chance de soropositividade.

Da mesma forma, Carvalho (2012) identificou maior positividade em contatos maiores de 15 anos ao compará-los com crianças de 7 a 14 anos. Sarno e colaboradores (2012) verificaram que os contatos mais jovens tiveram maior probabilidade de soropositividade que os contatos mais velhos (CARVALHO,2012; FERREIRA; ANTUNES, 2008; SARNO et al., 2012) Não foram localizados estudos que analisaram individualmente a soropositividade anti PGL-1 em idosos.

O fato de (4) 9,09% dos CI serem crianças e adolescentes, associado à identificação de comunicantes menores de 18 anos com ML Flow positivo, pode evidenciar que a cadeia de transmissão da doença se mantém ativa (OMS, 2010). Outro fator preocupante é que crianças que foram identificadas como CI e contatos soropositivos para ML Flow eram provenientes de municípios considerados silenciosos em 2015 (MINAS GERAIS, 2016).

No estudo de Ferreira e Antunes, (2008) as variáveis que explicaram melhor a soropositividade em contatos menores de 18 anos foram àquelas associadas à maior carga bacilar do CI. Isto pode ser um indício que municípios silenciosos podem abrigar casos de hanseníase ocultos.

7.4.2 ML Flow e fatores sociodemográficos

Dos contatos com ML Flow positivo, 15,4% não contavam com rede de água e 18,4% com rede de esgoto. A média de uma pessoa por cômodo foi comum para os contatos apresentando ML Flow positivo ou negativo. Não houve associação entre fatores sociodemográficos e ML Flow, observação coincidente com a de outro estudo transversal (CARVALHO, 2012). A hipótese de que fatores sociodemográficos influenciariam na soropositividade ao ML Flow não foi confirmada. Entende-se que a forma de transmissão da doença, possa justificar esta não-associação. Outra justificativa seria que a soropositividade esteja mais relacionada à proximidade do contato com o CI do que a fatores sociodemográficos.

7.4.3 ML Flow, convívio e grau de parentesco

A média de convívio com o CI foi maior entre os contatos com soropositividade ao ML Flow (23,5 anos) que nos contatos com ML Flow negativo (17 anos e 2 meses), o que sugere que o maior tempo de convívio interfere na positividade do ML

Flow em contatos de pacientes com hanseníase. O maior percentual de soropositividade entre os cônjuges (18,8%) mostra que o grau de proximidade é um fator a ser considerado. Contudo, não houve significância estatística nestas observações.

A variável “grau de parentesco” também não apresentou associação com a soropositividade ao ML Flow. Alguns autores também não identificaram associação estatística entre parentesco e positividade anti PGL-1, apesar de maior ocorrência (78%) no grupo de parentesco linear (BAZAN-FURINI *et al.*,2011). Com isso, pode-se inferir que a variável “grau de parentesco” não permitiu estimar a influência da hereditariedade/familiaridade à soropositividade ao ML Flow. Visto que sorologia é útil para avaliar a exposição ao antígeno, sugere-se que o estudo transversal não é o mais indicado para essa avaliação. Outros estudos com outras metodologias e delineamentos podem estimar melhor a relação entre parentesco e soropositividade ao ML Flow, como por exemplo, estudos longitudinais ou de marcadores genéticos. Estudos longitudinais podem identificar melhor a relação entre parentesco e adoecimento entre contatos (SALES, *et al.*, 2011; WHITE,STONE,HOWLAND, 1978). Estudos de base genética identificaram polimorfismos que podem estar associados à susceptibilidade à hanseníase em casos-índice e em contatos (ABEL; DEMENAI, 1988; HAILE, *et al.*, 1985; JEL *et al.*,1997; ROY, *et al.*,1997; WAGENER, *et al.*,1988).

7.4.4 ML Flow e relação com o caso-índice

Apesar de, neste estudo, 16 (94%) dos contatos com ML Flow positivo serem de pacientes MB, não houve significância estatística em relação às classificações clínica e operacional. Diversos autores, ao analisarem a associação entre a positividade ao ML Flow e classificação operacional, identificaram maior soropositividade em contatos de pacientes MB, com significância estatística (ANDRADE *et al.*, 2008;CARVALHO *et al.*,2015; CALADO *et al.*, 2005; FINE *et al.*, 1997). Isso poderia ser justificado pelo maior número de contatos investigados nestes estudos, contudo, outros autores identificaram que a classificação operacional não influenciou na soropositividade ao ML Flow (BAZAN-FURINI, *et al.*, 2011; DÜPPRE *et al.*, 2012). Na pesquisa de Düppre e colaboradores (2012), a amostra foi de 2.135 participantes, número aproximado e até maior que pesquisas

que encontraram relação entre a classificação operacional e positividade ao ML Flow. A heterogeneidade observada nos estudos pode indicar que a classificação do CI é um fator necessário, mas não suficiente para a positividade anti PGL1 em contatos de hanseníase (GORDIS, 2010). Fatores intrínsecos dos contatos podem também ter papel influenciador neste resultado.

O achado de 12,2% de positividade do ML Flow entre contatos de casos PB é condizente com os valores de outros estudos, que variam de 10,8% a 13,5% ao contrário do percentual encontrado em contatos de casos com forma MB (16 casos, 13%), o que está abaixo de valores descritos por outros autores, que variam de 16,9% a 23,9%, com significância estatística (CALADO *et al.*, 2005; FERREIRA; ANTUNES, 2008; ANDRADE *et al.*, 2008).

Contatos domiciliares de casos de hanseníase com baciloscopia positiva apresentaram maior frequência de soropositividade anti PGL-1. Isso também foi observado em outros estudos (CARDONA-CASTRO; BELTRÁN-ALZATE; MANRIQUE-HERNÁNDEZ, 2008; CARVALHO *et al.*, 2015; DÜPRE *et al.*, 2012). Não houve significância estatística entre o IB do CI e soropositividade do ML Flow.

A alta carga bacilar é um fator importante, mas não é o único relacionado ao adoecimento. Certos fatores imunológicos e individuais têm tanta ou mais importância no desenvolvimento da doença (SARNO *et al.*, 2012). Ao se avaliar o adoecimento em contatos de hanseníase em uma zona rural de Malawi, na África, os autores consideraram que, apesar de haver maior contágio em contatos de pacientes MB, fatores genéticos e/ou ambientais exerceriam influência crucial na transmissão da infecção por *M. leprae* e/ou na patogênese da hanseníase (FINE *et al.*, 1997).

A associação entre ML Flow e grau de incapacidade, demonstra, a princípio, uma relação entre maior tempo de exposição do contato a um paciente ainda não diagnosticado. Não houve significância estatística neste estudo, apesar de ser encontrada em outro estudo transversal (CARVALHO, *et al.*, 2015).

7.5 Limitações

Este estudo foi realizado em uma única instituição. Isto pode influenciar nas características dos CI e de seus contatos.

A utilização do dermatoscópio para o cálculo de área permite maior precisão à leitura e tem ótima concordância com a que é preconizada atualmente. Porém não foi realizada associação entre o teste de Mitsuda e resposta imune (por histopatologia ou análise de citocinas de sangue periférico) o que não permite ainda a tentativa de se estabelecer uma nova classificação para o teste de Mitsuda a partir do cálculo da área total. Para isto seria necessária amostra de pacientes, de contatos e de pessoas saudáveis.

8 CONCLUSÕES

A partir desta pesquisa, é possível concluir que:

- a) Há correlação significativa, entre a média dos diâmetros e a área total do teste de Mitsuda.
- b) A soropositividade de ML Flow em contatos de hanseníase foi de 13%.
- c) A reatividade ao teste de Mitsuda em contatos de hanseníase foi de 66%. Uma menor expressão da imunidade celular, identificada pela leitura do teste de Mitsuda, pode contribuir para a positividade de ML Flow.
- d) A quantidade de cicatrizes de BCG influencia na resposta ao teste de Mitsuda em contatos de hanseníase, mas não está diretamente relacionada ao teste ML Flow.
- e) Existe relação entre fatores determinantes de vulnerabilidade social com menor imunidade celular expressa pela reação de Mitsuda. Contatos que residem em zona rural apresentam maior chance de ter resultado negativo do teste de Mitsuda. Nenhum destes fatores é associado ao teste ML Flow.
- f) Não foi possível estabelecer relação entre grau de convívio e parentesco com resultados do teste ML Flow e teste de Mitsuda.
- g) Não foi estabelecida associação entre classificação clínica, operacional e IB dos CI com resultados do ML Flow em contatos de hanseníase.

Esses resultados são evidências de que a vigilância de contatos de hanseníase envolve uma estrutura complexa.

9 PROPOSIÇÕES

Mais estudos são necessários para que haja uma classificação do teste de Mitsuda a partir do cálculo da área. Acredita-se que com isso, que seja possível obter maior acurácia do teste.

Sugere-se a incorporação do teste sorológico ML Flow na avaliação de contatos de hanseníase e o estabelecimento de ações específicas para contatos que apresentem positividade ao ML Flow, com vistas à detecção precoce e oportuna de novos casos de hanseníase.

Seria pertinente um acompanhamento destes contatos para avaliar possível evolução da doença neste grupo.

Sugere-se considerar a vulnerabilidade social como fator relevante na vigilância de contatos de hanseníase.

Propõe-se estudos que avaliem a viabilidade de políticas públicas que visem melhorar as condições de vida e saúde de populações que vivem em regiões endêmicas da hanseníase.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

ABEL, L.; DEMENAIIS, F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island: Desirade island. *American journal of human genetics*, v. 42, n. 2, p. 256, 1988.

ANDRADE M.M. *Introdução à metodologia do trabalho científico*. 9ª ed. São Paulo: Atlas, 2009. 160p.

ANDRADE, A.R.C. *et al.* Soroprevalência do teste ML Flow em contatos de hanseníase de Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 41, n. supl. 2, p. 56-59, 2008. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41s2/v41s2a12> > Acesso em: 10/09/2014.

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

ARAUJO, S. *et al.* Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 48, n. 6, p. 739-745, Dec. 2015 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_a_rtext&pid=S0037-8682201500060_0739 &lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 Jun. 2016.

ARRUDA, M. S. P. D. *et al.* Estudo das reações de Fernandez e Mitsuda em pacientes hansenianos e seus contatos. *Hansen. int*, v. 10, n. 1/2, p. 23-31, 1985. Disponível em: < http://www.ilsl.br/revista/detalhe_artigo.php?id=10310# > Acesso em: 02/05/2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR. 14724:2011: Informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação*. Rio de Janeiro, ABNT, 2011. 11 p.

AZULAY, R. D. *Manual de Leprologia. Serviço Nacional de Lepra-Rio de Janeiro*, 1960.

BAGSHAW, A. F. *et al.* IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-I and clinical leprosy: two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v. 58, n. 1, p. 25-30, marc. 1990.

BAKKER, M. I. *et al.* Population survey to determine risk factors for Mycobacterium leprae transmission and infection. *International Journal of Epidemiology*, v. 33, n. 6, p. 1329-1336, dez. 2004.

BARRETO, J. A. *Avaliação de pacientes com hanseníase na faixa virchowiana diagnosticados entre 1990 e 2000 e tratados com poliquimioterapia 24 doses e seus comunicantes na fase de pós-eliminação em municípios de Santa Catarina.* 2011. 184f. Tese (Doutorado em ciências) - Programa de dermatologia Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

BARRETO, J. A. *et al.* Sorologia rápida para hanseníase (teste ML Flow) em pacientes dimorfos classificados como paucibacilares pelo número de lesões cutâneas: uma ferramenta útil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. Suplemento II, p. 45-47, 2008.

BARRETO, M.L.; PEREIRA, S.M.; FERREIRA, A.A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. *J Pediatr*.Rio de Janeiro, v. 82, p. 45-54, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000400006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 de dezembro de 2016.

BAUER, M.E. Estresse. *Ciência hoje*, v. 30, n. 179, p. 20-25, jan/fev. 2002.

BAZAN-FURINI, R. *et al.* Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 106, n. 5, p. 536-540, ago. 2011.

BECHELLI, L. M.; SOUZA, P.R; QUAGLIATO, R. Correlação entre os resultados da leitura clínica e do exame histopatológico da reação de Mitsuda. *Revista Brasileira de Leprologia*, v. 27, p. 172-182, 1959.

BEIGUELMAN, B. Hereditariedade da reação de Mitsuda. *Revista Brasileira de Leprologia*, v. 30, p. 153-172, 1962. Disponível em: <<http://hansen.bvs.ilsl.br/textoc/revistas/braslepro/1962/PDF/v30n4/v30n4a01.pdf>> Acesso em: 01 abr 2014.

BEIGUELMAN, B. A reação de Mitsuda oitenta anos depois. *Hansen. int*, v. 24, n. 2, p. 144-61, jul/dez.1999. Disponível em:< <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=268378&indexSearch=ID>> . Acesso em: 20 nov. 2016.

BEIGUELMAN, B.; QUAGLIATO, R. Sobre a reação de Mitsuda. *Revista brasileira de leprologia*, v. 32, p. 39-46, 1964. Disponível em:< http://hansen.bvs.ils.br/textoc/revistas/braslepro/1964/PDF/v32n1-4/v32n1-4a_05.pdf> Acesso em: 01 abr 2014.

BELLANTI J.A. Immunology III. Philadelphia: Saunders, 1985.

BERTOLLI, J. *et al.* A case-control study of the effectiveness of BCG vaccine for preventing leprosy in Yangon, Myanmar. *International journal of epidemiology*, v. 26, n. 4, p. 888-896, ago. 1997.

BRADLEY, L. M. Migration and T-lymphocyte effector function. *Current opinion in immunology*, v. 15, n. 3, p. 343-348, junh. 2003.

BRASIL, M. T. L. R. F. *et al.* Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. *Rev Bras Epidemiol*, v. 6, n. 3, p. 262-71, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia para o Controle da hanseníase*. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.89 p.

_____. Senado Federal. Subsecretaria de Edições técnicas. *Código civil brasileiro e legislação correlata*. 2 ed.-Brasília:, 2008.616 p

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

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil- análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação*. Vol.44 n° 11. Editora Ministério da Saúde. Brasília, 2013. Disponível em:< <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--11----Hanseníase.pdf>>. Acesso em: 02 mai. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério da Saúde. *Registro ativo: número e percentual, Casos novos de hanseníase: número, coeficiente e percentual, faixa etária, classificação operacional, sexo, grau de incapacidade, contatos examinados, por estados e regiões, Brasil, 2014.* Brasília, 2015. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/27/Dados-2014---final.pdf>> Acesso em: 10 out. 2015.

_____. Ministério da Saúde. *Registro ativo: número e percentual, Casos novos de hanseníase: número, coeficiente e percentual, faixa etária, classificação operacional, sexo, grau de incapacidade, contatos examinados, por estados e regiões, Brasil, 2015.* Brasília, 2016a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/07/tabela-geral-2015.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional* [recurso eletrônico]– Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. Disponível em:< <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniose-4fev16-web.pdf>>Acesso em: 10 abr. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica. Taxas de detecção em menores de 15 anos de hanseníase, Brasil, 1994 a 2015. Brasília, 2016c. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/07/Taxas-de-detec---o-geral-e-em-menores-de-15-anos-de-hansen--ase-94-a-2015.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2016.

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

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

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. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 5, p. 1991-1995, May. 2003. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734239>> Acesso em: 12 set. 2014.

BÜHRER-SÉKULA, S. *et al.* A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 58, n. 2, p. 133-136, Feb. 1998.

CALADO, K. L. S. *et al.* Seropositivity with anti-PGL-I of household and neighbours contacts of leprosy patients in an urban area. *An Bras Dermatol*, v. 80, n. Supl 3, p. S301-6, Dec. 2005.

CAMBIAGHI, O. Reação de Mitsuda em crianças de 5 a 13 anos de idade. Estudo comparativo entre comunicantes de doentes lepromatosos e não comunicantes de doentes de lepra. *Rev. Brasil. Leprol*, v. 28, n. 2, p. 77-90, 1960. Disponível em: <<http://hansen.bvs.ilsl.br/textoc/revistas/brasleprol/1960/PDF/v28n2/v28n2a03.pdf>> Acesso em 16/05/16.

CARDONA-CASTRO, N. M. *et al.* Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 100, n. 7, p. 703-707, Nov. 2005.

CARDONA-CASTRO, N.; BELTRÁN-ALZATE, J. C.; MANRIQUE HERNÁNDEZ, R. Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 103, n. 4, p. 332-336, Jun. 2008.

CARVALHO, A. P. M. *et al.* Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. *BMC infectious diseases*, v. 15, n. 1, p. 1, May. 2015.

CARVALHO, A.P.M. *Soropositividade anti PGL-I em contatos domiciliares de casos de hanseníase na microrregião de Almenara, Minas Gerais. 2012.* 101 f. Dissertação (Mestrado em enfermagem) - Escola de Enfermagem. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2012.

CARVALHO, B.T.C.; NUDELMAN, V.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S. Mecanismos de defesa contra infecções. *J Pediatr*, v. 74, n. 1, p. 3-11, 1998.

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

CELLONA, R.V. *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. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, v. 61, p. 192-192, Jun. 1993.

CHATTERJEE, B.R. Carrier State in Leprosy. *Lepr in India*, v. 48, n. 4, p. 643- 644, Oct. 1976. Supplement.

CHO, S. N. *et al.* Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infection and immunity*, v. 41, n. 3, p. 1077-1083, Sep. 1983.

CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 7º, TOKIO, 1958, Memórias. Toldo, 1958.

CONTIN, L. A. *et al.* Uso do teste ML-Flow como auxiliar na classificação e tratamento da hanseníase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 1, p. 91-95, 2011. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/10986/art_LAURIS_Uso_do_teste_ML-Flow_como_auxiliar_na_2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 01 Abr. 2014.

CONVIT, J. *et al.* A test for the determination of competency in clearing bacilli in leprosy patients. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 46, n. 6, p. 821, 1972.

COSTA, H.C. *et al.* Estudo comparativo das variantes do método de coloração de micobactérias. *Hansenol Int*, v. 13, n. 2, p. 37-41, 1988.

DEPS, P. D. *et al.* Characteristics of known leprosy contact in a high endemic area in Brazil. *Leprosy review*, v. 77, n. 1, p. 34-40, Mar. 2006.

DHARMENDRA, D. The immunological skin tests in leprosy: the isolation of a protein antigen of *Mycobacterium leprae*. *Ind J Med Res*, v. 30, p. 1-7, 1942. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86921999000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 Nov. 2016.

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

DÜPPRE, N.C. *Risco de desenvolver hanseníase em contatos de pacientes, segundo soropositividade ao teste anti PGL-1 e situação vacinal*. Tese. 123 fl. (Doutor em ciências da saúde). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Auroca (FIOCRUZ). Rio de Janeiro, 2008.

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

EICHELMANN, K.S.E. *et al.* Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas* (English Edition),

v. 104, n. 7, p. 554-563, 2013. Disponível em : <http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90221060&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=403&ty=92&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=en&fichero=403v104n07a90221060pdf001.pdf>. Acesso em 01 nov 2014.

FABRI, A. D. C. O. C. *et al.* Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. *BMC infectious diseases*, v. 15, n. 1, p. 1, 2015.

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

FERREIRA, M.A.A; ANTUNES, C.M.F. Fatores Associados à soropositividade do teste ML Flow em pacientes e contatos de pacientes com hanseníase menores de 18 anos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 41, supl.2, p. 60-66, 2008. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000700013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em :16 set. 2016.

FINE, P.E.M. *et al.* Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. *The Lancet*, v. 328, n. 8505, p. 499-502, 30 Aug. 1986.

FINE, P.E.M.; PONNIGHAUS, J.M.; MAINE, N.P. The relationship between delayed type hypersensitivity and protective immunity induced by mycobacterial vaccines in man. *Leprosy review*, v. 57, p. 275-283, Dec. 1986.

FINE P.E.M. *et al.* Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *American journal of Epidemiology*, v. 146, n. 1, p. 91-102, 01 Jul. 1997.

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

FRANÇA, J.L; VASCONCELLOS, A.C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. 9. ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2013. 263 p. (Aprender). ISBN 9788542300086 (broch.).

FRANCO-PAREDES, C.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. Unsolved matters in leprosy: a descriptive review and call for further research. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, v. 15, n. 1, p. 33, 21 May. 2016.

FREITAS, L.R.; DUARTE, E.C.; GARCIA, L.P. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop. Medicine Int. Health*, v. 19, n. 10, p. 1216, 19 Oct. 2014.

GORDIS, L. *Da associação à causa: inferências causais em estudos epidemiológicos*. In:_____. *Epidemiologia*. 4ª ed. Revinter, 2010.

GOULART, I.M.B.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 35, n. 4, p. 365-75, Jul-ago. 2002.

GOULART, I.M. *et al.* Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clinical and vaccine Immunology*, v. 15, n. 1, p. 101-105, 15, Jan. 2008.

GROSSI, M.A.F. *et al.* A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 41, n. supl. 2, p. 34-38, 2008.

GROSSI, M.A.F. Aspectos epidemiológicos e do controle. In: LYON, S.; GROSSI, M.A.F. *Hanseníase*. Rio de Janeiro: Medbook, 2013. Cap. 37, p.373-387.

HAILE R.W. *et al.* Segregation and linkage analyses of 72 leprosy pedigrees. *Human heredity*, v. 35, n. 1, p. 43-52, 1985.

HAYASHI, Y. On a pure culture of leprosy bacilli skin reaction by means of the pure culture suspensions. *J Bacteriol*, v. 272, p. 51-53, 1918. (Rep. em *Int. J. Leprosy*, v. 1, p 31-38, 1933).

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Introduction to the logistic regression model. *Applied Logistic Regression*, 2ª ed, p. 1-30, 2000.

HUNTER, S.W.; FUJIWARA, T.; BRENNAN, P.J. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. *J. biol. chem.*, v.257, p.15072-78, 25 Dec. 1982.

IMBIRIBA, E.N.B. *et al.* Desigualdade social, crescimento urbano e hanseníase em Manaus: abordagem espacial. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, n. 4, p. 656-665, 2009.

IMENES, L. M.; LELLIS, M. *Matemática para Todos*, 8ª série. Vol. 3. São Paulo: Scipione, 2002.

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

IZUMI, S. *et al.* Novel gelatin particle agglutination test for serodiagnosis of leprosy in the field. *Journal of clinical microbiology*, v. 28, n. 3, p. 525-529, Mar. 1990.

JEL, V. *et al.* Association of leprosy with HLA-DR2 in a Southern Brazilian population. *Brazilian journal of medical and biological research*, v. 30, p. 51-59, Jan.1997.

JESUDASAN, K. *et al.* Incidence rates of leprosy among household contacts of "primary cases". *Indian journal of leprosy*, v. 56, n. 3, p. 600-614, Jul- Sep. 1983.

KERR-PONTES, L. R. S. *et al.* Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *International journal of epidemiology*, v. 33, n. 2, p. 262-269, Apr. 2004.

LAPA, T. *et al.* Vigilância da hanseníase em Olinda, Brasil, utilizando técnicas de análise espacial. *Cad. Saúde Pública*, v. 17, n. 5, p. 1153-1162, 2001.

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A.M.M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagn Tratamento*, v. 17, n. 4, p. 173-9, Jul. 2012. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2012/v17n4/a3329.pdf>> Acesso em: 10 mar. 2016.

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

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

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

LYON, S. *et al.* Associação do teste sorológico ML Flow com a baciloscopia. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 41, p. 23-6, 2008a.

LYON, S. *et al.* A comparison of ML Flow serology and slit skin smears to assess the bacterial load in newly diagnosed leprosy patients in Brazil. *Leprosy review*, v. 79, n. 2, p. 162-170, 2008b.

MARGARIDO L.C; RIVITTI E. A. Hanseníase. In:Veronesi,R: *Tratado de Infectologia*. 3ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. Cap 54, p. 939-72.

MARTÍNEZ, A.C.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico(l):conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas.Artigo de revisão. *Rev Bras Med Esporte*, v. 5, n. 3, Mai/Jun, 1999.

MATOS, H. J. D. *et al.* Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991). *Cadernos de Saúde Pública*, v. 15, n. 3, p. 533-542, 1999.

MAUE, A. C. *et al.* T-cell immunosenescence: lessons learned from mouse models of aging. *Trends in immunology*, v. 30, n. 7, p. 301-305, Jul. 2009.

MEIMA, A. *et al.* The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 82, n. 5, p. 373-380, May. 2004.

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

MICHALANY, J.; MICHALANY, N.S.; PETRI, V. Reação de Mitsuda e seu antígeno-substâncias para a bibliografia. *Hansenologia internationalis*, v. 8, n. 2, p. 140-147, 1983. Disponível em: < file:///C:/Users/user/Downloads/638-2277-1-PB.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2014

MICHALANY, N.S.; MICHALANY, J. Histopatologia da reação de Mitsuda em adultos sadios não comunicantes de hansenianos. *Hansenologia internationalis*, v. 8, p. 105-123, 1983. Disponível em: < http://www.ilsl.br/revista/detalhe_artigo.php?id=10297>. Acesso em: 01 abr. 2014.

MINAS GERAIS, Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária. *Seminário Estadual de monitoramento e avaliação em Hanseníase Minas Gerais, 2012*. Belo Horizonte, maio de 2013.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase em Minas Gerais – 2015*. Belo Horizonte, Set. 2016.

MITSUDA, K. On the value of a skin reaction to a suspension of leprosy nodules. *JAP, J. Dermatol Urol*, v. 19, p. 698-708, 1919. (Republicado em *Inst Lepr*, v. 21, p. 347-358, 1953).

MONOT, M. *et al.* On the origin of leprosy. *Science*, v. 308, n. 5724, p. 1040-1042, 13 May. 2005.

MOURA, R. S. D. *et al.* Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 41, n. supl. 2, p. 11-18, 2008.

OLIVEIRA, M.L.W. *et al.* O uso da sorologia como ferramenta adicional no apoio ao diagnóstico de casos difíceis de hanseníase multibacilar: lições de uma unidade de referência. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 41, n. Suppl 2, p. 27-33, 2008.

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

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE- OMS. *Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase (2011-2015)*. Brasil, 2010. 34 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Estratégia global para hanseníase 2016–2020: aceleração rumo a um mundo sem hanseníase*. Jan. 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/8/9789290225201Portuguese.pdf?ua=1>>. Acesso em: 01 mai. 2016.

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

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. *Princípios de Bioestatística*. São Paulo: Thomson, 2004.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. *Antígeno de Mitsuda para intradermoreação*. Instituto de Saúde do Paraná .Centro de produção e pesquisa de imunobiológicos – CPPI. Paraná, 2008. Disponível em:< http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CPPI/bulas/ag_mitsuda.pdf>. Acesso em 01 set 2010.

PAWELEC, G. *et al.* T cell immunosenescence in vitro and in vivo. *Experimental gerontology*, v. 34, n. 3, p. 419-429, Jun.1999.

PAWELEC, G.; HIROKAWA, K.; FÜLÖP, T. Altered T cell signalling in ageing. *Mechanisms of ageing and development*, v. 122, n. 14, p. 1613-1637, Sep. 2001.

PEREIRA, M.G. *Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2013.

PETRI, V.; MENDES, E. V.; BEIGUELMAN, B. Histology of the Mitsuda reaction of healthy adults with no known contacts with leprosy patients. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases: official organ of the International Leprosy Association*, v. 53, n. 4, p. 540-545, Dec. 1985.

PINHO, J.R.R.; ANDRADE JÚNIOR, H.F.; SCHENBERG, A.C.G. Vacinas contra a hanseníase. *Hansen. int*, v. 23, n. 1/2, p. 53-58, 1998. Disponível em: <http://www.ilsl.br/revista/detalhe_artigo.php?id=10532#>. Acesso em: 01 abr. 2015.

PORTO, L.A.B. Software Dermatologia Web- Software para exames dermatológicos. 2016a. Disponível em: <<http://dermatologiaweb.com.br/>>. Acesso em: 01 mar. 2016.

PORTO, L.A.B. *Prontuário eletrônico de imagens na dermatologia, medicina e cirurgia estética: relato de caso*. 37f. 2016. Monografia (Pós-Graduação Lato Sensu em Medicina e Cirurgia Estética). Orientadora: Dra. Sandra Lyon. Instituto de Dermatologia Medicina e Cirurgia Estética, Belo Horizonte, 2016b.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO- PNUD. *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil*. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/>>. Acesso em: 10 ago. 2016

QUEIROZ, M. F. D. A. *et al.* Soroprevalence of rapid tests in leprosy cases and household contacts in endemic municipalities of Pará State. *Rev. para. med*, v. 28, n. 1, Jan- Mar. 2014.

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

REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Medecine et maladies infectieuses*, v. 45, n. 9, p. 383-393, Sep. 2015.

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

RICHARDUS, R.A. *et al.* Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: An observational study in Bangladesh. *Vaccine*, v. 33, n. 13, p. 1562-1567, 24 Mar. 2015.

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

RODRIGUES, L. C. *et al.* Long lasting BCG protection against leprosy. *Vaccine*, v. 25, n. 39, p. 6842-6844, 28 Sep. 2007.

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

ROTBURG, A. Valor prognóstico da lepromina- Reação de Mitsuda. *Rev. Brasil. Leprol*, v. 12, n. 4, p. 367-377, 1944.

ROY, S. *et al.* Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *Journal of Infectious Diseases*, v. 176, n. 2, p. 530-532, Aug. 1997.

SALES, A. M. *et al.* Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 5, n. 3, p. e1013, 2011.

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

SARNO, E.N. *et al.* Leprosy exposure, infection and disease: a 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 107, n. 8, p. 1054-1059, Dec. 2012.

SETIA, M.S. *et al.* The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, v. 6, n. 3, p. 162-170, Mar. 2006.

SHEPARD, C.C. Temperature optimum of *Mycobacterium leprae* in mice. *J. Bacteriol*, v 90, p 1271-1275, Nov. 1965.

SELING, P. A. *et al.* Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy. *The Journal of Immunology*, v. 150, n. 12, p. 5501-5510, 15 Jun. 1993.

SILVA, C.P.G; MIYAZAKI, M.C.O.S. Hanseníase e a nutrição: uma revisão da literatura. *Hansenologia Internationalis (Online)*, v. 37, n. 2, p. 69-74, 2012. Disponível em:< http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1982-51612012000200009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 ago 2016.

SMITH, W.C.S. What is the best way to use BCG to protect against leprosy: When, for whom, and how often. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v. 72, n. 1, p. 48-9, Mar. 2004.

SOUSA, A.T.O.; VASCONCELOS, J.M.B.; SOARES, M.J.G.O. Software Image Tool 3.0 as an instrument for measuring wounds. *Journal of Nursing UFPE (on line)* v.6, n.10, p.2569-2573, 2012. Disponível em: <http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/3078/pdf_1514> Acesso em 02 mai 2016.

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

TERESA, M. *Reaching Out in Love: Stories Told by Mother Teresa*. Eds. Edward Le Joly, and Jaya Chaliha. Viking, 1998.

TRINDADE, M.A.B. *Reação de Mitsuda em contatos consanguíneos e não consanguíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas*. 1987.68f Tese (Doutorado em Dermatologia) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1987.

VAN BEERS, S. M. *et al.* An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, v. 62, p. 1-1, Mar. 1994.

VAN BEERS, S.M. *et al.* The epidemiology of Mycobacterium leprae: recent insight. *FEMS Microbiology letters*, v. 136, n. 3, p. 221-230, 1 Mar. 1996.

VÁZQUEZ, C. M. P. *et al.* Micronutrients influencing the immune response in leprosy. *Nutr Hosp*, v. 29, n. 1, p. 26-36, 1 Jan. 2014.

VISSA, V.D.; BRENNAN, P.J. The genome of Mycobacterium leprae: a minimal mycobacterial gene set. *Genome biology*, v. 2, n. 8, p. 1, Aug. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138955/>>. Acesso em: 01 dez 2016.

WAGENER, D.K. *et al.* Segregation analysis of leprosy in families of northern Thailand *Genetic epidemiology*, v. 5, n. 2, p. 95-105, 1988.

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

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

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

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Leprosy-Global Situation- Weekly epidemiological Records [on line], **Weekly Epidemiological Record**. 86: 389-400, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/wer>>. Acesso em 04/05/2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Weekly epidemiological Record*. N. 35, v. 91, p.405–420, Sep. 2016. Disponível em:< <http://www.who.int/wer>>.Acesso em: 04 mai 2016.

YAMAMURA, M. *et al.* Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science*, v. 254, n. 5029, p. 277-279, 11 Oct. 1991.

YAMASHITA, J. T. *et al.* Hanseníase: novos métodos e recursos diagnósticos. *An Bras Dermatol*, v. 71, n. 4, p. 343-9, 1996.

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

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

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de Pesquisa

TÍTULO: “Avaliação de aspectos clínicos, epidemiológicos e sociais em contatos de casos-índice de hanseníase em um Centro de Referência em Minas Gerais, Brasil”.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa clínica, e antes de aceitar é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o que se propõe a ser feito. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos e desconfortos do estudo.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO: Você está sendo convidado a participar desta pesquisa científica como voluntário (você pode escolher se quer participar ou não). Para isso, deverá ler este documento todo e perguntar aos pesquisadores tudo o que não entendeu antes de aceitar participar da pesquisa.

Esta pesquisa irá estudar a hanseníase, uma doença que acomete pele e nervos e que pode causar grandes deformidades. O objetivo da pesquisa é entender melhor essa doença, podendo ajudar na no controle, prevenção e, identificação precoce bem como evitar as deformidades provocadas pela doença. Para isso, será realizado o exame clínico e testes que auxiliam no monitoramento da doença. Estes testes são chamados ML Flow e Mitsuda, permitem avaliar condições imunológicas e são usados como exames complementares na detecção precoce de casos novos e na confirmação diagnóstica. Também será colhida uma pequena amostra de sangue (35 mL) em tubos estéreis para as dosagens bioquímicas e imunológicas.

Se você concordar em participar, você estará ajudando diversos pesquisadores a entender melhor como diminuir a transmissão a hanseníase. Assim, poderá ajudar muitas pessoas.

Você não terá nenhuma despesa e nem receberá pagamento nenhum para participar da pesquisa; a qualquer momento, você poderá desistir de fazer parte dela, sem qualquer prejuízo.

“Depois de ter lido este documento todo e ter resolvido minhas dúvidas com um dos pesquisadores, eu declaro que concordo com seus termos e aceito participar desta pesquisa.”

O TCLE será assinado em duas vias e uma delas, será entregue ao voluntário da pesquisa.

BENEFÍCIOS: A participação nesse estudo poderá contribuir para o conhecimento dos mecanismos envolvidos na hanseníase, podendo colaborar para a prevenção e detecção precoce. Os resultados das avaliações clínicas, dos testes sorológicos e cutâneos serão fornecidos e explicados para cada participante do estudo, incluindo os indivíduos saudáveis que constituirão o grupo controle.

RISCOS EM POTENCIAL: Os riscos para os participantes são mínimos. Existe a possibilidade de ocorrer desconforto pela picada da agulha no momento da coleta de sangue e no teste de Mitsuda; no entanto, a coleta será realizada por profissional enfermeiro treinado e experiente, que poderá auxiliar o participante no caso de ocorrência de algum desconforto.

PERMISSÃO PARA A REVISÃO DOS DADOS (CONFIDENCIALIDADE): Todas as informações, incluindo dados clínicos e de exames complementares coletados do prontuário do paciente e gerados por este estudo, serão tratadas de modo confidencial e sigiloso, ficando restritas aos pesquisadores e ao participante, se assim desejar.

CONFIDENCIALIDADE: Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde é permitido pela lei. No entanto, o pesquisador, supervisor da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG poderá ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros para o orientador e para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu acompanhamento.

EQUIPE RESPONSÁVEL:

Coordenador: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha (UFMG) – (31) 3409-9547

Coordenadora_supervisão clínica: Dra. Sandra Lyon (Médica Coordenadora do Serviço de Dermatologia no Hospital Eduardo de Menezes)

Pós-doutoranda: Dra. Ana Thereza Chaves (UFMG/FIOCRUZ) _ (31) 3349-7778

Mestranda: Edilamar Silva de Alecrim (UFMG/Hospital Eduardo de Menezes) (31) 3328-5057

Se precisar de mais informações sobre o trabalho que está sendo realizado, você deverá entrar em contato com Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha no CTR-DIP Orestes Diniz, às terças e sextas feiras pela manhã, ou pelo telefone (31) 3409-9547. Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, informações podem ser obtidas no Comitê de Ética em Pesquisa (Coep) na Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 Campus Pampulha Belo Horizonte, MG - Brasil 31.270-901 ou pelo telefone (31) 3409 4592 ou no Comitê de Ética em pesquisa na Av Dr Cristiano Rezende, 2213, Bom Sucesso Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP 30.622-020 ou pelo telefone (31) 3328 5084. Caso haja necessidade, poderá ser solicitada cópia do projeto.

CONSENTIMENTO: Com base no exposto, estou ciente que a minha participação é voluntária e será restrita aos exames realizados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes.

Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Fui informado de que poderei, a qualquer momento, me retirar do projeto de pesquisa, por qualquer motivo, sem que isso acarrete qualquer

prejuízo ao prosseguimento de meu acompanhamento médico no Ambulatório de Referência em dermatologia sanitária do Hospital Eduardo de Menezes.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Ass. do paciente ou responsável:

Ass. do orientando:

Ass. do pesquisador responsável (orientador):

APÊNDICE B - Estratégias de busca ativa de contatos de hanseníase

Uma boa abordagem ao CI é indispensável para que se tenha boa adesão ao exame de contatos. Ele é o principal elo entre o serviço de saúde e os seus comunicantes. É importante que esta abordagem seja feita no início do tratamento

Abordagem inicial ao caso-índice

- Reforçar orientações ao CI sobre a doença e modos de transmissão, enfatizando sobre os sinais e sintomas, se possível por meio de cartilha ou imagens.
- Conversar com o paciente a respeito do preconceito, estigma, medo da doença, possíveis repercussões na vida social, pessoal e profissional.
- Trabalhar o empoderamento do paciente com vistas à diminuição dos possíveis impactos pessoais, sociais e profissionais que podem ser gerados.
- Averiguar se existem outros doentes no convívio: não fazer perguntas diretas, como “tem alguém com hanseníase no seu convívio?”, mas explorar durante a entrevista se algum familiar apresenta ou apresenta ou apresentou manchas, atrofia, úlceras e se fez algum acompanhamento médico. Registrar e priorizar o atendimento a estes contactantes.
- Esclarecer dúvidas.
- Agendar no mesmo dia desta abordagem os contatos, que possam vir com o paciente no próximo retorno.

Busca ativa de contatos

- Identificar se no dia da consulta existe algum contato acompanhando o paciente e realizar o exame dos contatos neste mesmo dia.
- Fazer contato telefônico na residência dos pacientes para conversar os contatos que ainda não agendaram.

- Aos que não comparecerem no dia do agendamento, fazer contato telefônico novamente e levantar os motivos pelos quais o contato não pode comparecer.
- Buscar apoio da equipe para que também questionem o paciente durante o atendimento a fim de saber quantos contatos faltam fazer o exame e já agendá-los. Equipe médica, de fisioterapia, farmácia, recepção, técnico de enfermagem, serviço social, etc.
- Confecção de cartazes e exposição na sala de espera para consultas.
- Aos contatos que alegam não poder comparecer para a realização do exame, buscar formas de propiciar a realização do mesmo: esclarecendo a importância do exame de contato, negociando dia e horário para atendimento, informando que será fornecida declaração de comparecimento, reforçando junto ao paciente e outros familiares para que incentivem os comunicantes que ainda não foram atendidos a fazer o exame de contatos ou referenciando ao centro de saúde.

APÊNDICE C - Questionário

Dados do contato		TELEFONE
DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS		
Nome:		Prontuário:
Data nascimento:	Idade :	
TELEFONE :		
Procedência:		
Sexo	() masculino () feminino	
Raça/Cor	() branca () preta () amarela () parda () indígena	
Profissão	Profissão: _____ () aposentado () desempregado () beneficiário do governo () Carteira assinada () trabalho informal () outro	
Renda	() menor que 1 salário mínimo () 1 a 3 salários mínimos () 3 a 5 SM () Maior que 5 SM	
Renda familiar	() menor que 1 salário mínimo () 1 a 2,9 salários mínimos (3) 3 a 4,9 SM (4) Maior que 5 SM	
Rede de água	() sim () não	
Rede de esgoto	() sim () não	
Zona de residência	() urbana () rural	
Escolaridade	() nenhum () fund incompleto () () fundamental completo () médio incompleto () médio completo () nível técnico () superior inc () superior completo	
Estado civil	() solteiro, () casado () viúvo, () divorciado	
Quantidade de pessoas que residem no domicílio	_____	
Tempo de convívio com caso índice antes do diagnóstico	_____ anos	
Sua relação de convívio com o caso-índice	() cônjuge () namorado (3) cuidador () enteado () madrasta/padrasto () outro	
Sua relação de parentesco com o caso índice	() mãe, () pai, () filho, () sobrinho, () neto , () avô, () tio () enteado () cônjuge () irmão ()	

	outros
Dorme (ia) no mesmo quarto que o caso-índice	() sim () não
Dorme(ia) no mesmo domicílio?	() sim () não
Número de cômodos na casa onde o paciente mora	()1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7...
Quantidade de quartos	_____
Índice de Massa Corporal (IMC) Peso: Altura:	()menor que 18,5 () entre 18,5 a 24,9 () 25 a 29,9 ()30 a 34,9 () 35 a 39,9 () maior que 40
Mitsuda	() negativo (> 5mm) () positivo (≥ 5 mm)
ML Flow	() Negativo/duvidoso () Positivo1+, () Pos 2+, ()Posit 3+ () 4+,
Área do Mitsuda	_____ mm ²
Cicatriz de BCG	(0) Nenhuma (1) Uma (2) duas (3) tres

DADOS DO CASO ÍNDICE**Prontuário:** _____ **Nome:** _____

Data do diagnóstico de hanseníase	
Classificação operacional	PB() MB ().
Classificacao clinica	() TT () DT (3) DD ()DV () VV
Indice Baciloscopico	0 a 6 _____
Grau de incapacidade no diagnostico	() zero () um () dois

APÊNDICE D - Protocolo de atendimento a contatos de hanseníase

Data do exame dermatoneurológico: / /

Nome do caso – índice:

Início do tratamento

Forma clínica: _____ Grau de incapacidade: _____ Índice Baciloscópico: _____

Dados gerais do contato

Nome :

Idade

Escolaridade

Sexo

Município de residência

Relação com caso-índice / condições de moradia

Tipo de convívio

Grau de parentesco

Contato domiciliar _____ peridomiciliar _____ social _____

Dorme / dormia com caso-índice

Número de cômodos

Número de quartos

Quantidade de pessoas residentes _____

Histórico

Outras pessoas do convívio tiveram hanseníase ? _____

Queixa atual _____

Comorbidades/alergias _____

Histórico de cirurgias, acidentes _____

Uso de medicamentos _____

Tabagismo _____

Alcoolismo _____

Exame

Cicatriz de BCG : nenhuma uma duas ou mais

Nariz: ___ ressecamento ___ ferida ___ septo íntegro

Fecha os olhos com força? ___ sim ___ Não

Presença de alguma mancha? ___ sim ___ Não

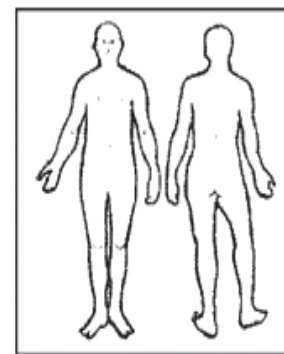
Mancha com alteração de sensibilidade? ___ sim ___ não

Áreas de pele com alteração de sensibilidade?

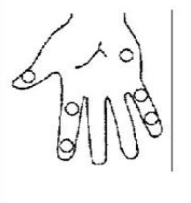
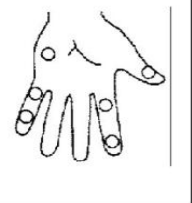
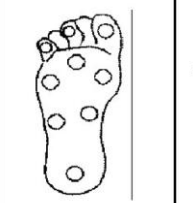
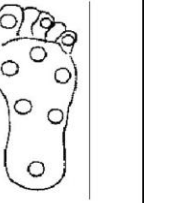
___ sim ___ não

Rarefação de pelos ___ sim ___ não

* Marcar manchas e nervos afetados na imagem ao lado:



Avaliação da força e sensibilidade em mãos e pés:

D	E	D	E
			
___ Com alteração ___ Sem alteração		___ Com alteração ___ Sem alteração	
Força mão D: ___ Forte ___ diminuída ___ paralisada		Força mão E: ___ F ___ D ___ P	
Força pé D: ___ Forte ___ diminuída ___ paralisada		Força pé E: ___ F ___ D ___ P	

Palpação de nervo periférico

Membros superiores	Dor	Choque	Espessamento	Simetria
Nervo ulnar	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() s () n
Nervo Radial	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() s () n
Nervo Mediano	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() s () n
Membros inferiores				
Fibular	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() s () n
Tibial	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() D () E () ausente	() s () n

Testes

ML Flow: _____ Negativo _____ Positivo
ML Flow semiquantitativo: 1+ ___ 2+ ___ 3+ ___ 4+ _____
Mitsuda _____ horizontal _____ vertical Resultado: Negativo Positivo

Possíveis condutas e encaminhamentos

<input type="checkbox"/> Encaminhamento para consulta médica <input type="checkbox"/> Indicação de 1dose de BCG, orientações e retorno em 1 ano <input type="checkbox"/> Não indicar vacinação com BCG .Orientações e retorno em 1 ano OBS: Contato saudável, acompanhamento anual por 5 anos. OBS 2: Condutas de acordo com cada caso estão descritas a seguir

APÊNDICE E - Conduas após avaliação dermatoneurológica do contato.

Encaminhar para consulta médica

Manchas com alteração de sensibilidade
Áreas com alteração sensibilidade
Nódulos ou tubérculos
Alteração à palpação de nervos periféricos
Diminuição da sensibilidade ou força de mãos e pés

Presença de manchas sem alteração de sensibilidade
+ ML Flow positivo e Mitsuda negativo/positivo

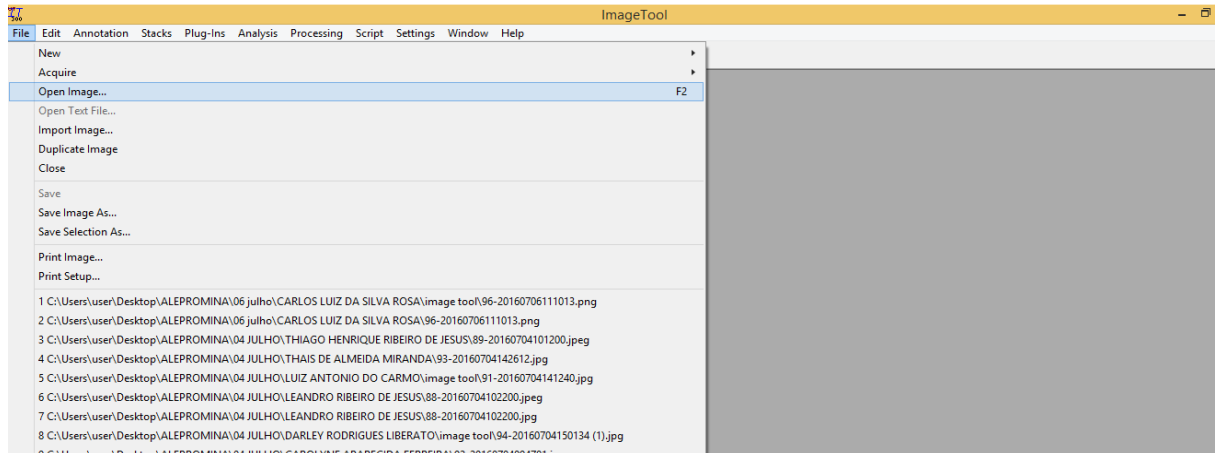
Indicar 1 dose de BCG
Retorno em 1 ano ou s/n

Presença de mancha (s) sem alteração de sensibilidade
+
Nenhuma ou uma dose de BCG
+
ML Flow negativo e Mitsuda negativo/positivo

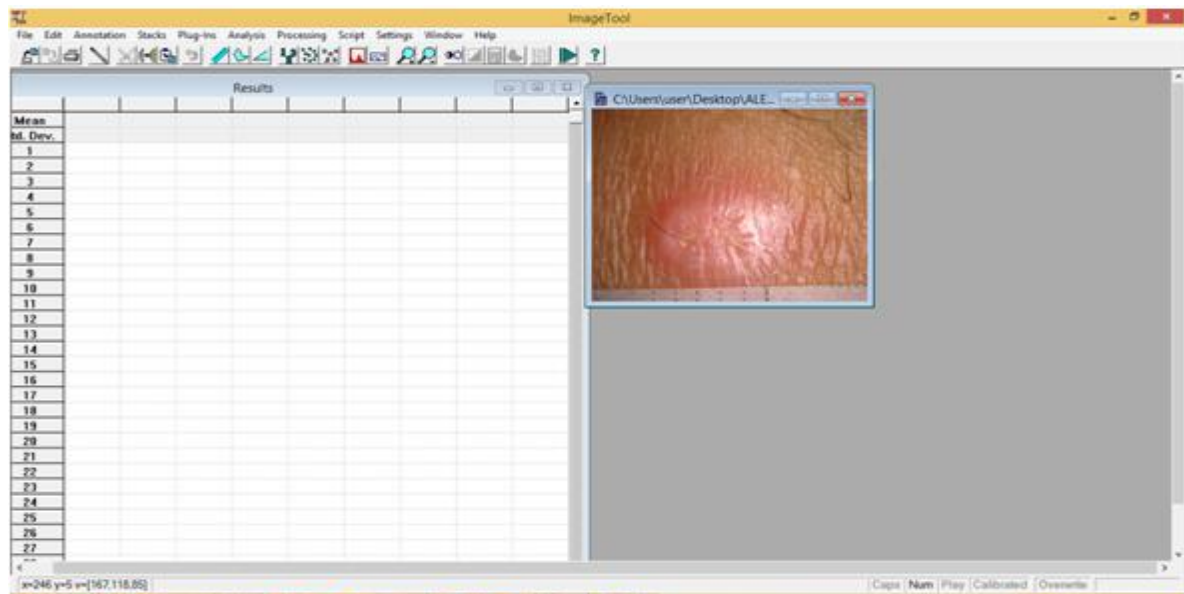
*Indicar uma dose de BCG
**Não indicar BCG
Orientações
Retorno em 1 ano ou s/n

Exame sem alterações
ML Flow negativo
Mitsuda positivo
* Nenhuma ou uma cicatriz de BCG
** Duas ou mais cicatrizes de BCG

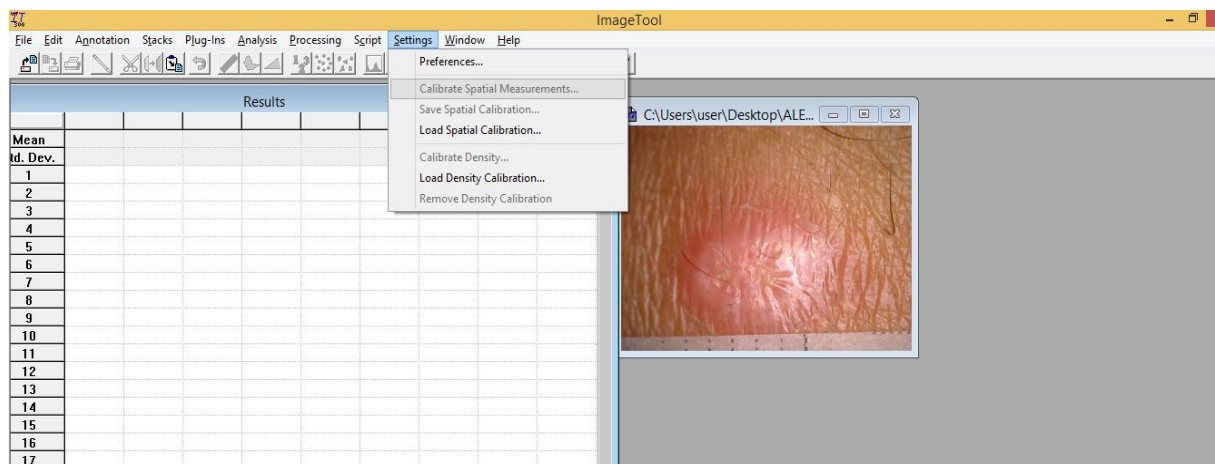
APÊNDICE F – Utilização do *software Image tool 3.0* para cálculo de área.
Ao abrir o programa, clicar em *File, open image*:



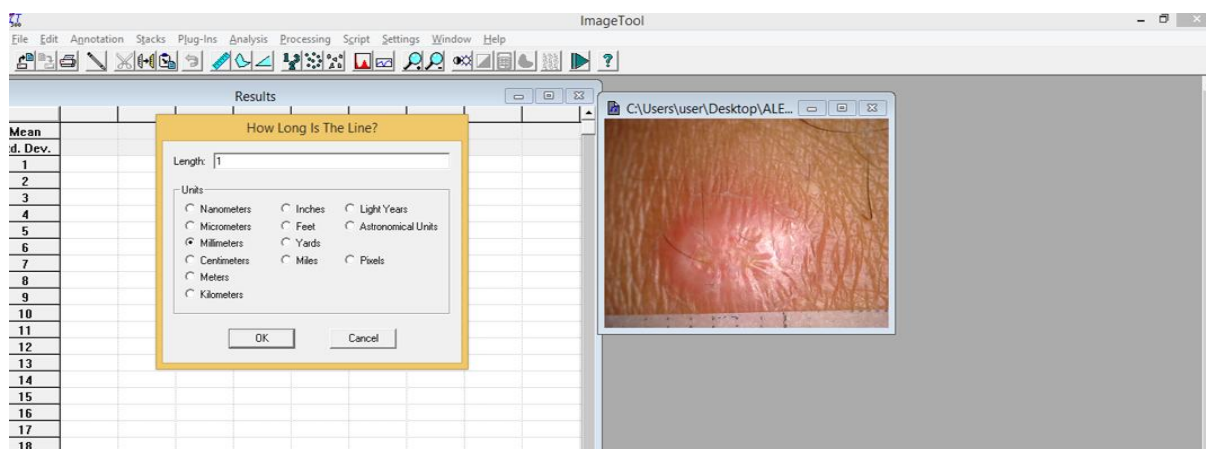
Em seguida aparecerá a imagem selecionada:



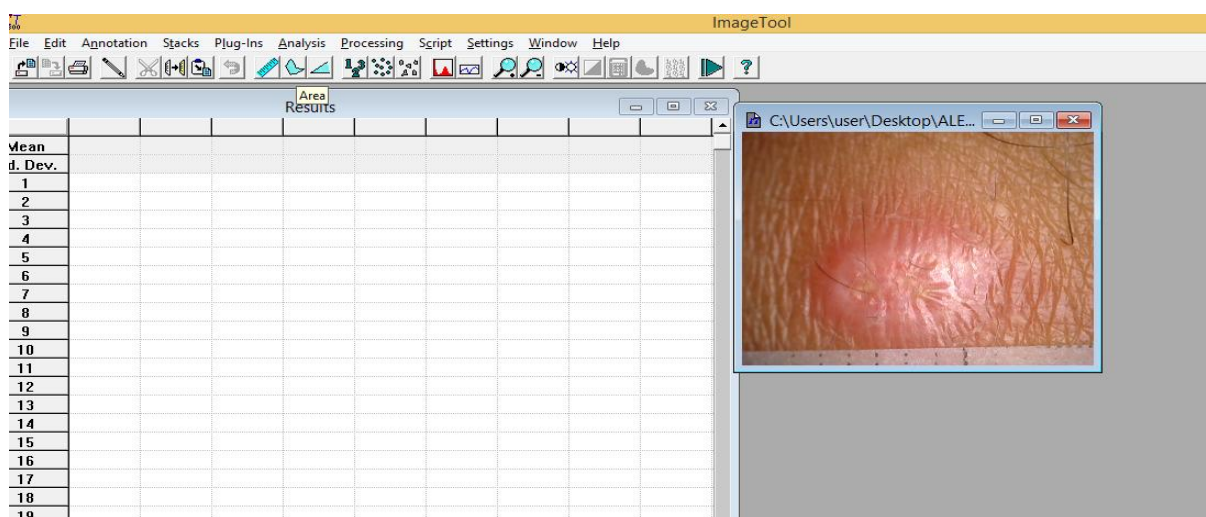
Para calibrar em milímetros, clicar em *settings, calibrate spatial measurements*



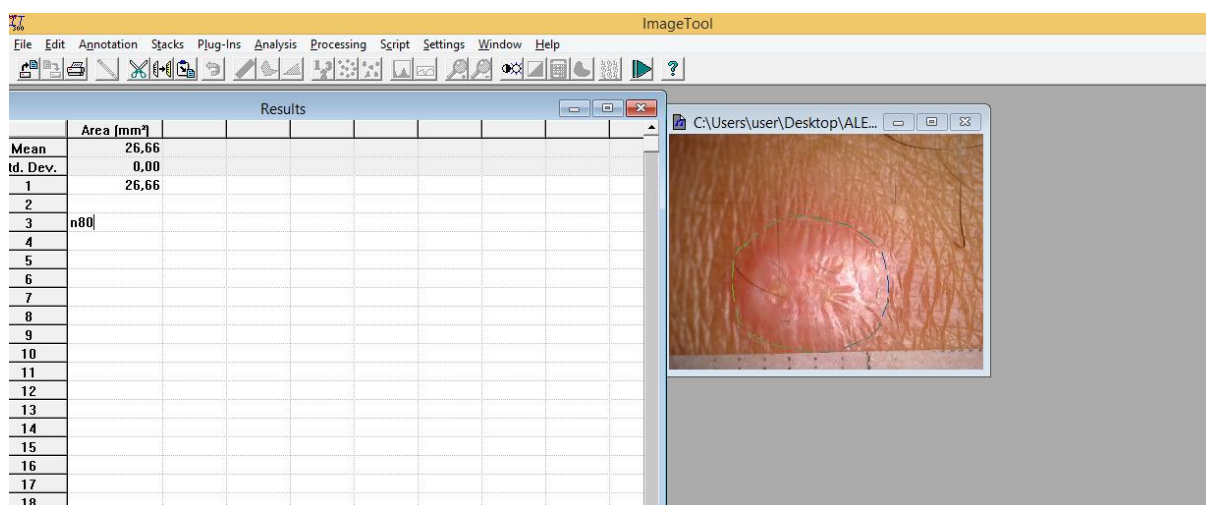
Digitar o valor a ser calibrado: 1 milímetro. Identificar na régua a correspondência a um milímetro



Em seguida, selecionar a área a ser calculada:



Após a seleção, o programa realiza o cálculo da área delimitada.



Em seguida, registrar a área e salvar o cálculo : file/ save as.

APÊNDICE G – Análises estatísticas

Teste de Normalidade

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value	Statistic	df	p-value
Mit maior diam	,163	100	,000	,953	100	,001

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value	Statistic	df	p-value
Mitsuda média mm	,097	100	,021	,966	100	,011

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value	Statistic	df	p-value
MIT AREA	,166	99	,000	,871	99	,000

Tests of Normality^b

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	p-value	Statistic	df	p-value
DOENTES NO CONVIVIO ALEM DO CI	,251	131	,000	,786	131	,000
IDADE	,096	131	,005	,948	131	,000
PESSOAS DOMICILIO	,205	131	,000	,891	131	,000
NUMERO DE COMODOS	,193	131	,000	,860	131	,000
peessoas/n de comodoss	,448	131	,000	,579	131	,000
N QUARTOS	,245	131	,000	,813	131	,000
TEMPO DE CONVIVIO (ANOS)	,100	131	,003	,952	131	,000

Segundo o teste de normalidade, todas as variáveis numéricas analisadas apresentaram distribuição não-normal (valores- $p < 0,05$) e por isso optou-se pela utilização de testes não-paramétricos.

Análise ML Flow incluindo 100 contatos de hanseníase

SEXO * ML Flow

Crosstab

		ML Flow		Total	
		negativo	positivo		
SEXO	masculino	Count	33	4	37
		% within SEXO	89,2%	10,8%	100,0%
	feminino	Count	52	11	63
		% within SEXO	82,5%	17,5%	100,0%
Total		Count	85	15	100
		% within SEXO	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,808 ^a	1	,369	,406	,276	
Continuity Correction ^b	,371	1	,542			
Likelihood Ratio	,842	1	,359	,406	,276	
Fisher's Exact Test				,563	,276	
Linear-by-Linear Association	,800 ^c	1	,371	,406	,276	,161
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,55.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is ,895.

RAÇA/COR * ML Flow

Crosstab

		ML Flow		Total	
		negativo	positivo		
RAÇA/COR	branca	Count	32	8	40
		% within RAÇA/COR	80,0%	20,0%	100,0%
	preta	Count	18	3	21
		% within RAÇA/COR	85,7%	14,3%	100,0%
	parda	Count	34	4	38
		% within RAÇA/COR	89,5%	10,5%	100,0%
Total	Count	84	15	99	
	% within RAÇA/COR	84,8%	15,2%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,376 ^a	2	,503	,548		
Likelihood Ratio	1,384	2	,501	,548		
Fisher's Exact Test	1,352			,548		
Linear-by-Linear Association	1,280 ^b	1	,258	,303	,154	,045
N of Valid Cases	99					

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,18.

b. The standardized statistic is -1,132.

renda2 * ML Flow

Crosstab

		ML Flow		Total	
		negativo	positivo		
renda2	menos de 1 SM	Count	30	6	36
		% within renda2	83,3%	16,7%	100,0%
	1 SM ou mais	Count	55	9	64
		% within renda2	85,9%	14,1%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
	% within renda2	85,0%	15,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,123 ^a	1	,726	,775	,469	
Continuity Correction ^b	,003	1	,953			
Likelihood Ratio	,121	1	,728	,775	,469	
Fisher's Exact Test				,775	,469	
Linear-by-Linear Association	,121 ^c	1	,728	,775	,469	,212
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,40.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -,348.

rendafamiliar2 * ML Flow

Crosstab

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
rendafamiliar2	menos de 3 SM	Count	57	9	66
		% within rendafamiliar2	86,4%	13,6%	100,0%
	3 SM ou mais	Count	28	6	34
		% within rendafamiliar2	82,4%	17,6%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
	% within rendafamiliar2	85,0%	15,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,283 ^a	1	,595	,768	,399	
Continuity Correction ^b	,056	1	,813			
Likelihood Ratio	,277	1	,598	,768	,399	
Fisher's Exact Test				,572	,399	
Linear-by-Linear Association	,280 ^c	1	,597	,768	,399	,196
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,10.

b. Computed only for a 2x2 table

REDE AGUA * ML Flow

Crosstab

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
REDE AGUA	não	Count	17	4	21
		% within REDE AGUA	81,0%	19,0%	100,0%
	sim	Count	68	11	79
		% within REDE AGUA	86,1%	13,9%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
		% within REDE AGUA	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,342 ^a	1	,559	,731	,388	
Continuity Correction ^b	,058	1	,810			
Likelihood Ratio	,325	1	,568	,731	,388	
Fisher's Exact Test				,512	,388	
Linear-by-Linear Association	,338 ^c	1	,561	,731	,388	,213
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,15.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -,582.

REDE ESGOTO * ML Flow

Crosstab

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
REDE ESGOTO	não	Count	24	7	31
		% within REDE ESGOTO	77,4%	22,6%	100,0%
	sim	Count	61	8	69
		% within REDE ESGOTO	88,4%	11,6%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
		% within REDE ESGOTO	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,025 ^a	1	,155	,224	,132	
Continuity Correction ^b	1,255	1	,263			
Likelihood Ratio	1,915	1	,166	,224	,132	
Fisher's Exact Test				,224	,132	
Linear-by-Linear Association	2,005 ^c	1	,157	,224	,132	,087
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,65.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,416.

ZONA DE RESIDENCIA * ML Flow

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
ZONA DE RESIDENCIA	urbana	Count	59	11	70
		% within ZONA DE RESIDENCIA	84,3%	15,7%	100,0%
	rural	Count	26	4	30
		% within ZONA DE RESIDENCIA	86,7%	13,3%	100,0%
Total		Count	85	15	100
		% within ZONA DE RESIDENCIA	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,093 ^a	1	,760	1,000	,512	
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	,095	1	,758	,777	,512	
Fisher's Exact Test				1,000	,512	
Linear-by-Linear Association	,092 ^c	1	,761	1,000	,512	,234
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,50.

estadocivil2 * ML Flow

Crosstab

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
estadocivil2	sem parceiro	Count	43	10	53
		% within estadocivil2	81,1%	18,9%	100,0%
	com parceiro	Count	42	5	47
		% within estadocivil2	89,4%	10,6%	100,0%
Total		Count	85	15	100
		% within estadocivil2	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,323 ^a	1	,250	,277	,193	
Continuity Correction ^b	,756	1	,384			
Likelihood Ratio	1,351	1	,245	,277	,193	
Fisher's Exact Test				,277	,193	
Linear-by-Linear Association	1,310 ^c	1	,252	,277	,193	,118
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,05.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,145.

escolaridade2 * ML Flow

Crosstab

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
escolaridade2	até fundamental	Count	34	8	42
		% within escolaridade2	81,0%	19,0%	100,0%
	médio ou mais	Count	51	7	58
		% within escolaridade2	87,9%	12,1%	100,0%
Total		Count	85	15	100
		% within escolaridade2	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,930 ^a	1	,335	,400	,247	
Continuity Correction ^b	,464	1	,496			
Likelihood Ratio	,919	1	,338	,400	,247	
Fisher's Exact Test				,400	,247	
Linear-by-Linear Association	,921 ^c	1	,337	,400	,247	,140
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,30.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -,960.

grauconvivioparentesco * ML Flow

Crosstab

			ML Flow		Total
			negativo	positivo	
grauconvivioparentesco	parente	Count	60	13	73
		% within grauconvivioparentesco	82,2%	17,8%	100,0%
	não parente	Count	25	2	27
		% within grauconvivioparentesco	92,6%	7,4%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
	% within grauconvivioparentesco	85,0%	15,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,672 ^a	1	,196	,230	,165	
Continuity Correction ^b	,956	1	,328			
Likelihood Ratio	1,886	1	,170	,230	,165	
Fisher's Exact Test				,343	,165	
Linear-by-Linear Association	1,656 ^c	1	,198	,230	,165	,120
N of Valid Cases	100					

imc2 * ML Flow

Crosstab

		ML Flow		Total	
		negativo	positivo		
imc2	sem excesso de peso	Count	56	12	68
		% within imc2	82,4%	17,6%	100,0%
	com excesso de peso	Count	29	3	32
		% within imc2	90,6%	9,4%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
	% within imc2	85,0%	15,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,168 ^a	1	,280	,375	,221	
Continuity Correction ^b	,609	1	,435			
Likelihood Ratio	1,254	1	,263	,375	,221	
Fisher's Exact Test				,375	,221	
Linear-by-Linear Association	1,156 ^c	1	,282	,375	,221	,143
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,80.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,075.

DORME C CASO INDICE * ML Flow

Crosstab

		ML Flow		Total	
		negativo	positivo		
DORME C CASO INDICE	não	Count	51	11	62
		% within DORME C CASO INDICE	82,3%	17,7%	100,0%
	sim	Count	34	4	38
		% within DORME C CASO INDICE	89,5%	10,5%	100,0%
Total	Count	85	15	100	
	% within DORME C CASO INDICE	85,0%	15,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,962 ^a	1	,327	,397	,248	
Continuity Correction ^b	,479	1	,489			
Likelihood Ratio	1,003	1	,316	,397	,248	
Fisher's Exact Test				,397	,248	
Linear-by-Linear Association	,952 ^c	1	,329	,397	,248	,148
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,70.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -,976.

faixaIDH2 * ML Flow

Crosstab

		ML Flow		Total	
		negativo	positivo		
faixaIDH2	alto	Count	50	9	59
		% within faixaIDH2	84,7%	15,3%	100,0%
	médio e baixo	Count	35	6	41
		% within faixaIDH2	85,4%	14,6%	100,0%
Total		Count	85	15	100
		% within faixaIDH2	85,0%	15,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,007 ^a	1	,932	1,000	,583	
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	,007	1	,932	1,000	,583	
Fisher's Exact Test				1,000	,583	
Linear-by-Linear Association	,007 ^c	1	,932	1,000	,583	,223
N of Valid Cases	100					

Mann-Whitney Test

Test Statistics^a

	DOENTES NO CONVIVIO ALEM DO CI	IDADE	PESSOAS DOMICILIO	NUMERO DE COMODOS	pessoas/n de comodos	N QUARTO S	TEMPO DE CONVIVIO (ANOS)	IDH MUNIC	INDICE DE GINI
Mann-Whitney U	545,500	607,500	576,500	588,500	637,000	583,500	507,000	544,500	597,500
Wilcoxon W	4200,500	727,500	4231,500	708,500	757,000	4238,500	4162,000	664,500	4252,500
Z	-,936	-,290	-,595	-,490	-,007	-,572	-1,262	-,916	-,396
Asymp. Sig. (2- tailed)	,349	,772	,552	,624	,994	,567	,207	,360	,692

a. Grouping Variable: ML Flow

ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação Comitê de Ética UFMG



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

Projeto: CAAE – 54988016.0.0000.5149

Interessado(a): Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de abril de 2016, o projeto de pesquisa intitulado “ **Avaliação de contatos de casos-índice de hanseníase em um Centro de Referência em Belo Horizonte- 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 através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 2 – Aprovação Comitê de Ética HEM

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de contatos de casos-índice de hanseníase em um Centro de Referência em Belo Horizonte- Minas Gerais.

Pesquisador: Manoel Otávio da Costa Rocha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54988016.0.3003.5124

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.725.928

Apresentação do Projeto:

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, também chamado Bacilo de Hansen que acomete a pele e nervos periféricos e tem grande potencial incapacitante. Tem como principal via de transmissão, a via aérea superior. A resposta imunológica do hospedeiro à infecção irá determinar o tipo de manifestações clínicas, dependendo do tipo de ativação linfocitária que leva a um espectro imunológico, clínico e histológico característico. O tempo entre o contato e o aparecimento de sintomas é de dois a cinco anos. A detecção precoce pode evitar consideravelmente as deformidades e incapacidades que a doença pode causar. O controle dos contatos é uma das formas de identificar casos novos e de fornecer informações adequadas sobre a doença. Condições sócio-demográficas e imunológicas poderão predispor o desenvolvimento da doença em contatos de casos-índice de hanseníase. A infecção subclínica é muito mais comum que a manifestação clínica da doença. Delineamento: Estudo transversal (Janeiro de 2015 A Janeiro de 2019), com abordagem quantitativa. Estatística: Para comparação entre os grupos serão realizados os testes não paramétricos devido ao caráter assimétrico das variáveis a serem testadas. Pretende-se utilizar o Teste de Kruskal-Wallis para comparação de variáveis numéricas entre três ou

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.725.928

mais amostras independentes ou não relacionadas. Também será utilizado o teste de MannWhitney para comparação de medianas de dois grupos independentes e o teste qui quadrado de Pearson para comparação de proporções.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Avaliar contatos intradomiciliares de casos índices de hanseníase atendidos no Serviço de Dermatologia Sanitária do Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais -Brasil. Objetivos específicos: a) Avaliar o perfil clínico-epidemiológico, nutricional e imunológico dos contatos intradomiciliares; b) Avaliar relação de fatores como tempo de convívio, coabitação e grau de parentesco com o caso-índice com a chance de desenvolver hanseníase; c) Estabelecer relação de soropositividade do ML Flow e Mitsuda em contatos com dados do caso índice como: sexo, idade, forma clínica, classificação operacional, e índice baciloscópico. d) Relacionar a soropositividade do ML Flow a reatividade do teste de Mitsuda e a presença de cicatriz de BCG com a chance de desenvolver hanseníase; e) Relacionar a resultados dos testes de ML Flow, Mitsuda e a vacinação de BCG com a chance de desenvolver hanseníase; f) Estabelecer grau de risco para adoecimento de contatos de hanseníase; g) Avaliar as concentrações séricas das citocinas antiinflamatórias de contatos intradomiciliares e relacionar com a positividade e intensidade do teste ML Flow; h) Associar o tamanho da área reativa do teste de Mitsuda com os níveis de citocinas séricas proinflamatórias de contatos intradomiciliares;

i) Avaliar a presença de citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, INF-,

TNF) e quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) no soro de contatos intradomiciliares de casos índices com diferentes formas clínicas da hanseníase;

j) Associar o padrão de citocinas dos contatos com seus respectivos casos índices;

k) Determinar a frequência das células TREGS no sangue periférico de pacientes

apresentando as formas clínicas polares da hanseníase, e em seus contatos

intradomiciliares; l) Avaliar o perfil fenotípico das células TREGS através da expressão de moléculas de superfície (CD4, CD25, CTLA-4, CD28, CD39, CD73, CD95, CD95L, PD-1, PD-

8 1L, LAP), no sangue periférico de pacientes nas formas clínicas polares da

hanseníase, e em seus contatos intradomiciliares; m) Avaliar o perfil fenotípico das células TREGS pela produção de citocinas intracitoplasmáticas (IL-17, TGF-, IL-10) e de fatores intracitoplasmáticos (granzima A,

granzima B, perforina, helios, FOXP3), no sangue periférico de pacientes nas formas clínicas polares da hanseníase, e em seus contatos intradomiciliares; n) Correlacionar às manifestações clínicas da hanseníase e o percentual de células TREGS, citocinas e fatores intracitoplasmáticos no sangue periférico de pacientes

nas formas clínicas polares da

Endereço: Av. Dr. Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso CEP: 30.622-020

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084 Fax: (31)3328-5006 E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.725.028

hanseníase, e em seus contatos intradomiciliares.o) Dosar a hepcidina urinária de contatos diretos de pacientes com hanseníase Paucibacilar e Multibacilar p) Dosar a concentração da 25(OH)Vitamina D em amostras de soro dos contatos de hanseníase e comparar com os achados em casos-índice q) Avaliar os níveis de expressão do Receptor de Vitamina D (VDR) em contatos e comparar com a expressão em portadores de hanseníase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para os participantes são mínimos. Existe a possibilidade de ocorrer desconforto pela introdução da agulha em veia periférica para a coleta sangue e realização do Teste de Mitsuda. No entanto, esse procedimento será realizado por profissional treinado e experiente, que poderá auxiliar o participante no caso de ocorrência de algum desconforto. Além disso, os pacientes não sofrerão mudanças no tratamento habitual realizado no Centro de Referência Estadual em Dermatologia Sanitária e Macrorregional em hanseníase do Hospital Eduardo de Menezes - FHEMIG.

Benefícios: Em relação aos benefícios, todos os contatos passarão pelo exame de contatos realizado por médico ou enfermeiro. Caso se confirme como caso novo, será feito acompanhamento clínico e tratamento adequado. A elucidação dos mecanismos clínicos, sociais e imunológicos que levam ao aparecimento da doença, é muito importante para a elaboração de estratégias que podem levar a melhor abordagem dos contatos e maior controle da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância para Saúde Pública, pois a hanseníase tem cura e o tratamento é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com duração de seis meses a um ano, de acordo com a forma da doença. E para alcançar a meta da Organização Mundial de Saúde de eliminação da doença é suma importância a avaliação dos contatos. O modelo de intervenção para o controle da hanseníase consiste em diagnóstico precoce, tratamento oportuno de todos os casos diagnosticados, prevenção e tratamento de incapacidades e a vigilância dos contatos domiciliares, sendo este último essencial para a quebra da cadeia de transmissão da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os Termos de apresentação obrigatória : Informações básicas do projeto, folha de rosto, Declaração da Instituição e Infraestrutura, Termo de Consentimento Livre e

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213
 Bairro: Bonsucesso CEP: 30.622-020
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3328-5084 Fax: (31)3328-5006 E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.725.028

Esclarecido e Termo de Assentimento.

Recomendações:

Acrescentar no Termo Consentimento Livre Esclarecido e no Termo de Assentimento o Contato do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existe inadequações no projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	54988016aprovacao.pdf	01/08/2016 18:09:58	Telma Campos Medeiros Lorentz	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_760534 E1.pdf	15/07/2016 14:17:15		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerHEM.jpg	15/07/2016 14:11:21	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	549880160aprovacao.pdf	28/04/2016 14:35:24	Telma Campos Medeiros Lorentz	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	08/04/2016 11:02:44	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Parecer.jpg	08/04/2016 09:53:40	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Cartaanuencia.jpg	08/04/2016 09:51:14	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/03/2016 11:07:37	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisaCompleto.pdf	14/03/2016 10:56:13	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Parecerfaculdademedicina.pdf	14/03/2016 10:47:37	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Parecerdepartamento.pdf	14/03/2016 10:45:23	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213
 Bairro: Bonsucesso CEP: 30.622-020
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3328-5084 Fax: (31)3328-5006 E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.725.928

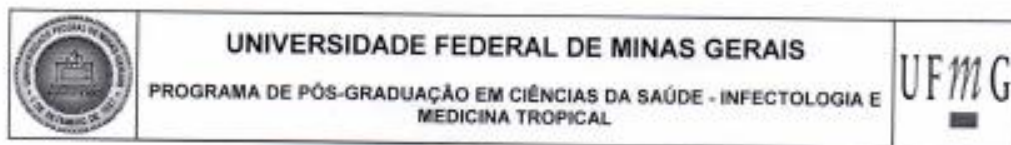
Não

BELO HORIZONTE, 14 de Setembro de 2016

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213
Bairro: Bonsucesso CEP: 30.622-020
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3328-5084 Fax: (31)3328-5006 E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXO 3 – Folha de aprovação



FOLHA DE APROVAÇÃO

"Avaliação de fatores associados à soropositividade do teste ML Flow e ao teste de Mitsuda em contatos de casos-índice de hanseníase em um Centro de Referência em Minas Gerais, Brasil."

EDILAMAR SILVA DE ALECRIM

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE – INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


 Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha - Orientador
 UFMG


 Profa. Sandra Lyon - Coordenadora
 FASEH


 Dra. Ana Terezinha Chaves
 UFMG


 Dra. Ana Régina Coelho de Andrade
 SESMG


 Profa. Maria Aparecida de Faria Grossi
 SESMG

Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2017.