

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**SOROPREVALÊNCIA DO TESTE ML FLOW EM CONTATOS
DE HANSENÍASE DE MINAS GERAIS**

Ana Regina Coelho de Andrade

**Belo Horizonte
2007**

Ana Regina Coelho de Andrade

**SOROPREVALÊNCIA DO TESTE ML FLOW EM CONTATOS
DE HANSENÍASE DE MINAS GERAIS**

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 à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Professor Doutor Carlos Maurício de Figueiredo Antunes

**Belo Horizonte
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
2007**

Andrade, Ana Regina Coelho de.

A553s Soroprevalência do teste ML Flow em contatos de hanseníase de Minas Gerais [manuscrito] / Ana Regina Coelho de Andrade. – 2007. 104 f., enc. : il. color., p&b, tabs., maps.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes.

Área de concentração: Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Linha de pesquisa: Hanseníase / Doenças Infecciosas.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Bibliografia: f. 89 - 96.

Anexos: f. 102-104.

Apêndices: f. 97-101.

1. Hanseníase – Teses. 2. Sorologia – Teses. 3. Hanseníase – Prevenção e controle – Teses. 4. Hanseníase – Epidemiologia – Teses. 5. Doenças – transmissíveis – Teses. 6. Testes sorológicos – Teses. 7. Medicina tropical – Teses. I. Antunes, Carlos Maurício de Figueiredo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 335

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Ronaldo Tadêu Pena

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Carlos Faria Santos Amaral

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Dirceu Bartolomeu Greco

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina

Tropical

Colegiado

Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador)

Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Sub-coordenador)

Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Carlos Maurício Figueiredo Antunes

José Roberto Lambertucci

Fátima Lúcia Guedes Silva (Representante Discente – Titular)

*A Jorge, Nicholas e Deborah,
Pelo carinho e compreensão nesta etapa da minha vida.
A meus pais, João (in memoriam) e Alda,
Pelo exemplo de vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Carlos Maurício de Figueiredo Antunes, pela orientação deste estudo.

Ao professor Manoel Otávio da Costa Rocha, a quem aprendi a admirar e respeitar, pelo seu exemplo de dedicação, entusiasmo e ética no ensino da medicina e na condução do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

À Maria Aparecida de Faria Grossi, amiga e colega de trabalho, pelo apoio e estímulo contínuo durante a realização deste trabalho, e pelo exemplo de condução frente à Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária de Minas Gerais.

À Samira Bühner-Sékula, pela oportunidade de participar desta pesquisa

À Maria Aparecida Alves Ferreira, amiga e colega de mestrado, pelo apoio e carinho na elaboração deste trabalho.

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

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

À Senhora Egli da Conceição Vieira e à Élen Cristina de Jesus, funcionárias da pós-graduação, pelas informações administrativas prestadas.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta construção.

“Leprosy is sometimes defined as a chronic disease affecting skin and nerves and attributable to Mycobacterium leprae. It might also be described as a rare disease of varied and controversial manifestations, found mainly in poor and distant populations, and characterized by ostracism of cases, fear in contacts, neglected by administrators, a blind eye in the medical establishment and dogma among its committed workers” (Fine, 1981)

“Hanseníase é definida, algumas vezes, como uma doença crônica que afeta a pele e os nervos, atribuída ao Mycobacterium leprae. Pode ser descrita como uma doença rara de manifestações controversas e variadas, encontrada principalmente em populações pobres e distantes, e caracterizada pelo ostracismo dos casos, temida pelos contatos, negligenciada pelos administradores, ignorada pelas instituições médicas e um dogma entre os trabalhadores com ela comprometidos”. (Fine, 1981)

RESUMO

A hanseníase, doença milenar e estigmatizante é ainda um grave problema de saúde pública no Brasil. As ações epidemiológicas de controle estão baseadas no diagnóstico e tratamento dos indivíduos com hanseníase e na vigilância dos contatos desses pacientes. O controle dos contatos é atividade de suma importância no controle da endemia, mas a sua execução sistematizada não é realizada a contento. Os testes sorológicos desenvolvidos permitem a classificação e o tratamento adequado dos pacientes, bem como ajudam a identificar, entre os contatos, aqueles com infecção subclínica e, portanto, com maior risco de desenvolver hanseníase. O ML Flow, teste sorológico rápido e de fácil execução, foi utilizado neste estudo transversal, que analisa os resultados obtidos em 2.840 contatos intradomiciliares de casos novos da doença, diagnosticados no período de outubro de 2002 a março de 2004, em Minas Gerais. As variáveis utilizadas foram sexo, idade, classificação do caso índice, presença da cicatriz de BCG e taxa de detecção categorizada dos municípios participantes da pesquisa. O ML Flow foi positivo em 20,5% dos contatos de hanseníase. A soropositividade foi maior nos contatos do sexo masculino (22,4%), nos maiores de 15 anos (21,7%), nos contatos de doentes multibacilares (23,9%), e contatos residentes nos municípios com taxa de detecção muito alta (37,7%). Na análise multivariada, a chance de um contato ser soropositivo mostrou relação com caso índice multibacilar (OR=1,75), município com taxa de detecção muito alta (OR=1,39), idade superior a 15 anos (OR=1,38) e sexo masculino (OR=1,25). A interpretação da análise dos resultados obtidos confirma alguns dos aspectos epidemiológicos da hanseníase já conhecidos como, maior chance de adoecimento por parte dos contatos de pacientes multibacilares e dos indivíduos de áreas endêmicas. No entanto, tal interpretação indica que o acompanhamento desses contatos é necessário para que se possa avaliar o real papel da soropositividade no desenvolvimento de hanseníase entre eles.

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

ABSTRACT

Leprosy, an ancient and stigmatizing disease, is still a public health problem. The epidemiological control actions are based on the diagnosis and treatment of the leprosy patients and on household contacts surveillance. Although watching the contacts is a very important action in the control of this endemic disease, it doesn't occur satisfactorily. Serological tests in leprosy could help classify patients in paucibacillary and multibacillary cases, as well as treat them properly. Moreover, they could identify among contacts which of them have subclinical infection and, therefore, a higher risk of developing leprosy in future. ML Flow is a serological test of quicker and easier execution which was applied in 2,840 household contacts of new cases of leprosy diagnosed from October 2002 to March 2004, in 13 municipalities of Minas Gerais state, in a transversal and descriptive study. The variables considered were: gender, age, classification of index case, presence of BCG scar and detection rate in the municipalities where the research took place. ML Flow was positive in 20.5% of leprosy contacts. Seropositivity was higher among males (22.4%), people over 15 (21.7%), people in contact with multibacillary cases (23.9%), and people who lived in municipalities where the detection rate was very high (37.7%). The multivaried analysis showed the chances of one household contact having seropositive test. This chance was related to household contact of multibacillary index case (OR=1.75), living in a municipality with a very high detection rate (OR=1.39), being over 15 (OR=1.38), and being a male contact (OR=1.25). The interpretation of these results support some epidemiological concepts already known in leprosy, such as a higher risk of getting leprosy among contacts of multibacillary cases and contacts living in an endemic area. The follow up of these contacts is, therefore, necessary and important to evaluate the real role of seropositivity in the development of leprosy disease among contacts.

Key-words: leprosy, serology, leprosy/epidemiology, leprosy/prevention and control

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Mapa de Minas Gerais - em destaque mostrando os 13 municípios que participaram da pesquisa..... **65**
- Figura 2** - Representação do teste ML Flow **69**
- Figura 3** - Mapa de Minas Gerais com a distribuição da soropositividade do teste ML Flow nos municípios participantes da pesquisa..... **77**

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Principais referências da pesquisa do anti-PGL-1 em contatos de hanseníase..... **60**
- Quadro 2** - Distribuição dos municípios participantes da pesquisa ML Flow de acordo com os parâmetros do indicador de detecção **67**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Taxa de detecção de hanseníase nos municípios participantes do estudo no período de 1999 a 2004.....	66
Tabela 2 –	Distribuição dos casos novos e contatos por município participante da pesquisa ML Flow, em Minas Gerais, no período de outubro 2002 a março 2004.....	73
Tabela 3 –	Distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por município em Minas Gerais, no período de outubro 2002 a março 2004.....	74
Tabela 3 –	Distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por sexo, classificação caso índice, cicatriz de BCG e idade.....	75
Tabela 5 –	Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por município em Minas Gerais, no período de outubro 2002 a março 2004.....	76
Tabela 6 –	Distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por município categorizado por taxa de detecção.....	78
Tabela 7 –	Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, de acordo com o sexo.....	79
Tabela 8 –	Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, de acordo com a classificação do caso índice.....	79
Tabela 9 –	Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, em relação à taxa de detecção categorizada.....	80
Tabela 10 –	Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, em relação ao número de cicatrizes de BCG.....	81

Tabela 11 -	Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, em relação à idade.....	82
Tabela 12 –	Análise multivariada da soropositividade do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa, no período de outubro 2002 a março 2004 (n=2.840).....	83
Tabela 13 –	Análise multivariada da soropositividade do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa, no período de outubro 2002 a março 2004 (n=2.840).....	100

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINES – antiinflamatórios não esteróides

BAAR – Bacilo álcool ácido resistente

BCG – Bacillus Calmette-Guérin (Bacilo de Calmette-Guérin)

BSA – Bovine serum albumin (albumina bovina sérica)

DNA – Desoxyribonucleic acid (Ácido desoxirribonucléico)

D-BSA – Disaccharide-Bovine serum albumin (dissacarídeo de albumina bovina sérica)

ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay (Teste de imunoabsorção enzimático)

FLA-ABS – Fluorescent leprosy antibody absorption test (Teste de anticorpos fluorescentes de absorção)

HD – Hanseníase dimorfa

HI – Hanseníase indeterminada

HIV – Human immunodeficiency virus (Vírus da imunodeficiência humana)

HLA – Human leucocyte antigen (Antígenos de leucócitos humanos)

HT – Hanseníase tuberculóide

HV – Hanseníase virchowiana

IC – Intervalo de confiança

M. leprae – *Mycobacterium leprae*

MB – Multibacilar

MHC – Major histocompatibility complex (Complexo maior de histocompatibilidade)

MLPA – Gelatin particle agglutination test (teste gelatinoso de aglutinação de partículas)

MS – Ministério da Saúde

M-O-BSA – Monosaccharide-octyl-Bovine serum albumin (octil monossacarídeo de albumina bovina sérica)

NT-O-BSA – Natural trisaccharide-phenyl-Bovine serum albumin (fenil trissacarídeo natural de albumina bovina sérica)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PB – Paucibacilar

PCR – Polymerase chain reaction (Reação de polimerase em cadeia)

PGL-I – Phenolic glycolipid 1 (Glicolípido fenólico-1)

PHA – Passive hemoagglutination assays (Teste de imunohemoaglutinação passiva)

PSF – Programa de saúde da família

PQT – Poliquimioterapia

RIA – Radio immune assays (Radioimunotestes)

TNF – Tumor necrosis factor (Fator de necrose tumoral)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1	A hanseníase	21
2.1.1	<i>Epidemiologia da hanseníase</i>	21
2.1.1.1	<u>Agente etiológico</u>	23
2.1.1.2	<u>Transmissão</u>	24
2.1.1.3	<u>Fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase</u>	25
2.1.1.3.1	Contato com doente de hanseníase.....	25
2.1.1.3.2	Fatores genéticos.....	26
2.1.1.3.3	Fatores socioeconômicos.....	27
2.1.1.3.4	Sexo e idade.....	27
2.1.1.3.5	Hanseníase e HIV.....	28
2.1.2	<i>Formas clínicas e classificação</i>	28
2.1.2.1	<u>Hanseníase indeterminada</u>	29
2.1.2.2	<u>Hanseníase tuberculóide</u>	29
2.1.2.3	<u>Hanseníase virchowiana</u>	30
2.1.2.4	<u>Hanseníase dimorfa</u>	30
2.1.3	<i>Surtos reacionais</i>	31
2.1.3.1	<u>Manifestações clínicas da reação tipo 1</u>	32
2.1.3.2	<u>Manifestações clínicas da reação tipo 2</u>	32
2.1.3.3	<u>Manifestações clínicas do fenômeno de Lúcio</u>	33
2.1.4	<i>Diagnóstico</i>	34
2.1.4.1	<u>Exame dermatológico</u>	34
2.1.4.2	<u>Teste de sensibilidade</u>	34
2.1.4.3	<u>Avaliação neurológica simplificada</u>	35
2.1.4.4	<u>Exames laboratoriais</u>	35
2.1.4.4.1	Baciloscopia.....	35
2.1.4.4.2	Exame histopatológico.....	36
2.1.4.4.3	Reação de Mitsuda.....	36
2.1.4.4.4	PCR.....	37

2.1.4.4.5	Testes sorológicos.....	37
2.1.5	<i>Tratamento</i>	38
2.1.5.1	<u>Poliquimioterapia</u>	38
2.1.5.2	<u>Tratamento dos surtos reacionais</u>	39
2.1.6	<i>Programa de controle</i>	40
2.2	Contatos – a população de risco.....	43
2.3	Testes sorológicos	48
3	OBJETIVOS	63
3.1	Objetivo Geral.....	63
3.2	Objetivos Específicos.....	63
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	64
4.1	População de estudo.....	64
4.2	Sorologia.....	68
4.3	Coleta e análise de dados.....	70
4.3.1	Coleta de dados.....	70
4.3.2	Análise dos dados.....	70
4.3.2.1	<u>Análise univariada</u>	71
4.3.2.2	<u>Análise multivariada</u>	71
4.3.3	<i>Pesquisa bibliográfica</i>	72
5	RESULTADOS	73
5.1	Distribuição da população estudada.....	73
5.2	Análise descritiva e exploratória dos dados.....	76
5.2.1	<i>Análise univariada</i>	78
5.2.2	<i>Análise multivariada</i>	82
6	DISCUSSÃO	85
7	CONCLUSÃO	90
8	PROPOSIÇÕES	91
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICES	100
	ANEXOS	101

1 INTRODUÇÃO

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

É ainda um dos graves problemas de saúde pública no mundo e, em especial, no Brasil, onde, nos últimos cinco anos, cerca de 40.000 casos novos vêm sendo diagnosticados a cada ano.

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

Com a descentralização e municipalização da assistência, ocorridas como política estratégica de saúde que visa a equidade e melhora da acessibilidade da população aos serviços de saúde, o atendimento da pessoa com hanseníase vem sendo feito na atenção primária, por profissionais não especialistas, muitas vezes pouco experientes, frente a uma doença cada vez mais rara, apesar de endêmica.

O diagnóstico da hanseníase é clínico, pois não existe exame laboratorial padrão ouro que possa confirmar esse diagnóstico em todas as suas apresentações clínicas.

É premente a necessidade de teste diagnóstico simples, rápido, de baixo custo e com boa sensibilidade e especificidade, que permita diagnóstico e classificação adequados, e, conseqüentemente, tratamento correto.

A busca por diagnóstico precoce, antes de ocorrerem incapacidades e deformidades, é outra prioridade, especialmente em relação à população com maior risco de desenvolver hanseníase: os contatos domiciliares. Os contatos domiciliares entre pacientes paucibacilares apresentam risco 2 vezes maior de desenvolver a doença, e de 5 a 10 vezes, se entre pacientes multibacilares, em comparação com o risco da população geral. O exame sistemático e periódico dessa população é desejável, mas nem sempre factível na sua totalidade.

O desenvolvimento dos testes sorológicos, em especial o ML Flow, objeto de estudo deste trabalho, poderia suprir algumas das necessidades apontadas. O ML Flow é um

teste relacionado com a carga bacilar, altamente sensível, porém apenas para as formas multibacilares da hanseníase. Portanto, não é um teste diagnóstico. Ele vem mostrando ser adequado para a classificação dos pacientes em multibacilares e paucibacilares, o que permite tratamento mais adequado. Entre os contatos, os testes sorológicos parecem indicar aqueles indivíduos com maior chance de desenvolver hanseníase no futuro.

O presente estudo tem como proposta avaliar os resultados do ML Flow entre os contatos dos casos novos diagnosticados no período de outubro de 2002 a março de 2004, em 13 municípios no estado de Minas Gerais, selecionados, previamente, por suas características epidemiológicas e analisar o comportamento da soroprevalência do ML Flow em relação às características individuais do contato, como sexo, idade, tipo de contato, presença ou ausência de cicatriz de BCG, bem como em relação ao aspecto da endemia nos municípios onde residem.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O capítulo da revisão bibliográfica será composto por 3 partes. A primeira parte abordará uma revisão e descrição geral da hanseníase, a segunda enfocará a população de maior risco para desenvolver a doença - os contatos -, e a última, os testes sorológicos.

2.1 A Hanseníase

2.1.1 Epidemiologia da hanseníase

A hanseníase já foi prevalente em praticamente todo o mundo, inclusive na Europa, em alguma época da evolução da humanidade. Atualmente, é encontrada principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, e está relacionada com a pobreza (VAN BEERS, 1996; BRITTON, 2004).

A prevalência global vem diminuindo progressivamente nos últimos 15 anos, mas esse declínio não corresponde a uma redução real da carga da hanseníase no mundo. Apesar da grande redução na prevalência, a detecção anual de casos novos tem se mantido ao longo das duas últimas décadas, sinalizando redução nos últimos três anos (BRITTON, 2004; LOCKWOOD, 2005).

A incidência real da hanseníase é difícil de ser mensurada, e o número de casos novos detectados, é o indicador que mais se aproxima do real, e é o parâmetro mais adequado para acompanhar a evolução da endemia.

Os esforços dos programas de controle se voltam para a implementação das atividades de diagnóstico precoce, tratamento adequado com a poliquimioterapia, incluindo ações de prevenção de incapacidade e reabilitação, com a melhoria do

acesso e a sustentabilidade dessas ações, de modo descentralizado nos serviços de saúde (LOCKWOOD, 2005; WHO, 2006c).

Em 1985, estimava-se a existência de 12 milhões de pessoas com hanseníase no mundo, com uma prevalência mundial de 12 casos para cada 10.000 habitantes (NOORDEEN, 1996). Em 2000, essa prevalência atingiu taxa de menos de 1 caso para cada 10.000 habitantes, com 597.000 casos (BRITTON, 2004).

O problema de saúde pública hanseníase, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) concentra-se em 17 países, distribuídos na África, Ásia e América Latina, sendo responsáveis por 94% dos 296.499 casos novos no mundo, no ano de 2005 (WHO, 2006c).

O país com maior número de casos novos, em 2005, foi a Índia, com 161.457, e, em segundo lugar, o Brasil, com 38.410 casos, correspondentes a 54,5% e 13% das ocorrências no mundo, respectivamente (WHO, 2006c).

O Brasil foi responsável por 92% dos diagnósticos feitos nas Américas, em 2005. Entre os casos novos, 1.890 foram diagnosticados com grau 2 de incapacidade física, ou seja, com seqüelas instaladas, e 19.515 (50,8%) eram casos multibacilares, indicando diagnóstico tardio (WHO, 2006c).

A distribuição da hanseníase no território brasileiro é heterogênea. Na Região Sul, dois estados já atingiram a meta de eliminação da doença como problema de saúde pública: Rio Grande do Sul e Santa Catarina. As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste são as mais afetadas, e alguns de seus estados exibem altas taxas de prevalência e de detecção anual de casos novos.

Os dados existentes denotam que a hanseníase é mais prevalente nas áreas rurais do que urbanas (VAN BEERS, 1996), acomete todas as faixas etárias, com pico de incidência nos indivíduos de entre 10 e 20 anos (VAN BEERS, 1996), é mais comum nos homens que nas mulheres, e predominantemente em contatos de pacientes acometidos pela doença (VAN BEERS, 1996; BRITTON, 2004).

Acredita-se que o período de incubação varia de 2 a 5 anos para os casos tuberculóides, e de 8 a 12 anos para os casos virchowianos, com base nos casos de hanseníase entre os soldados veteranos expostos à doença, durante atividades militares, nas áreas endêmicas (VAN BEERS, 1996). Existem, no entanto,

diagnósticos em crianças muito novas entre as populações endêmicas, o que sugere que o período de incubação pode ser muito menor (VAN BEERS, 1996).

As principais conseqüências da hanseníase são as incapacidades e deformidades decorrentes do dano neural. A proporção de casos novos com deformidades visíveis - como ulcerações, atrofias e contraturas musculares - variam de acordo com o lugar e está mais presente nos diagnósticos tardios e nas formas clínicas multibacilares. Estima-se que cerca de 3 milhões de pacientes já tratados com PQT tenham deformidades secundárias ao dano neural e necessitem de acompanhamento e cuidados contínuos, para limitar a instalação de novos danos secundários (BRITTON, 2004).

2.1.1.1 O agente etiológico

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

O *M.leprae*, da ordem dos Actinomycetales, é parasita intracelular obrigatório, que se reproduz em entre 12 e 14 dias, e pode permanecer viável fora do corpo por vários dias - alguns trabalhos mostram 45 dias ou mais (FINE, 1982; ARAÚJO, 2003; TALHARI; 2006).

Tem tropismo por macrófagos e células de Schwann, e se reproduz melhor nas regiões mais frias do organismo. O tropismo pelas células de Schwann é determinado, aparentemente, pela capacidade de o *M.leprae* se ligar ao domínio G da cadeia $\alpha 2$ da laminina 2 presente na camada basal dessas células, encontradas, apenas, nos nervos periféricos (BRITTON, 2004).

Até o momento, os estudos não demonstraram a existência de mais de uma cepa do *M.leprae* (BRITTON, 2004).

O genoma do *M.leprae* inclui 1.605 genes codificadores de proteínas e 50 genes para moléculas de RNA. Mais da metade dos genes funcionais do genoma do *M.tuberculosis* está ausente no *M.leprae* e foi substituída por genes inativos ou pseudogenes (BRITTON, 2004).

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

2.1.1.2 Transmissão

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

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

Tatus e macacos naturalmente doentes já foram encontrados, mas não há evidência que leve a considerá-los parte da cadeia de transmissão ao homem (VAN BEERS, 1996).

Na Índia e na Indonésia, o DNA do *M.leprae* tem sido encontrado em secreções nasais de pacientes com hanseníase virchowiana, bem como em 5% dos indivíduos indenes, ou sem sinais declarados de doença (BRITTON, 2004). Esse achado sugere que as

infecções subclínicas acontecem nessas regiões mais freqüentemente do que se pensava.

A proximidade com pacientes de hanseníase é um fator importante na transmissão da doença. O risco relativo para hanseníase é de 8 a 10 vezes maior em contatos com pacientes virchowianos, e de 2 a 4 vezes, se o contato é com pacientes tuberculóides (BRITTON, 2004).

É importante lembrar que, à medida que a prevalência diminui na comunidade, a importância da transmissão domiciliar aumenta (BRITTON, 2004).

2.1.1.3 Fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase será abordado, a seguir, o fato de ser contato do paciente de hanseníase, os fatores genéticos, socioeconômicos, o sexo e a idade e a associação hanseníase e HIV.

2.1.1.3.1 Contato com doente de hanseníase

No Brasil, a portaria 1073/GM de 26 de setembro de 2000, publicada no D.O U. 188-E – pág. 18, Seção 1 de 28 de setembro de 2000 recomenda que os contatos domiciliares devem ser submetidos ao exame dermatoneurológico em busca de sinais clínicos de hanseníase. Os que se apresentarem sem lesões deverão ser avaliados quanto à presença de cicatriz de BCG e vacinados, caso não as tenham. São preconizadas duas doses de vacina BCG por via intradérmica com intervalo de seis meses, para os que não foram vacinados. Deve-se levar em conta a cicatriz vacinal.

A vacinação BCG fornece proteção, já bem estabelecida, mas variável contra a hanseníase (MEIMA, 2004). Estudos em diferentes países mostram percentuais que vão de 34% a 80% (BRITTON, 2004), ou não mais do que 50% (MEIMA, 2004). A

proteção parece não ser superior a 26% (95% de IC, 14 a 37%), em estudos experimentais, e 61% (95% IC, 51 a 70%) nos estudos observacionais, com redução da proteção com o aumento da idade e melhor proteção para formas multibacilares do que para as paucibacilares (SETIA, 2006).

Os contatos indenes e vacinados devem ser aconselhados a relatar imediatamente o surgimento de qualquer lesão cutânea (BRASIL,2000).

2.1.1.3.2 Fatores genéticos

Evidências acumuladas mostram que o risco de um individuo desenvolver hanseníase pode ser parcialmente determinado pela genética. Acredita-se que o risco aumentado dos contatos familiares de pacientes com hanseníase possa ser influenciado, de algum modo, pela genética (MOET, 2004b).

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

Santos (2002) relatou uma associação significativa entre TNF2 e resistência específica para a hanseníase multibacilar, o que sugere um marcador genético contra o desenvolvimento de doença disseminada.

Mira (2004) relatou a identificação em 2 grupos étnicos diferentes - 197 vietnamitas e 975 brasileiros - de variações específicas na região 5' dos genes PACRG e PARK2, como fatores de risco para hanseníase.

2.1.1.3.3 Fatores socioeconômicos

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

Estudos realizados no nordeste do Brasil mostraram que, numa área de alta prevalência de hanseníase, os níveis de desigualdade social foram associados a níveis altos de hanseníase (KERR-PONTES, 2004; LOCKWOOD, 2005).

As evidências indicam que melhores condições de moradia, bom nível de escolaridade, nutrição adequada diminuem o risco de desenvolver hanseníase (MOET, 2004b).

2.1.1.3.4 Sexo e idade

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

Quanto ao sexo, os dados são conflitantes, mas parece haver risco maior para os homens (MOET, 2004b), especialmente após a puberdade, quando essa proporção homem/mulher chega a 1,5 a 2,0 homens para cada mulher (BRITTON, 2004). Esta diferença é real e não está relacionada com o subdiagnóstico em mulheres (BRITTON, 2004).

2.1.1.3.5 Hanseníase e HIV

Diferentemente do ocorrido com a tuberculose, a infecção pelo HIV não trouxe impacto significativo sobre o curso clínico e o tratamento da hanseníase. Existem relatos de que os surtos reacionais e neurites são mais freqüentes e mais acentuados no grupo em que se encontra a co-infecção. Aparentemente não houve aumento de incidência da hanseníase nas áreas endêmicas de HIV e hanseníase (LAWN; LOCKWOOD, 2007; MOSCHELLA, 2004; VAN BEERS, 1996).

2.1.2 Formas clínicas e Classificação

O *M.leprae* pode ser considerado um organismo não tóxico, por ser encontrado em grandes quantidades nos tecidos, sem causar sintomas clínicos.

A maioria dos sintomas e complicações da doença se deve a reações imunológicas contra os constituintes antigênicos liberados pelo bacilo.

A hanseníase tem inúmeras manifestações clínicas, que, agrupadas de acordo com critérios imunológicos, baciloscópicos e clínicos, constituem as classificações da doença. A classificação mais utilizada é a de Madrid (ARAÚJO, 2003; TALHARI, 2006; ANDRADE; GONTIJO, 2007), na qual são considerados 2 pólos estáveis e opostos – virchowiano e tuberculóide – e dois grupos instáveis – indeterminado e dimorfo.

Para a realização de atividades no campo, a OMS propõe a classificação determinada pelo número de lesões cutâneas. Os casos com até 5 lesões cutâneas são classificados como paucibacilares (PB), e os casos com mais de 5 lesões são classificados como multibacilares (MB); já a baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões.

As formas clínicas descritas a seguir acompanham a classificação de Madrid (ARAÚJO, 2003; TALHARI, 2006; ANDRADE; GONTIJO, 2007). Elas serão

apresentadas a partir do grupo inicial ou indeterminado, em seguida a descrição das formas polares tuberculóide e virchowiana e, por último, o grupo dimorfo.

2.1.2.1 Hanseníase Indeterminada (HI)

A hanseníase indeterminada (HI) caracteriza-se por manchas hipocrômicas com alteração de sensibilidade ou simplesmente por áreas de hipoestesia na pele. As lesões são em pequeno número e podem localizar-se em qualquer área do tegumento cutâneo. Não existe comprometimento de troncos nervosos nessa forma clínica. A pesquisa de BAAR é negativa.

2.1.2.2 Hanseníase Tuberculóide (HT)

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

A hanseníase tuberculóide pode se manifestar como uma doença neural pura, sem lesões cutâneas. É também chamada de hanseníase neurítica. É uma forma mais rara, cuja incidência varia entre 0,5% na Etiópia, 4,6% na Índia, e 8,7% no Nepal (MOSCHELLA, 2004; JARDIM, 2005).

2.1.2.3 Hanseníase Virchowiana (HV)

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

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

2.1.2.4 Hanseníase Dimorfa (HD)

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

2.1.3 Surtos reacionais

Os surtos reacionais em hanseníase ou reações hansênicas são episódios inflamatórios agudos em virtude da hipersensibilidade aos antígenos bacilares do *M.leprae*. Constituem situações de emergência e necessitam de atenção e tratamento adequado e imediato, para se evitar a instalação de dano neural irreversível, principal responsável pela manutenção do estigma da hanseníase.

Os surtos reacionais podem ocorrer antes do tratamento, na época do diagnóstico, durante o tratamento, com a poliquimioterapia, ou após o tratamento. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e, dependendo da época do aparecimento dos sintomas deverá ser feito o diagnóstico diferencial com recidiva (REA, 1998; NERY, 1998; KUMAR, 2004).

São conhecidos três tipos de reações (TALHARI, 2006):

- a) Reação tipo 1 ou Reação Reversa - associada à hipersensibilidade celular;
- b) Reação tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico – relacionada à deposição de imunocomplexos;
- c) Fenômeno de Lúcio - patogênese pouco compreendida até o momento, associada à necrose arteriolar, cujo endotélio é invadido maciçamente pelo *M.leprae*.

Entre os fatores precipitantes das reações, pode-se citar a gravidez, o parto, a puberdade, as infecções intercorrentes, em especial a tuberculose, as vacinações, as cirurgias, o iodeto de potássio, além do estresse físico e /ou psicológico.

Observa-se que os pacientes com índice baciloscópico igual a 2,0 ou maior, na época do diagnóstico, têm mais chance de desenvolver episódios reacionais, bem como os pacientes com acometimento de mais de 2/3 da superfície corporal (TALHARI, 2006).

2.1.3.1 Manifestações clínicas da reação tipo 1

A reação tipo 1 é mais freqüente na forma dimorfa, sendo mais precoce na forma tuberculóide, de 2 semanas a 6 meses do início da quimioterapia, ou até mesmo sem esta, e mais tardiamente, na forma dimorfa entre 2 a 12 meses após o início da poliquimioterapia ou, ainda, após o seu término.

As lesões cutâneas pré-existentes ficam mais edemaciadas e eritematosas, e novas lesões podem surgir. Se o edema é muito acentuado, elas chegam a descamar e até mesmo ulcerar. Podem recorrer e durar meses e até anos.

Sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, anorexia podem acompanhar as reações mais graves, mas em menor freqüência do que na reação tipo 2. Edema das mãos, dos pés e da face pode estar presente.

A neurite, a manifestação mais importante da reação tipo 1, pode ocorrer isoladamente ou associada às lesões cutâneas. A perda da função pode ser marcante. A anestesia se desenvolve rapidamente na distribuição dos nervos afetados. Os nervos periféricos acometidos podem ter de 2 a 3 cm a mais de diâmetro, além de dor - que, em geral, é intensa - e comprometimento das funções sensitivas, motoras e autonômicas. A neurite também pode ser silenciosa, isto é, não apresentar dor durante a sua instalação, com aparecimento abrupto da incapacidade. O dano neural ocorre quando há destruição de pelo menos 1/3 das fibras neurais, levando não só a alterações autonômicas, sensitivas, como a disfunções motoras .

2.1.3.2 Manifestações clínicas da reação tipo 2

As lesões de eritema nodoso são a manifestação mais comum ou, às vezes, a única manifestação da reação tipo 2. Caracterizam-se por pápulas ou nódulos eritematosos, de 2 a 5 mm de diâmetro, dolorosos ao toque ou espontaneamente. Podem ser superficiais ou mais profundas - neste caso, mais palpáveis do que visíveis -, além de

poderem se ulcerar. Em geral, ocorrem por surtos, que podem ser subintrantes. São mais comumente vistos em superfícies extensoras dos membros. Tendem a recorrer nos mesmos locais e, se não desaparecem totalmente, podem desenvolver quadro de paniculite crônica, dolorosa, que persiste, às vezes, por meses ou anos.

A neurite é uma manifestação comum, mas menos dramática que na reação tipo 1. As características da neurite são as mesmas da reação tipo 1.

Irite e episclerite são também comuns, e podem ser as únicas manifestações da reação, bem como podem estar presentes na época do diagnóstico.

Epistaxe, orquite, linfadenomegalia, hepato e esplenomegalia podem estar presentes na reação tipo 2.

Edema e dor podem acontecer nos pés e nas mãos, mais freqüentemente do que na reação tipo 1, ou nas articulações, simulando quadro artrítico.

Sintomas gerais, como febre, exaustão, prostração, cefaléia, anorexia, insônia e depressão, são mais comumente vistos que na reação tipo 1.

2.1.3.3 Manifestações clínicas do Fenômeno de Lúcio

O Fenômeno de Lúcio foi inicialmente descrito nos casos de hanseníase de Lúcio ou “lepra bonita”, que é uma forma não nodular de hanseníase virchowiana, antes de iniciar tratamento, particularmente prevalente no México e Caribe.

Caracteriza-se por pequenas lesões cutâneas, rosadas, mais freqüentes nos membros, pouco definidas, dolorosas, de morfologia irregular, que após alguns dias necrosam ou pustulizam, para depois ulcerar. Pode apresentar celulite secundária.

Ocorre por surtos, forma crostas e se cura deixando cicatrizes.

É raro no nosso meio (TALHARI, 2006).

No fenômeno de Lúcio há vasculite marcante e trombose dos vasos profundos e superficiais, resultando em hemorragia e infarto cutâneos.

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase é eminentemente clínico. A hanseníase manifesta-se através de lesões cutâneas ou áreas na pele com alteração de sensibilidade e espessamento de troncos nervosos periféricos.

Segundo a OMS (ILA. 2002), um caso de hanseníase é definido como um indivíduo que apresenta uma ou mais das seguintes características e que necessita de curso do tratamento:

- Lesões cutâneas hipocrômicas ou eritematosas, com perda da sensibilidade;
- Acometimento de nervos periféricos, com espessamento e perda de sensibilidade;
- Esfregação dérmico positivo para BAAR.

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

2.1.4.1 Exame dermatológico

Todo o tegumento cutâneo deve ser examinado, sob boa iluminação, de preferência à luz natural, à procura de manchas hipocrômicas ou levemente eritematosas, placas, nódulos, infiltrações, como descrito anteriormente. É importante lembrar que as lesões de hanseníase podem ocorrer em qualquer parte do corpo, preferencialmente nas áreas onde a temperatura corporal é mais baixa (TALHARI, 2006).

2.1.4.2 Teste de sensibilidade

O teste de sensibilidade mais difundido, passível de ser executado em qualquer consultório médico, inclui a avaliação de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil. Para a

sensibilidade térmica são utilizados tubos de ensaio contendo água fria e morna. Na pele que apresenta dano na inervação, não é possível distinguir a sensação de calor e frio do conteúdo dos tubos. A sensibilidade dolorosa é pesquisada com agulha descartável: na pele lesada o paciente não consegue discernir entre a ponta e o fundo da agulha. A sensibilidade tátil pode ser avaliada tocando-se a pele do paciente com chumaço de algodão e solicitando que os locais tocados sejam apontados. Em caso de dúvida no teste de sensibilidade, deve-se lançar mão de provas complementares que são o teste da histamina e da pilocarpina. Esses testes são de fácil realização e têm o resultado alterado na pele que apresenta dano na inervação, independentemente de sua etiologia.

2.1.4.3 Avaliação neurológica simplificada

Os principais nervos comprometidos pela hanseníase são o ulnar, o mediano e o radial nos membros superiores, o fibular comum e o tibial nos membros inferiores, e o facial e grande auricular no segmento cefálico. É importante lembrar que qualquer ramo ou tronco nervoso superficial poderá ser afetado. A palpação de nervos é feita com o objetivo de se avaliar o calibre do nervo, a presença de dor, fibrose ou nodulações, sempre em comparação com o nervo contra lateral. Além da palpação dos troncos nervosos deve-se fazer a avaliação funcional (sensitiva, motora e autonômica) daqueles mais freqüentemente acometidos pela doença.

2.1.4.4 Exames laboratoriais

2.1.4.4.1 Baciloscopia

A baciloscopia, ou pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR), é feita em raspado dérmico de lesões cutâneas, lóbulos das orelhas e cotovelos, locais padronizados pela sua alta e precoce positividade. A baciloscopia é positiva apenas em 30% dos casos novos diagnosticados. É o exame padrão ouro da hanseníase, com cerca de 100% de especificidade, e sensibilidade não superior a 50%.

Os problemas inerentes à baciloscopia ocorrem por fatores logísticos e de confiabilidade na técnica de coleta do material, coloração e interpretação da leitura da lâmina, razão pela qual nem sempre está disponível nem é de boa qualidade em todos os locais (MOSCHELLA, 2004).

2.1.4.4.2 Exame Histopatológico

O exame histopatológico pode ajudar no diagnóstico mas nem sempre está acessível em todos os locais de atendimento. O diagnóstico histológico não é considerado padrão ouro, pois alguns desses padrões histológicos não são característicos, chegando mesmo a serem duvidosos (MOSCHELLA, 2004). Na prática, a correlação clínica e histológica é necessária. A presença de inflamação neural diferencia, do ponto de vista histológico, a hanseníase de outras doenças granulomatosas (BRITTON, 2004) .

2.1.4.4.3 Reação de Mitsuda

É um teste de aplicação intradérmica e leitura tardia, feita em 28 dias. É utilizado para classificação e prognóstico, sem valor para o diagnóstico. O antígeno de Mitsuda é uma suspensão de bacilos, substâncias lipídicas dos bacilos, células e restos de bacilos em solução salina fenicada, obtida de lesões ricas em bacilos (hansenomas), de origem humana ou animal. Injeta-se 0,1 ml dessa solução na face anterior do

antebraço e a leitura deve levar em conta a formação de pápula. O teste é considerado positivo quando essa pápula for igual ou maior a 5mm.

O teste positivo é encontrado na HT, em alguns casos de HI e HD e em 80 a 95% da população geral. Na HV, a reação é sempre negativa, assim como em alguns casos de HI e HD e em 5 a 20% da população geral (TALHARI, 2006).

Atualmente, não se recomenda a aplicação rotineira da reação de Mitsuda.

2.1.4.4.4 PCR

A identificação do *M.leprae* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) não é realizada rotineiramente, ficando a sua realização restrita aos centros de pesquisa.

É altamente sensível e específica, detecta o *M. leprae* em 95% dos pacientes multibacilares e 55% dos paucibacilares (BRITTON, 2004). Pesquisas na Indonésia e Índia que empregaram o PCR para detectar *M.leprae* em swabs nasais, relatam que cerca de 8% das pessoas da comunidade endêmica tem PCR positivo para *M.leprae* e são potencialmente carreadores sadios da doença (SMITH, 2000; RAMAPRASAD, 1997). O PCR não pode distinguir infecção de descarga nasal (RAMAPRASAD, 1997).

2.1.4.4.5 Testes sorológicos

Os testes sorológicos (*Elisa*, *ML-Dipstick*, *ML Flow*) detectam a presença de anticorpos específicos para o glicolipídio fenólico-1 do *M.leprae*, tem relação com a carga bacteriana e constituem avanço na indicação de pacientes multibacilares, bem como nos contatos com maior risco de desenvolverem hanseníase. Os testes sorológicos não podem ser utilizados para diagnóstico (OSKAM, 2003).

2.1.5 Tratamento

O tratamento da hanseníase compreende a quimioterapia específica, a supressão dos surtos reacionais, a prevenção de incapacidades físicas e reabilitação física e ou psico-social.

Na indicação do esquema terapêutico deve-se levar em conta toda a história clínica do paciente, com especial atenção para alergias a medicamentos, interação de drogas, e doenças associadas. A definição do esquema a ser empregado depende da classificação final do caso.

O MS do Brasil adota a classificação operacional com os seguintes critérios:

- a) paucibacilares (PB) - Apresentam até cinco lesões de pele; estão incluídos neste grupo os casos das formas clínicas indeterminada e tuberculóide;
- b) multibacilares (MB) – Apresentam mais do que cinco lesões de pele; estão incluídos neste grupo os casos das formas clínicas dimorfa e virchowiana;
- c) a baciloscopia, quando for positiva, classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões.

2.1.5.1 Poliquimioterapia

Os esquemas terapêuticos atualmente adotados são chamados poliquimioterapia (PQT) ou multidrogaterapia (MDT), recomendados pela OMS, com a finalidade de diminuir os índices de sulfonoresistência e aumentar a adesão de pacientes ao tratamento. São empregados desde 1982, e já foram utilizados por mais de 14 milhões de pacientes em todo o mundo, sendo considerados seguros e eficazes. São formados por duas drogas (esquema PQT paucibacilar – PB) ou três (esquema PQT multibacilar – MB), de acordo com a classificação clínica do caso. Os percentuais de recidiva

observados com esses esquemas têm sido considerados baixos, variando de zero a 2,04% (BRITTON, 2004; LOCKWOOD, 2002).

As drogas usadas nos esquemas padronizados pela OMS e MS, são a rifampicina, considerada bactericida forte, a dapsona e a clofazimina, bactericidas fracas.

O esquema a ser empregado depende da classificação do caso:

a) Paucibacilar (PB) - indeterminada e tuberculóide (até cinco lesões de pele), bacterioscopia negativa:

Rifampicina - 600mg/dose, feita sob supervisão;

Dapsona -100 mg/dia, auto-administrada.

São programadas 6 doses, que deverão ser feitas em até 9 meses. Grande parte dos pacientes ainda terá lesões clinicamente ativas ao final do tratamento, as quais sofrerão regressão progressiva até desaparecerem, deixando muitas vezes área de hipocromia ou pele de aspecto cicatricial com sensibilidade diminuída.

b) Multibacilar (MB) - dimorfa e virchowiana (mais do que cinco lesões de pele), baciloscopia positiva na HV positiva ou negativa na HD:

Rifampicina- 600mg/dose, feita sob supervisão;

Clofazimina – 300mg/dose, feita sob supervisão;

Dapsona – 100mg/dia auto-administrada;

Clofazimina – 50mg/dia auto-administrada.

São programadas 12 doses em até 18 meses. Da mesma forma que nos PB, muitos terão lesões ativas ao final do esquema, as quais sofrerão regressão progressiva. A baciloscopia também se reduz lentamente após a PQT (ANDRADE; GONTIJO, 2007).

2.1.5.2 Tratamento dos surtos reacionais

Para o tratamento das reações, o diagnóstico deve ser preciso, para a escolha adequada das drogas. O tratamento precoce das reações é de grande valor para a prevenção de incapacidades, principalmente para se evitar o dano neural. A busca de fatores desencadeantes deve ser rotineira, especialmente para infecções

intercorrentes. A reação do tipo 1 ou reversa pode ser tratada com analgésicos ou antiinflamatórios não hormonais (AINES), quando o quadro clínico for discreto e sem neurites. Os pacientes que apresentam neurite, placas reacionais extensas sobre trajeto nervoso ou com risco para ulceração devem receber prednisona na dose de 1 a 2mg/kg/dia, até regressão do quadro, quando então se inicia a redução progressiva do corticóide. A dose de manutenção deve ser mantida por período mínimo de 2 meses. A imobilização do membro afetado pela neurite e fisioterapia na fase de recuperação são medidas complementares necessárias para alguns casos. Neurites refratárias aos corticóides poderão necessitar de tratamento cirúrgico (ARAÚJO, 2003; TALHARI, 2006).

As manifestações clínicas da reação do tipo 2 ou eritema nodoso são bastante polimorfos e, muitas vezes, têm caráter subintrante, arrastando-se por meses ou anos. São usados analgésicos e AINES para casos leves de eritema nodoso. A talidomida é droga de primeira escolha nas reações moderadas; seu uso em mulheres na idade fértil é regulamentado, e deve ser feito com todos os cuidados para garantir contracepção adequada, dados seus efeitos teratogênicos. Na impossibilidade de se usar a talidomida, podem ser usadas a clofazimina, a pentoxifilina ou a prednisona. Esta é indicada nos casos graves ou nas reações que comprometem órgãos ou estruturas nobres, tais como nas neurites, artrites, mão reacional e orquite. Eventualmente, é necessário o uso de várias drogas simultaneamente cirúrgico (ARAÚJO, 2003; TALHARI, 2006).

2.1.6 Programa de controle

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

Em 1982, a OMS recomendou o uso da poliquimioterapia para tratamento da hanseníase. O esquema eficiente, com baixos índices de recidiva, tornou-se a esperança no controle da transmissão da hanseníase, mas não existem evidências

consistentes de que isso tenha ocorrido (ALMEIDA, 2004; BÜHRER-SÉKULA, 2003; LOCKWOOD, 2005; MEIMA, 2004).

Em conjunção com a ausência de qualquer evidência de que as taxas de incidência estejam diminuindo, também não está claro que novas abordagens e estratégias para eliminar a hanseníase como problema de saúde pública, ou seja, alcançar taxa de prevalência de menos de 1 caso a cada 10.000 habitantes, sejam necessárias e devam estar ligadas à situação epidemiológica da área (DOUGLAS, 2004).

A taxa de detecção é o indicador epidemiológico que reflete, de modo mais adequado, o comportamento ou a tendência epidemiológica de uma doença (GORDIS, 2000). No caso da hanseníase, apesar de o indicador de prevalência ter sido adotado como meta de uma estratégia básica para verificação da eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, a tendência atual da OMS, através do seu Grupo de Aconselhamento Técnico para Controle da Hanseníase (Technical Advisory Group – TAG), em seu relatório de 21 de abril de 2006, é adotar a taxa de detecção para monitorar a tendência da hanseníase:

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

A estratégia atual de combate à hanseníase se baseia na detecção precoce e no tratamento dos pacientes, pressupondo-se que não existe reservatório ambiental de bacilos com importância na transmissão humana e que apenas as pessoas com doença declarada sejam infectantes (OSKAM, 2003). Além disso, a vacinação dos indivíduos susceptíveis com BCG tem sido parte dos esforços primários de prevenção, com a recomendação de se vacinarem os contatos domiciliares dos pacientes de hanseníase (SETIA, 2006). O encontro de casos de infecção subclínica entre os contatos pode aumentar a possibilidade de imunização passiva ou do uso de doses profiláticas de antibióticos, diminuindo o risco de os indivíduos infectados desenvolverem a doença e suas complicações, e prevenindo a sua disseminação (MOET, 2004b).

O encontro de casos novos com deformidade, ou grau 2 de incapacidade, é indicador indireto de diagnóstico tardio. Existem estudos que mostram que esse dado pode servir de base para o cálculo da prevalência oculta, ou seja, casos de doença declarada ainda não diagnosticados na população de determinado local (LEBOEUF; GROSSI 2002; ANDRADE; AZEVEDO; FERREIRA, 2002). Essas fontes de infecção com doença declarada deixam de ser diagnosticadas e tratadas, mantendo-se a endemia na população local (LEBOEUF; GROSSI 2002; ANDRADE; AZEVEDO; FERREIRA, 2002). No Estado de Minas Gerais, segundo Leboeuf e Grossi (2000), deixa de ser diagnosticado, a cada ano, número equivalente a cerca de um terço dos casos novos notificados.

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

- a) as baciloscopias são pouco usadas;
- b) há tendência a se diagnosticarem, excessivamente, os casos de lesão única PB;
- c) a hanseníase dimorfa pode passar despercebida por não apresentar, precocemente, alteração de sensibilidade nas suas lesões;
- d) cerca de 70% dos casos de hanseníase são diagnosticados com lesões cutâneas e perda de sensibilidade;
- e) cerca de 30% dos pacientes multibacilares não têm esse sinal clínico;
- f) o diagnóstico tardio dos multibacilares pode ser a maior causa da transmissão continuada.

A adesão ao tratamento é outro complicador devido ao tempo prolongado da terapia. As doses supervisionadas fornecidas mensalmente permitem, além da observação direta do tratamento, a educação do paciente sobre a necessidade da regularidade e a integralidade do curso do tratamento (LOCKWOOD, 2005).

O Brasil, como país endêmico, tem um programa nacional de controle de hanseníase já há muitas décadas. As principais diretrizes desse programa são:

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

Em que pese o exame de contatos ser reconhecidamente uma necessidade para o controle da endemia, além de ser uma das diretrizes dos programas de controle em todo o mundo, no Brasil a execução dessa tarefa, na realidade, deixa muito a desejar. O percentual de contatos examinados é baixo e o número de casos novos detectados entre os contatos é, conseqüentemente, baixo, variando de 15 a 30% (FINE, 1997; VAN BEERS, 1999a).

2.2 Contatos – A população de risco

É sabido que os contatos de hanseníase têm risco aumentado de desenvolver hanseníase quando comparados a população geral (OSKAM, 2003; DOUGLAS, 2004). Smith (2000) relatou que, embora o grupo de contatos seja importante e prontamente identificável na transmissão da hanseníase, é freqüentemente dito que 70% dos casos novos não têm história de contato domiciliar com doente de hanseníase. Ponderou, então, que esse contato pode ser um vizinho, um colega de trabalho, ou um contato casual, mas infelizmente essa informação não é rotineiramente coletada.

Os estudos relatados por Douglas (2004) demonstraram que a maioria dos novos pacientes tem relação de contato com outro paciente, se essa procura pelo caso índice não se atém ao domicílio apenas. Fine (1997) relatou que apenas 15 a 30 % dos casos de hanseníase são atribuídos aos contatos domiciliares, o que foi confirmado por Van Beers (1999a).

De modo geral, o risco de desenvolver hanseníase é maior entre os contatos dos casos multibacilares do que paucibacilares. Esse risco varia de 5 a 14 vezes para os contatos de multibacilares e 2 vezes para os de paucibacilares, sendo maior nas crianças em relação aos adultos (BAKKER, 2006; JAIN, 2002; SMITH, 2000; FINE, 1997; VAN BEERS, 1996). Fine (1997) ponderou que, embora exista uma crença comum de que o risco do contato domiciliar esteja associado e reflita a intimidade do contato com o paciente, dentro do domicílio, isso também pode refletir outros fatores de risco, como carga genética, crenças, dieta, infecções intercorrentes ou algum outro fator domiciliar ou peridomiciliar.

A estratégia de exame de contatos faz parte dos programas de controle. O encontro de casos de infecção subclínica entre os contatos pode aumentar a possibilidade de imunização passiva, ou doses profiláticas de antibióticos. São medidas que reduzem o risco de os indivíduos infectados desenvolverem forma clínica da doença com associação de complicações e contribuem para a prevenção da disseminação da doença (MOET, 2004b).

A definição de contato pode variar de autor para autor, como mostrou Moet (2004 b). A maioria dos trabalhos em contatos se restringe aos contatos domiciliares. Considera-se o significado de “domiciliar” bem compreendido e nenhuma explicação adicional é dada. A maioria dos trabalhos existentes considera contato domiciliar as pessoas que vivem na mesma casa do caso índice¹, ou o grupo de pessoas que dormiam sob o mesmo teto e/ou compartilhavam alimento na mesma cozinha que o caso índice. Outros autores, como Jesudasan (1984), dividiram os contatos domiciliares em 2 grupos: os pertencentes ao núcleo familiar (pais, filhos, irmãos) e os demais. Nos

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

estudos africanos, a definição usada é a de um grupo de pessoas que considera uma mesma pessoa como o cabeça da família.

Sundar Rao (1989) definiu contato como o indivíduo que vivia sob o mesmo teto e compartilhava da comida na mesma cozinha.

Amezcuca (1990) dividiu contatos domiciliares em três categorias, os que viviam na mesma casa mas dormiam num quarto diferente, os que dormiam no mesmo quarto, e aqueles que dividiam a mesma cama.

Ranade (1995) fez divisão entre contatos próximos (esposa, pais ou avós e filhos ou netos) e não tão próximos (todos os outros).

Fine (1997) definiu contato como um grupo de pessoas que viviam juntas e tinham um único indivíduo como líder do grupo. A maioria dos domiciliares consistia em um núcleo familiar ou uma família mais abrangente, uma vez que a poligamia no local do estudo era comum, e poucas vezes incluiu parentes distantes, visitantes, inquilinos ou empregados. Podia ser comum o homem possuir mais de uma casa dentro de um mesmo lote, onde as suas mulheres viviam separadamente.

Alguns trabalhos usam a expressão “contato de quarto de dormir” e outros “contatos da casa”, enquanto outros utilizam o termo “contatos próximos” ou “membros da família”, sem maiores definições desses termos.

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

White (1978) distinguiu três grupos de contatos: os domiciliares, que viviam na mesma casa; os contatos do mesmo lote ou quintal, que são os que viviam no mesmo lote, mas moravam em casas diferentes, e os chamados visitantes, que viviam fora do lote.

Van Beers (1999a) dividiu os contatos em seis grupos: (1) os domiciliares, que viviam com o paciente no mesmo domicílio, no momento do registro do caso primário; (2) o primeiro vizinho, que vivia em casa diretamente adjacente, seja à esquerda, direita ou do outro lado da rua, da casa do paciente, no momento do registro do caso primário; (3) o segundo vizinho, que vivia diretamente próximo ao primeiro vizinho; (4) contatos familiares, que consistiam dos membros familiares de primeiro, segundo e terceiro grau do paciente; (5) contatos sociais ou amigos próximos, que mantinham

relacionamento especial em termos de contatos sociais diários (como visitando ou comendo juntos) com o paciente de hanseníase; (6) contatos profissionais, que mantinham elo profissional (trabalhando no mesmo local) e contato diário com paciente de hanseníase, no mesmo momento que o caso foi registrado.

Moet (2004b) adotou em seu trabalho as seguintes subdivisões de contato: (a) aqueles que viviam na mesma casa (domiciliares), (b) aqueles que viviam numa casa do mesmo lote, e que dividiam a mesma cozinha, (c) vizinhos diretos (primeiros vizinhos), (d) contatos profissionais ou sociais próximos, incluindo os parentes, em contato com o paciente pelo menos cinco dias por semana, e durante pelo menos quatro horas por dia, (e) vizinhos dos vizinhos diretos (vizinhos secundários).

Em 2005, Calado definiu e classificou os contatos em: (1) domiciliar - todos aqueles, da família ou não, que residiam no domicílio do caso índice, por um período mínimo de três meses; (2) peridomiciliar - o grupo de pessoas que habitavam o mesmo quintal pelo período acima definido e (3) social - as pessoas que freqüentavam o domicílio do caso índice, mas não residiam no mesmo peridomicílio, ou aquelas pessoas com quem ele tinha relação profissional ou de amizade fora do domicílio.

Bakker (2005, 2006) utilizou em seu trabalho a definição de contatos intradomiciliares, vizinhos diretos ou próximos, e acrescentou uma nova abordagem através de um novo método, de definição espacial, em torno dos pacientes usando sistema de informação geográfica (GIS – Geographic Information System).

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

Outro critério para a elegibilidade dos contatos é a convivência com o caso-índice, que varia de trabalho para trabalho. Douglas (1987) considerou contatos aqueles indivíduos que viviam em associação com o paciente por pelo menos 3 anos precedentes ao diagnóstico do caso-índice e o início da poliquimioterapia. Sundar Rao (1989) incluiu em contatos, familiares ou não, os indivíduos que viviam junto com o paciente havia mais de seis meses, enquanto Amezcua (1990) considerou o tempo de 1 ano antes de o paciente iniciar o tratamento. Cellona (1993) definiu contatos como

aquelas pessoas que viviam na mesma casa de doentes multi ou paucibacilares, nos últimos três anos. Ranade e Joshi (1995) consideraram contato aqueles que conviviam pelo menos durante um ano com o caso índice. Van Beers (1999a) incluiu no seu estudo apenas contatos que conviviam com os pacientes havia pelo menos três meses. Esse período mínimo de tempo é questionado por outros autores, como Bakker (2004), que considerou seis meses o tempo mínimo necessário de contato com o caso-índice, enquanto Deps (2006) não o leva em conta. Na maioria dos trabalhos esse o tempo não é especificado.

Na definição de contato adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil, o tempo de contato é de cinco anos.

A portaria 1073/GM de 26 de setembro de 2000, publicada no D.O U. 188-E – pág. 18, Seção 1 de 28 de setembro de 2000, diz textualmente: “a detecção de casos é feita por intermédio do atendimento da demanda espontânea, da busca ativa e da vigilância de contatos.”

No item 1.1 da mesma portaria, no item Vigilância de contatos, esclarece:

Para fins operacionais, deve-se considerar como contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido nos últimos 5 anos com o doente. A vigilância de contatos consiste no exame dermatoneurológico dos mesmos, obedecendo aos seguintes critérios:

2.1 Exame de todos os contatos intradomiciliares dos casos novos de todas as formas clínicas e orientação quanto ao período de incubação, transmissão, sinais e sintomas da hanseníase e retorno ao serviço, se necessário.

2.2 Utilização do BCG – aplicação de duas doses da vacina BCG-ID em todos os contatos intradomiciliares de todos os casos novos de hanseníase, independente da forma clínica. O intervalo mínimo recomendado para a 2ª dose da vacina BCG-ID é de 6 meses da 1ª dose (considera a cicatriz por BCG-ID prévia como 1ª dose, independente do tempo de aplicação). Na dúvida, aplicar as duas doses recomendadas.

Tradicionalmente, os contatos de hanseníase são definidos como os indivíduos, sejam familiares ou não, que convivem com o doente de hanseníase no mesmo domicílio, no momento do seu diagnóstico. Vários estudos têm mostrado que, se a definição de contato é ampliada e incluir vizinhos e contatos sociais, a relação de contato com os casos-índice entre os casos novos aumenta muito. Van Beers (1999a) mostrou que, entre os casos detectados, 28% eram de contatos domiciliares, 24% de contatos do primeiro vizinho, 12% de contatos do segundo vizinho, 14,9% de outros contatos

familiares, sociais ou profissionais, e 14,9% sem informação, perfazendo um total de 78,9% de contatos conhecidos entre os casos detectados, e não de apenas 28%, que seria caso fosse levada em conta apenas a definição de contato domiciliar.

Num seguimento de seis anos, Van Beers (1999a) mostrou que o risco para desenvolver hanseníase foi, em 227 domicílios-risco-ano, de 7,9 por 100 casas-ano para contatos domiciliares de multibacilares e de 3,0 para paucibacilares; se primeiro vizinho, esse risco foi de 3,6 para multibacilares e de 1,3 para paucibacilares; se segundo vizinho, de 0,7 para multibacilares e de 1,1 para paucibacilares. No geral, contatos de pacientes multibacilares têm um risco 13,7 vezes maior de desenvolver hanseníase do que os que não vivem com paciente de hanseníase, enquanto que os contatos de pacientes paucibacilares têm risco maior de 5,2 do que os não conviventes.

De Mattos (1999) relatou que, entre os contatos, existe um grupo de maior risco para o adoecimento de hanseníase. São os contatos com teste de Mitsuda inicial negativo, não vacinados para BCG e que convivem com casos primários de formas clínicas multibacilares de hanseníase.

2.3 Testes Sorológicos

O diagnóstico de hanseníase se baseia no encontro, à microscopia de BAAR, de esfregaços dérmicos, em combinação com a avaliação clínica e histopatológica. Para que essa detecção seja possível, necessita-se de pelo menos 10^4 organismos por grama de tecido. Portanto, a sensibilidade da baciloscopia é baixa, em especial nos pacientes do pólo tuberculóide do espectro da hanseníase em que os BAAR são raros ou ausentes.

Os estudos bacteriológicos do *M.leprae* se tornaram possíveis após 1960, quando Shepard relatou que o organismo crescia em pata de camundongo (*apud* FINE, 1982). A partir dessa época, novos estudos surgiram e foi possível a determinação de características epidemiológicas importantes do *M.leprae*.

Nos anos 80, tiveram início as pesquisas sorológicas na hanseníase, na busca de testes simples para ajudar no diagnóstico da doença. A principal dificuldade da identificação do *M.leprae* se deve à inabilidade do bacilo em crescer *in vitro*. Muito esforço foi feito na identificação e purificação de antígenos específicos do *M.leprae*. Em 1980-1982, Brennan (*apud* ULRICH,1991) caracterizou o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), e então testes sorológicos foram desenvolvidos, em especial para a classe IgM (ULRICH,1991). Quando os primeiros testes surgiram, o interesse dos pesquisadores foi muito grande, decorrente do uso potencial desses testes para a detecção da infecção subclínica e o diagnóstico precoce (MENZEL, 1987).

Vários estudos foram realizados para detectar anticorpos específicos para o *M. leprae*, mas somente dois deles se mostraram suficientemente específicos e largamente reproduzíveis, o anti-PGL-1 e o para o epitopo da proteína de 35 kDa (SENGUPTA, 2000). Eles foram capazes de diagnosticar 90 a 100% dos casos avançados de hanseníase (formas multibacilares), mas falharam em 40 a 60% na identificação dos casos precoces e ativos de hanseníase (formas paucibacilares) (SENGUPTA, 2000). Antígenos protéicos identificados para a proteína de 35 kDa ainda estão em uso, mas o mais largamente usado é o anti-PGL-1 do *M.leprae*. Anticorpos IgM contra o terminal trissacarídeo do PGL-1 são considerados espécie-específicos. Não foram observadas reações cruzadas no soro dos pacientes infectados com *M.tuberculosis*, *M.kansasii*, *M.avium* e *M.intradellulare* (OSKAM, 2003).

O surgimento dos testes sorológicos foi um grande avanço nos últimos anos. A primeira geração de testes utilizava radioimunotestes (RIA), anticorpos fluorescentes de absorção (FLA-ABS), e por imunoaglutinação (PHA), mas tinham baixa especificidade. Posteriormente, surgiu o ELISA (Indirect enzyme-linked immunosorbent assay), que utilizava, inicialmente, antígeno cru ou proteínas diferentes para o *M.leprae* e outras micobactérias. Com o advento do glicolípido fenólico 1 (PGL-1), específico do *M.leprae*, e a conseqüente produção de análogos neoglicolípídios, como o monosacarídeo-octyl-BSA (M-O-BSA), o disacarídeo-BSA (D-BSA), disacarídeo-octyl-BSA natural (ND-O-BSA) e o trissacarídeo-phenil-BSA (NT-P-BSA), foi possível a realização de estudos, em larga escala, utilizando o ELISA para detectar a presença de anticorpos contra o PGL-1, principalmente o do tipo IgM (BÜHRER-SÉKULA, 2000).

Para a realização do ELISA, é necessário infra-estrutura com laboratório, pessoal treinado e especializado, além do soro dos pacientes. Portanto, não podia ser realizado em qualquer local, e a necessidade de testes mais simples era evidente. Foram desenvolvidos, então, o teste de hemoaglutinação passiva (PHA) e o teste gelatinoso de aglutinação de partículas (MLPA), com sensibilidade e especificidade comparáveis ao ELISA, mas ainda dependentes de soro e refrigeração (BÜHRER-SÉKULA, 2000).

Em 1998 foi descrito o ML dipstick, usando o análogo semi-sintético do PGL-1 (DBSA), que pode ser feito com sangue total ou soro, e, portanto, mais aceitável para uso no campo (BÜHRER-SÉKULA, 1998a, b). Ao contrário do ELISA, é simples, rápido e não exige equipamento especial nem refrigeração, pois emprega reagentes estabilizados, tornando-se o método de escolha para mapeamento epidemiológico da hanseníase e utilização nos programas de controle (BARROS e OLIVEIRA, 2000). Os estudos mostram uma concordância de 97,2% entre o ML Dipstick e o ELISA (KLATSER, 2000b).

O ML Flow foi desenvolvido por Bühler-Sékula em 2003. É um teste de fluxo lateral, imunocromatográfico, simples e rápido, para a detecção da IgM para PGL-1. Os resultados são obtidos em entre 5 e 10 minutos. Pode-se usar soro ou sangue total. Não se necessita de laboratório, refrigeração e pode ser feito em qualquer local. A concordância do ML Flow com o ELISA foi de 91% ($\kappa=0,77$, IC 95%, 0,70 a 0,84) (BÜHRER-SÉKULA, 2003).

A presença de anti-PGL-1, do tipo IgM, está relacionada 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 permanecer positivo por anos, após a cura (OSKAM, 2003). Esse declínio ocorre paralelamente com a diminuição dos índices bacterianos (KLATSER, 2000b).

A sorologia não pode distinguir entre infecção passada e atual, nem pode ser usada como uma ferramenta única na distinção entre infecção clínica ou subclínica (OSKAM, 2003).

Existem diferenças na soropositividade entre pacientes, contatos e população geral ou controles. Nem todos os estudos encontram percentagens altas de soropositividade entre os contatos, comparativamente com a população geral ou controles. As diferenças parecem variar com a prevalência da hanseníase: nas áreas de baixa e média endemia, a soropositividade pode ou não ser diferente, enquanto que nas de alta endemia as diferenças não são observadas. Isso ocorre porque nas áreas de endemia elevada, em que a prevalência é maior que 1%, grande parte da população, e não somente os contatos, está exposta ao *M.leprae* de modo regular (OSKAM, 2003). Levantamentos populacionais sugerem que a infecção subclínica é muito mais comum do que a doença declarada, pois os anticorpos contra o *M.leprae* são detectados em 1,7 a 31% da população endêmica (OSKAM, 2003; VAN BEERS, 1994; CELLONA, 1993; CUNANAN, 1998; BAGSHAW, 1990).

Em 1987, Douglas relatou os resultados iniciais do acompanhamento de 321 contatos de pacientes multibacilares. A soropositividade foi de 11,2% (36/321) para contatos e 1,7% para o grupo controle. Nos primeiros dois anos de acompanhamento, três casos dos 36 soropositivos desenvolveram hanseníase, o que representa 8,3% de taxa de ataque, enquanto que, entre os 285 soronegativos, apenas um caso de hanseníase surgiu (0,4%). Isso denota uma chance 20 vezes maior de se desenvolver hanseníase. Chanteau (1987), ao estudar um grupo de 724 contatos e utilizar o ELISA para o PGL-1, encontrou maior soropositividade no grupo de contatos, num percentual de 12,8%. Reexaminou esse grupo após 2 anos, quando repetiu o ELISA e não observou soroconversão, mas relatou que 1/8 (12,5%) dos soropositivos desenvolveu hanseníase. Entre os soronegativos, 3/631 (0,47%) desenvolveram a doença.

Menzel (1987) encontrou maior positividade do ELISA entre os contatos de virchowianos, em relação aos tuberculóides e controles, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Observou também que, entre os contatos dos casos virchowianos, a positividade era maior, bem como nos contatos que conviviam com o caso índice há mais de um ano. Não houve diferença entre os sexos.

Chanteau (1988) analisou a soropositividade entre 850 contatos, utilizando 3 antígenos: o dissacarídeo-natural-8-metoxicarbonil-octil-BSA (NDO), o trissacarídeo-natural-8-metoxicarbonil-octil-BSA (NTO) e o trissacarídeo-natural-3-*p*-

hidroxifenilpropionato-BSA (NTP). Os resultados obtidos variam de 10,2%, quando se usa antígeno NTO, 14,5% com o NTP, e 19,5% com o NDO. Fine (1988), numa amostra de 6.002 indivíduos, relatou que a soropositividade com o ELISA aumentava rapidamente naqueles com idade entre 20 e 30 anos, para depois diminuir, mostrou-se elevada entre as mulheres de todas as faixas etárias, e não apresentou diferenças em relação à presença ou ausência de cicatriz de BCG. Relatou também que a soropositividade foi maior nos contatos do que nos não-contatos, e maior em relação aos contatos de pacientes multibacilares do que paucibacilares.

Agis (1988), ao fazer o teste ELISA em 109 contatos, encontrou soropositividade mais elevada entre os contatos de multibacilares em relação aos paucibacilares ($p < 0,05$), e uma diferença significativa na soropositividade entre os menores de 15 anos (18%) e os adultos acima de 40 anos (44%) ($p < 0,03$).

Gonzalez-Abreu (1990) testou 3.336 contatos, com uma soropositividade geral de 9,3%. Os resultados da soropositividade entre os parentes do caso-índice, domiciliares ou não, foi de 10,1% (216/2134); entre os contatos do local de trabalho, de 5,2% (23/435), e entre vizinhos, de 7,4% (8/107). A diferença foi estatisticamente significativa entre parentes e contatos de trabalho, mas não em relação aos vizinhos. Entre os 660 contatos domiciliares relacionados com o tipo de caso-índice, a soropositividade variou de 10,8% para os virchowianos, 11,6% para os tuberculóides, 8,3% para os dimorfos e 8,1% para os indeterminados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre esses grupos.

Em 1990, Bagshawe demonstrou que a soropositividade do PGL-1 foi maior entre zero e 19 anos e que não houve diferença entre homens e mulheres. Diferentemente do esperado a soropositividade encontrada entre os não-contatos foi maior do que nos contatos de hanseníase. Dois anos após a primeira dosagem do PGL-1, foi feito um segundo exame, constatando-se que, dos contatos inicialmente positivos, apenas 32% permaneciam como positivos e que, entre os negativos, 19% se positivaram.

Hussain (1990) encontrou positividade de 30% entre os contatos de virchowianos e de 32% entre os tuberculóides, além de maior positividade nos menores de 30 anos. O pesquisador tentou explicar a não existência de diferença dos contatos em relação ao caso índice pela presença de fatores adicionais intervenientes como densidade

populacional e prevalência da doença, com diluição das diferenças da carga bacteriana ou mesmo através da susceptibilidade genética.

Soebono e Klatser (1991) avaliaram a soropositividade do PGL-1 (ELISA) em populações de áreas de alta e baixa endemia, doentes, contatos e população geral. Encontraram pico de positividade entre 10 e 19 anos, com diminuição à medida que aumentava a idade, independentemente do sexo. Os contatos têm uma soropositividade maior quando comparados aos não-contatos, tanto para homens como para mulheres. A soropositividade nos grupos etários não mostrou diferença estatisticamente significativa quando relacionada com a presença ou ausência de BCG e a prevalência de hanseníase nas três áreas testadas. Em relação à prevalência, citam, como possíveis explicações para o achado, a não representatividade da amostra e o não diagnóstico dos casos existentes, uma vez que os serviços de saúde não fazem busca ativa de casos.

Em 1991, Ulrich estudou 13.020 contatos durante um período de quatro anos, dentre os quais 25 desenvolveram hanseníase. Encontrou forte associação entre o risco de desenvolver-se hanseníase e a soropositividade, diminuição da soropositividade à medida que aumentava a faixa etária, maior positividade entre as mulheres, e contatos domiciliares com soropositividade maior do que os não-contatos. As diferenças entre contatos de caso índice multi ou paucibacilar e o número de cicatrizes de BCG não são consistentes, quando se ajusta para idade ou tipo de contato domiciliar ou não.

Baumgart (1993) publicou uma avaliação em que comparou inquéritos realizados em 1984 e 1989. Não encontrou diferenças na soropositividade para o ELISA entre contatos e não-contatos, entre os sexos, e em relação às cicatrizes de BCG. Relatou diferença no pico de positividade em relação à idade, que em 1984 foi entre 5 e 10 anos, e em 1989, entre 15 e 20 anos. O autor atribuiu essa diferença à mudança do padrão clínico da hanseníase ao longo dos anos, na região estudada, com a diminuição dos casos multibacilares e aumento dos paucibacilares e, conseqüentemente, diminuição da transmissão, alteração do comportamento da endemia e infecção subclínica. Ressaltou também que não houve, nesse período, alterações substanciais nas condições sanitárias, de nutrição e moradia.

Cellona (1993) encontrou, com o ELISA, uma positividade de 6,5% entre os contatos de multibacilares e 7,0% entre os contatos de paucibacilares, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. É interessante ressaltar que a classificação utilizada incluiu, no grupo paucibacilar, pacientes com IB < 2,0.

Chanteau (1993) testou IgM para PGL-1 (ELISA) em 1.201 contatos de hanseníase, dos quais 433 foram testados várias vezes (duas a oito vezes), e observou uma soropositividade que aumentou rapidamente entre 10 e 19 anos de idade, tanto em homens como mulheres. A soropositividade entre os indivíduos retestados foi de 28%, contra 11% dos não retestados. Entre os soropositivos, 23% se tornaram negativos e entre os soronegativos 8% se tornaram positivos, durante os 10 anos de acompanhamento. O desenvolvimento de hanseníase aconteceu em 2% dos soropositivos e 1 % dos soronegativos, com um $p=0,2$.

Foss (1993), utilizando técnica de ELISA para anti-PGL1, encontrou soropositividade de 16,7% entre contatos de hanseníase (1/6), e de 22,5% entre doadores de sangue hígidos (73/324). Esses números incluem os considerados soropositivos e os duvidosos. Ao levar em conta apenas os soropositivos, estes foram 3% entre os doadores de sangue e zero nos contatos. Todos foram examinados e não apresentavam evidências clínicas de hanseníase.

Soares (1994) encontrou soropositividade, com o ELISA, de 1% em 403 contatos no Nepal. Relacionou essa baixa positividade com a diminuição da exposição ao *M.leprae*, tanto no domicílio como na comunidade.

Em 1994, Van Beers utilizou quatro testes sorológicos numa população de 1.015 contatos. Os testes foram o MLPA (teste de aglutinação de partículas em gelatina), o ELISA para IgM e IgG de PGL-1 (NT-P-BSA) , e anticorpos IgG para lipoarabinomana B (LAM-B) do *M.tuberculosis*. Os resultados foram concordantes em 91% entre o MLPA e o IgM do PGL-1, com soropositividade similar em todos os aspectos, confirmando resultados de trabalhos anteriores. Não foi observada diferença entre contatos e não-contatos, nos 4 testes. A soropositividade geral foi de 32% para o MLPA, 30,8% para IgM-PGL, 6,7% para IgG-PGL e 11,6% para IgG-LAM. A soropositividade do MLPA e IgM-PGL foi mais alta em mulheres; com o IgG-LAM, a soropositividade foi maior nos homens, e não houve diferença entre os sexos, com o

IgG-PGL. Com o MLPA e IgM-PGL, a positividade foi maior no grupo mais jovem e diminuiu com a idade, enquanto que com o IgG-PGL e IgG-LAM essa correlação não foi bem clara. Nos quatro testes, não se observou influência da presença da cicatriz de BCG.

Hatta (1995), ao avaliar o efeito da presença de um paciente sobre a soropositividade de contatos no mesmo domicílio e nas quatro casas vizinhas mais próximas encontrou diferença estatisticamente significativa entre os contatos de multibacilares e os não-contatos, mas que essa diferença não existia entre os contatos de multi e paucibacilares. Comparando contatos de doentes paucibacilares e os não-contatos, a diferença também não foi significativa.

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

Bührer-Sékula (1998a) estudou o ML Dipstick e o comparou com o ELISA em contatos, pacientes e grupo controle. A positividade nos contatos foi de 1,9% para o dipstick e 3,7% para o ELISA, com $p=0,68$, ou seja sem diferença significativa. A concordância foi de 97,2%, kappa de 0,92.

Van Beers, Hatta e Klatser (1999b) estudaram 2.835 escolares distribuídos em três áreas de alta endemia, onde a soropositividade variou de 26 a 28% (1.876 escolares), e duas áreas de baixa endemia, onde a soropositividade foi de 7% (959 escolares). A correlação entre incidência e soroprevalência foi de 0,98. Os autores acham válida essa comparação, mas lembram que as taxas de detecção são baseadas apenas na demanda espontânea dos casos e não na busca ativa, que a prevalência oculta (indivíduos com hanseníase não diagnosticados e não tratados ainda) poderia modificar esse quadro epidemiológico inicial e que existem diferenças de estruturação no programa de controle de um local para outro. Diferença significativa na soroprevalência foi encontrada entre homens e mulheres nas áreas de alta endemia,

mas não nas de baixa endemia. Não foi encontrada relação entre a soropositividade e o BCG.

Bührer-Sékula (2000b) estudou a soroprevalência entre escolares de 9 municípios brasileiros, três em Minas Gerais, três no Espírito Santo e três em Santa Catarina, com características de detecção hiperendêmica, muito alta e média. A soropositividade para o ELISA variou de 12 a 24%, e o ML Dipstick de 8,5 a 14,4%, com concordância de 90,2%, valor de kappa de 0,6. Não foi observada correlação entre as taxas de detecção e a soropositividade tanto para o ELISA como para o ML Dipstick. A pesquisadora relaciona alguns fatores que poderiam explicar a soropositividade encontrada, como: a) infecção subclínica mais disseminada; b) a existência de outras fontes de infecção além dos pacientes multibacilares como indivíduos com infecção subclínica; e c) a existência de outros reservatórios ainda desconhecidos. Quanto à não clareza da associação entre o indicador epidemiológico e a sorologia, a pesquisadora pontua que: a) a taxa de detecção utilizada poderia não ser real, devido à existência de prevalência oculta; b) a população estudada não seria representativa para o total da população; c) a utilização de antígenos diferentes poderia dificultar as comparações, bem como o uso do sangue total ao invés do soro.

Brasil (2003) encontrou soropositividade com o ELISA de 9,61% entre os contatos e de 7,65% no grupo de não-contatos (n total = 6.520), com risco relativo de desenvolver hanseníase 27,5 vezes maior entre contatos soropositivos e 3,14 vezes entre os soronegativos. No grupo controle esse risco foi de 4,35 vezes entre os soropositivos e de 1,00 para os soronegativos.

Bührer-Sékula (2003) testou o ML Flow, encontrando soropositividade de 28,6% em 42 contatos domiciliares de pacientes de hanseníase, e 9,8% em 498 controles. Entre os controles, 340 indivíduos eram advindos de áreas endêmicas, hígidos e com outras doenças dermatológicas, entre os quais a soropositividade variou de 12 a 17,9%, e os restantes 158, oriundos de áreas não endêmicas, também hígidos e com outras doenças, entre os quais a soropositividade variou de zero a 3,4%.

Douglas (2004), após um período de sete anos de monitoramento de contatos de pacientes multibacilares, relatou que a soropositividade com o ELISA foi significativamente maior entre os contatos que viviam em casas onde casos novos

surgiram (n=92; 34,8%) do que naquelas onde nenhum caso novo foi detectado (n=467, 14,3%; qui-quadrado $p < 0,001$). Mostrou ainda que 40 dos 559 contatos foram positivos no início do estudo e 59 se tornaram positivos durante o estudo. Dos 27 casos que desenvolveram hanseníase, sete foram positivos no início do estudo, sete se tornaram positivos durante a observação e 13 permaneceram negativos. Dos 10 casos multibacilares, sete eram positivos desde o início e três se positivaram. Os cinco contatos que desenvolveram hanseníase paucibacilar eram ou se tornaram soropositivos. Os 12 restantes dos paucibacilares permaneceram negativos ao ELISA. A duração máxima da soropositividade dos contatos antes do diagnóstico de hanseníase foi de 9 anos. Em relação ao risco de se desenvolver hanseníase, durante o período de observação, 27 (5%) de 559 contatos desenvolveram a doença. Os contatos soropositivos tiveram risco de 7,65 vezes de desenvolver hanseníase MB ou PB em relação aos contatos soronegativos. Contatos soropositivos tiveram risco relativo de 34,4 de desenvolver hanseníase MB e 3.52 de PB. Ajuste para sexo e idade não teve influência substancial no RR (6,90 para 7,65). Dos 68 contatos positivos ao ELISA que não desenvolveram hanseníase, nenhum se tornou negativo durante o curso do estudo.

Bakker (2004) encontrou percentual de 5,1% de soropositividade entre os contatos domiciliares, de 4,6% entre os contatos que viviam num raio de até 25 metros do caso-índice, e de 3,7% num raio de 26 a 50 metros, enquanto que a positividade entre os não-contatos foi de 2.2%. A relação da soropositividade entre os contatos foi maior se eles conviviam com pacientes soropositivos (6,6%) do que com soronegativos (3,6%), resultado similar ao considerar-se o índice baciloscópico (IB) dos pacientes. A soropositividade nos contatos de pacientes com IB positivo foi de 6,1% , e de 3,6% nos contatos de pacientes com IB negativo.

Sinha (2004) estudou o comportamento do ELISA, utilizando 2 antígenos, um com o PGL-1-O-BSA e o outro de 35 kDa, em 2.485 contatos. A positividade foi de 5,4% para o 35 kDa e de 2,7% para o PGL-1. A soropositividade variou de 3,0 a 5,3% nos adultos, e de 2,1 a 5,7% em crianças, diferenças estatisticamente não significativas. Também não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os sexos. Do

grupo inicial, 1.377 foram reexaminados, observando-se maior desenvolvimento de hanseníase entre os soronegativos do que entre os soropositivos.

Em 2005, Calado utilizou o ML Flow em 1.866 contatos e encontrou uma soropositividade de 15,6%. Não encontrou diferenças das positivities entre os sexos e entre os contatos domiciliares e os do peridomicílio. A positividade foi de 13,8% nos menores de 15 anos e de 16% nos maiores de 15 anos. Em relação ao caso índice a positividade foi de 18,37% entre os contatos de multibacilares e de 11,19% dos paucibacilares.

Bakker (2006) relatou soropositividade de 8,6% numa população de 432 indivíduos, com soropositividade maior entre as crianças, sem diferenças entre os sexos.

Bakker, em 2004, já citava que vários estudos investigavam a soroprevalência do PGL-1 nos contatos de hanseníase, mas os resultados eram diferentes, contraditórios e isso podia ser atribuído a diferentes endemicidades, metodologias e critérios de classificação. Entre essas contradições citou:

1. Alguns estudos, em áreas altamente endêmicas com infecção disseminada, encontram uma soroprevalência aumentada entre os contatos domiciliares e os não-contatos, enquanto outros não detectam esse aumento (CUNANAN, 1998; VAN BEERS, 1994; BAGSHAW, 1990);
2. Ao se distinguir contatos de multibacilares e paucibacilares vários estudos não acham diferença na soroprevalência dos contatos (CELLONA, 1993; GONZALEZ-ABREU, 1990; HUSSAIN, 1990; FINE, 1988), enquanto outros mostram um aumento da soroprevalência entre os contatos de multibacilares (MENZEL, 1987; AGIS, 1988; SOEBONO, 1991);
3. Apenas um estudo, Menzel 1987, não encontrou diferença na soroprevalência entre contatos de pacientes virchowianos ativos, com IB positivo, e os de pacientes virchowianos inativos com IB negativo;
4. Hatta (1995) relata que a soroprevalência entre os contatos domiciliares de pacientes multibacilares e os seus quatro vizinhos mais próximos é significativamente mais alta quando comparada com os não-contatos.

Para facilitar a visualização dessas diferenças, o quadro 1 foi montado com informações de todas as referências supracitadas, ordenadas por ano de publicação e acrescidas dos locais das pesquisas, do número de indivíduos testados, das diferenças encontradas e outras correlações disponíveis.

QUADRO 1 - Principais referências da pesquisa do anti-PGL-1 em contatos de hanseníase

Autor (ano) Local da pesquisa	Técnica	Positividade maior em contatos, % e (n)	Diferença contatos MB > PB	Diferença entre sexos, sexo com maior positividade	Diferença com BCG	Faixa etária de maior positividade	Relação com endemia	Risco de desenvolver hanseníase
Douglas (1987) Filipinas	ELISA	Sim, 11,2% (321)						> soropositivos
Chanteau (1987) Taiti	ELISA	Sim, 12,8% (724)						> soropositivos
Menzel (1987) Etiópia	ELISA	Sim, 20 a 42,5% (192)	Sim	Não				
Chanteau (1988) Polinésia francesa	ELISA	19,5 % (850)						
Fine (1988) África	ELISA	Sim (6002)	Sim (6002)	Sim, mulheres	Não	Até 20-30 anos		
Agis (1988) Guadalupe (Índias Ocidentais)	ELISA	Sim (109)	Sim			Maior de 40a		
Gonzalez Abreu (1990) Cuba	ELISA	10,1% (3336)	Não					
Bagshawe (1990) Nova Guiné	ELISA	Não 3 a 23% (156)		Não		Até 19 anos		
Hussain (1990) Paquistão	ELISA	30 a 32% (180)	Não			Até 30 anos		
Soebono&Klatser (1991) Indonésia	ELISA	Sim (2625)	Sim	Não	Não	Entre 10 e 19 anos	Não (prevalência)	
Ulrich (1991) Venezuela	ELISA	(13020)	Não	Sim, mulheres	Não	Aumenta com a idade		> soropositivos
Baumgart (1993) Nova Guiné	ELISA	Não (647)		Não	Não	Entre 5 e 10 anos (1984) e entre 15 e 20 anos (1989)		

QUADRO 1 - Principais referências da pesquisa do anti-PGL-1 em contatos de hanseníase (continuação)

Autor (ano) Local da pesquisa	Técnica	Positividade maior em contatos, % e (n)	Diferença contatos MB > PB	Diferença entre sexos, sexo com maior positividade	Diferença com BCG	Faixa etária de maior positividade	Relação com endemia	Risco de desenvolver hanseníase
Cellona (1993) Filipinas	ELISA	Sim 7% (672)	Não					
Chanteau (1993) Taiti	ELISA	17% (1201)		Sim, mulheres				Sem diferença
Foss (1993) Brasil	ELISA	Não 16,7% (6)						
Soares (1994) Nepal	ELISA	1% (403)						
Van Beers (1994) Indonésia	ELISA MLPA	Não 30 a 32% (1015)		Sim, mulheres	Não	Diminui com aumento da idade		
Hatta (1996) Indonésia	MLPA	Sim (616) 38,5 a 66,6%	Não					
Cunanan (1998) Filipinas	ELISA	Não (6837)	Sim					> soropositivos
Bührer-Sékula (1998a) Filipinas	ELISA ML Dipstick	Sim 1,9 a 3,7% (108)						
Van Beers, Hatta e Klatser (1999b) Indonésia	ELISA	Sim (2835) 26 a 28%		Sim, mulheres	Não	Sem diferença	Sim (incidência)	
Bührer-Sékula (2000) Brasil	ELISA ML Dipstick	12 a 24% 8,5 a 14%					Não (incidência)	
Brasil (2003) Brasil	ELISA	Sim 9,61% (6520)						> soropositivos
Bührer-Sékula (2003) Brasil	ML Flow	Sim 28,6% (42)						

QUADRO 1 - Principais referências da pesquisa do anti-PGL-1 em contatos de hanseníase (continuação)

Autor (ano) Local da pesquisa	Técnica	Positividade maior em contatos, % e (n)	Diferenç a contatos MB > PB	Diferença entre sexos, sexo com maior positividade	Diferença com BCG	Faixa etária de maior positividade	Relação com endemia	Risco de desenvolver hanseníase
Douglas (2004) Filipinas	ELISA	Sim 34,8% (92)						> soropositivos
Bakker (2004) Indonésia	ELISA	Sim 5,1% (215)	Sim					
Sinha (2004) Índia	ELISA	2,7 a 5,4% (2485)		Não				> soronegativos
Calado (2005) Brasil	ML Flow	Sim 13,8 a 16%, (1866)	Sim	Não		Acima de 15 anos		
Bakker (2006) Indonésia	ELISA	(284)						> soropositivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar a soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase detectados no período de outubro de 2002 a março de 2004, em 13 municípios de Minas Gerais.

3.2 Objetivos Específicos

1. Estudar o comportamento da soropositividade nos contatos de casos novos de hanseníase em relação à taxa de detecção, nos 13 municípios que participaram da pesquisa em Minas Gerais.
2. Estudar o comportamento da soropositividade nos contatos considerando-se as seguintes variáveis: sexo, idade, classificação do caso índice, presença de cicatriz de BCG.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente trabalho visa estudar o comportamento da positividade do ML Flow nos contatos domiciliares dos casos novos de hanseníase detectados durante a introdução do teste ML Flow na rotina de 14 serviços de saúde de Minas Gerais, como parte de pesquisa operacional e antropológica, multicêntrica, para avaliar a aceitabilidade e a viabilidade da introdução desse teste sorológico no controle da hanseníase. Essa pesquisa, realizada de modo independente no Nepal, na Nigéria e no Brasil, foi conduzida e coordenada pelo Biomedical Research Department, Royal Tropical Institute, Amsterdam e financiada pela Netherlands Leprosy Relief – Amsterdam.

Este estudo analisa os dados secundários do banco de dados da pesquisa de “Introdução do teste do fluxo lateral para o *M.leprae* no controle de hanseníase: um projeto piloto”.

No Brasil, o estudo foi realizado e coordenado pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, com o apoio da Área Técnica de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde.

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, que compara os resultados do ML Flow nos contatos domiciliares dos casos novos detectados nos 13 municípios que participaram da pesquisa, em relação ao sexo, idade, contato com paciente pauci ou multibacilar, presença ou não de cicatriz de BCG.

4.1 População de estudo

Os dados foram coletados de 14 serviços de saúde, localizados em 13 municípios do Estado de Minas Gerais, que atendem pacientes de hanseníase e fazem vigilância epidemiológica de seus contatos (exame dermato-neurológico, vacinação com BCG). São eles: Belo Horizonte, Betim, Centralina, Contagem, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Montes Claros, Paracatu, Patos de Minas, Pirapora e Uberlândia (Figura 1).

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

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

Os dados epidemiológicos e operacionais que serviram de base para a inclusão dos municípios no estudo foram os do ano 2000.

Além disso, considerou-se a viabilidade de se conduzir o estudo no município, como presença de uma equipe mínima de atendimento em hanseníase, infraestrutura e organização mínima para desenvolver a pesquisa, disponibilidade, capacitação e aceitação dos profissionais em participar da pesquisa (INTRODUÇÃO DO TESTE ML FLOW NO CONTROLE DA HANSENÍASE, 2002).

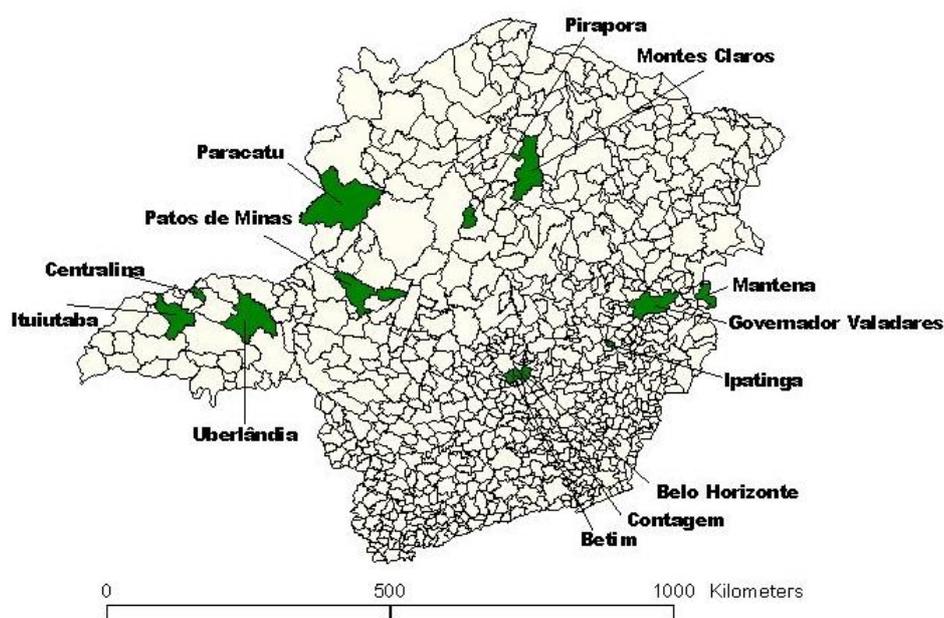


FIGURA 1 – Mapa de Minas Gerais - em destaque os 13 municípios que participaram da pesquisa
Fonte: Grossi MAF, 2005.

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

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

O número de casos novos residentes e diagnosticados em cada ano e de cada município foi fornecido pela Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, responsável pelos dados oficiais do estado.

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

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

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

Taxa de detecção de hanseníase nos municípios por 10.000 habitantes								
Municípios	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Média	Parâmetro
Belo Horizonte	0.7	0.7	0.2	0.2	0.6	0.46	0.48	M
Betim	1.2	1.8	1.3	2.2	1.4	0.64	1.42	A
Centralina	11.4	6.8	8.2	8.4	4.4	4.55	7.29	H
Contagem	1.0	1.2	0.4	0.5	0.8	0.44	0.72	M
Governador Valadares	11.1	9.7	9.2	18.2	9.9	14.3	12.06	H
Ipatinga	4.5	5.1	2.9	5.7	5.5	2.79	4.41	H
Ituiutaba	8.2	8.4	10.6	21.0	6.5	4.18	9.81	H
Mantena	18.8	20.8	23.4	23.1	24.1	19.69	21.64	H
Montes Claros	2.6	2.3	2.5	2.2	2.4	2.30	2.38	MA
Paracatu	14.1	9.0	9.5	5.4	8.5	10.84	9.55	H
Patos de Minas	3.0	2.3	1.0	1.8	2.8	1.44	2.05	MA
Pirapora	6.6	3.2	6.1	6.1	5.4	4.43	5.30	H
Uberlândia	2.4	2.4	2.0	1.7	1.1	1.44	1.84	A

Fonte: SES/MG

Parâmetros:

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

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

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

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

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

O quadro 2 mostra a categorização dos municípios pela taxa de detecção média de um período de seis anos, de acordo com os parâmetros propostos pela portaria

1.073, de 26 de setembro de 2000. O agrupamento dos municípios foi feito com o intuito de observar se existem alterações da soropositividade em relação a essa característica epidemiológica. Observam-se dois municípios com detecção média (Belo Horizonte e Contagem), dois com detecção alta (Betim e Uberlândia), dois com detecção muito alta (Montes Claros e Patos de Minas) e sete municípios hiperendêmicos (Centralina, Governador Valadares, Ipatinga, Ituiutaba, Mantena, Paracatu e Pirapora).

QUADRO 2 – Distribuição dos municípios participantes da pesquisa ML Flow de acordo com os parâmetros do indicador de detecção

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

Foram incluídos os contatos intradomiciliares dos casos novos de hanseníase diagnosticados entre outubro de 2002 e março 2004 nos 14 serviços dos municípios acima mencionados. A estimativa inicial foi de quatro contatos para cada caso novo diagnosticado no período da pesquisa. A seleção dos contatos obedeceu à definição da portaria 1.073, de 26 de setembro de 2000. Os contatos foram classificados de acordo com o caso índice, em contatos de pacientes paucibacilares ou multibacilares. Os critérios de classificação dos casos novos estão descritos no anexo B.

Os contatos foram examinados, segundo as recomendações da portaria 1.073, de 26 de setembro de 2000, e se indenes, orientados sobre hanseníase e submetidos ao teste ML Flow, após consentirem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

As intervenções propostas para os contatos foram as seguintes:

1 – Teste ML Flow positivo - orientação ao contato de que ele não tem hanseníase no momento, mas, por ter um maior risco de desenvolvê-la no futuro será reexaminado a cada 6 meses, nos próximos 4 anos.

2 – Teste ML Flow negativo – orientação ao contato que ele não tem hanseníase no momento, e que o resultado negativo não indica que ele nunca terá hanseníase (INTRODUÇÃO DO TESTE ML FLOW NO CONTROLE DA HANSENÍASE, 2002).

4.2 Sorologia

O ML Flow é um teste imunocromatográfico de uma só etapa, que utiliza o ouro coloidal. O antígeno específico do *M.leprae* é imobilizado, formando uma linha distinta, localizada na zona do teste. O reagente de detecção é composto por anticorpo anti-IgM humana marcado por partículas móveis de ouro coloidal vermelho e inserido dentro do dispositivo (BÜHRER-SÉKULA, 2003).

A amostra de sangue é colocada no receptáculo, onde é adicionada também a solução tampão que carrega o sangue através da membrana porosa. O reagente de detecção se ligará aos anticorpos IgM da amostra e, juntos, irão mover-se através da membrana porosa, até a faixa do teste. Se o anticorpo for específico da hanseníase, ele se ligará ao antígeno, e uma linha vermelha aparecerá. Se a amostra não contiver nenhum anticorpo IgM específico para o *M. leprae*, nenhuma linha surgirá. A linha controle deverá sempre surgir com qualquer amostra. Essa faixa controle, quando positiva, dá segurança de que o conjugado ainda está ativo (BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Nesse estudo foi utilizado o antígeno semi-sintético, trissacarídeo natural, ligado à albumina de soro bovino (NT-P-BSA) 3,6 - di - O - methyl - β - D - glucopyranosyl - (1 \rightarrow 4) -2,3 - di - O - methyl- α - L - rhamnopyranosyl - (1 \rightarrow 2) – 3 – O – methyl - α - L - rhamnopyranose (BÜHRER-SÉKULA, 2003).

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

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

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

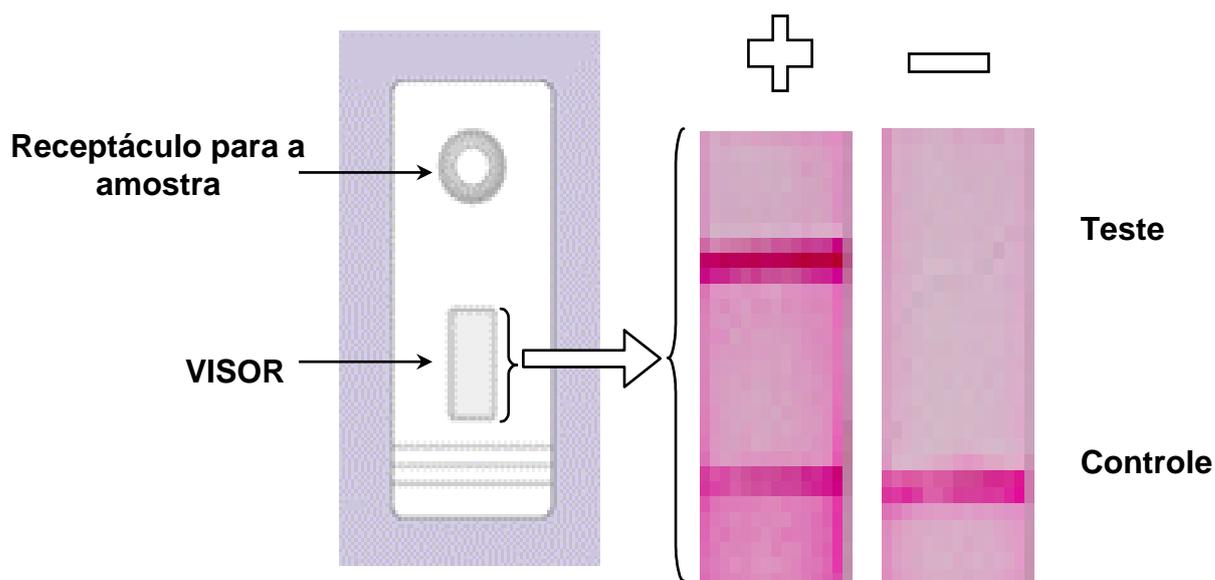


FIGURA 2 – Representação do teste ML Flow

Todos os resultados do teste ML Flow se referem àqueles registrados pelos profissionais dos serviços participantes. Em caso de discordância na segunda leitura, realizada em Belo Horizonte, prevaleceu o resultado da primeira leitura no serviço, conforme o protocolo.

4.3 Coleta e Análise dos Dados

4.3.1 Coleta de Dados

A coleta dos dados foi feita pelos profissionais de saúde dos serviços participantes do estudo, após treinamento, que preencheram a Ficha do Contato – Anexo A. As fichas preenchidas foram enviadas, mensalmente, para a Coordenação de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, junto com as fitas do teste sorológico, devidamente acondicionadas, para posterior segunda leitura e checagem dos dados coletados. Os dados foram digitados com dupla entrada, corrigidos, validados, consistidos. Sempre que necessário, foi solicitado aos serviços esclarecimentos de dúvidas referente aos dados originais. Foi realizada a distribuição de freqüências de todas as variáveis, para conhecer e obter a consistência dos dados coletados.

A identificação dos contatos foi mantida em sigilo durante todo o estudo, sendo o acesso ao arquivo eletrônico com esses dados restrito à pesquisadora principal e à responsável pela coleta das informações.

Foi utilizado o banco de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, para confirmação dos dados da pesquisa, sempre que se fez necessário, bem como para a obtenção de informações sobre os casos novos de hanseníase dos serviços e municípios participantes do estudo.

Para os dados de população, foi usada a estimativa do Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os anos de 1999 a 2004 (GROSSI, 2005).

4.3.2. Análise dos Dados

Inicialmente foi feita análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo, a saber:

- a) ML Flow (positivo ou negativo);

- b) sexo
- c) idade (anos)
- d) caso índice (paucibacilar ou multibacilar)
- e) cicatriz de BCG (nenhuma, uma ou duas)
- f) município com taxa de detecção categorizada em hiperendêmica, muito alta, alta e média.

Para as variáveis nominais ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequências. Para a variável “idade”, única variável contínua, foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade. Em seguida, essa variável foi categorizada tendo como ponto de corte a idade de 15 anos.

4.3.2.1 Análise univariada

A associação entre o resultado do teste ML Flow e as demais variáveis foi avaliada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson, apropriado para comparação de proporções.

4.3.2.2 Análise multivariada

Foi utilizada ainda a técnica de regressão logística binária para descrever a relação entre as variáveis preditoras, como “sexo”, “idade”, “caso-índice”, “cicatriz de BCG”, e uma variável resposta ou desfecho, nesse caso, o resultado do teste ML Flow. Esse tipo de análise tem como vantagem controlar possíveis fatores de confusão, isto é, fatores que podem interferir no efeito de outros fatores da análise.

Para entrada das variáveis preditoras no modelo logístico, utilizou-se o valor-p de 0,25 e para permanência da variável no modelo final foi adotado o nível de 5% de significância. Foi estimada a *odds ratio* (razão de chances), com seu intervalo de 95%.

Para avaliar o ajuste do modelo foi utilizado o teste de Hosmer & Lemeshow (HOSMER & LEMESHOW, 2000).

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

Foi utilizado o software SPSS da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.3.3 Pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada através do PubMed, Bireme, Scielo, nos últimos 10 anos, e nos *sites* da OMS e MS. Os termos selecionados como Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram leprosy, lepra, hanseníase, sorologia, serology, hanseníase/epidemiologia, hanseníase/prevenção e controle. Foram utilizadas outras fontes de pesquisa, como artigos de periódicos, teses, manuais do Ministério da Saúde, livros didáticos, entre outras de interesse e relevância para o estudo.

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

5 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados levando em conta a distribuição na população estudada, seguida pela análise descritiva e exploratória, com as análises uni e multivariadas.

5.1 Distribuição da população estudada

A tabela 2 mostra a distribuição e a proporção dos casos novos e contatos participantes da pesquisa por município.

TABELA 2 – Distribuição dos casos novos e contatos por município participante da pesquisa ML Flow, em Minas Gerais, no período de outubro 2002 a março 2004.

	Casos novos	Contatos	Proporção contato/caso novo
BELO HORIZONTE	102	290	2,84
BETIM	9	81	9,00
CENTRALINA	13	32	2,46
CONTAGEM	75	291	3,88
GOVERNADOR VALADARES	285	480	1,68
IPATINGA	95	479	5,04
ITUIUTABA	78	72	0,92
MANTENA	59	72	1,22
MONTES CLAROS	117	224	1,91
PARACATU	98	216	2,20
PATOS DE MINAS	11	113	10,27
PIRAPORA	38	178	4,68
UBERLÂNDIA	92	312	3,39
Total geral	1072	2.840	2,65

Observa-se na tabela 2 que a proporção de contatos examinados por caso diagnosticado varou de 0,92 em Ituiutaba até 10,27 em Patos de Minas, com uma proporção geral de 2,65 contatos por cada caso diagnosticado.

A tabela 3 mostra a distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa, por município e por tipo de serviço.

TABELA 3 - Distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por tipo de serviço e município em Minas Gerais, no período de outubro 2002 a março 2004.

	Frequência	Percentual (%)
Centros de saúde		
BETIM	81	2,9
PARACATU	216	7,6
PIRAPORA	178	6,3
BELO HORIZONTE	27	0,9
CENTRALINA	32	1,1
CONTAGEM	291	10,2
IPATINGA	479	17,0
MANTENA	72	2,5
Sub-total	1.376	48,5
Serviços de referência regional		
MONTES CLAROS	224	7,9
PATOS DE MINAS	113	4,0
GOVERNADOR VALADARES	480	16,9
ITUIUTABA	72	2,5
Sub-total	889	31,3
Serviços de referência estadual		
UBERLÂNDIA	312	11,0
BELO HORIZONTE	263	9,2
Sub-total	575	20,2
Total geral	2.840	100,0

Observa-se na tabela 3 que o maior percentual de contatos foi dos serviços de Governador Valadares e de Ipatinga (17%). Caso se considere, entretanto, o tipo de serviço de saúde, a maior parte se encontra nos centros de saúde (48%) e a menor nos serviços de referência estadual (20%).

A tabela 4 mostra a distribuição dos contatos por sexo, classificação do caso índice, cicatriz de BCG e idade.

TABELA 4 - Distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por sexo, classificação caso índice, cicatriz de BCG e idade.

	Frequência	Percentual (%)
Sexo		
Masculino	1.632	57,5
Feminino	1.208	42,5
Classificação do caso índice		
Paucibacilar	732	25,8
Multibacilar	2.074	73,0
<i>Sem informação</i>	34	1,2
Cicatriz BCG		
Nenhuma cicatriz	607	21,4
Uma cicatriz	1.517	53,4
Dois cicatrizes	692	24,4
<i>Sem informação</i>	24	0,8
Idade		
Até 15 anos	867	30,5
Mais que 15 anos	1.970	69,4
<i>Sem informação</i>	3	0,1
Total	2.840	

Entre os 2.840 contatos de hanseníase submetidos ao teste ML Flow, 57,5% eram do sexo masculino. Com relação ao caso-índice, 73% eram contatos de casos multibacilares. Em relação à cicatriz de BCG, 53,4% dos contatos apresentavam uma cicatriz e 24,4% duas cicatrizes. A maioria dos contatos (69,4%) tinha mais de 15 anos. A idade variou entre menos de 1 ano (3 meses e 18 dias) e 91 anos, com uma média de 27,7 anos, mediana de 15, e erro padrão de 17,9.

5.2 Análise descritiva e exploratória dos dados

TABELA 5 - Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por município em Minas Gerais, no período de outubro 2002 a março 2004.

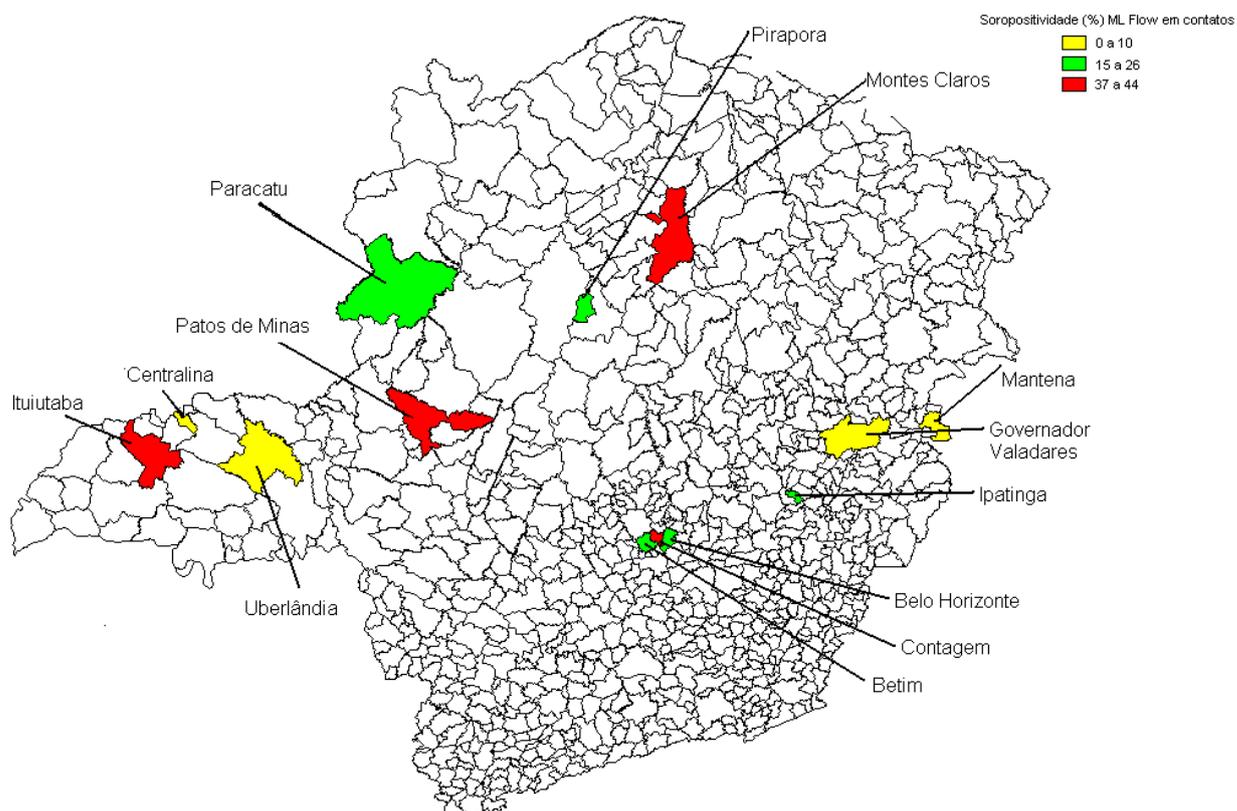
Município	Teste ML Flow			
	negativo		positivo	
	n	(%)	n	(%)
BELO HORIZONTE	228	78,6	62	21,4
BETIM	60	74,1	21	25,9
CENTRALINA	32	100,0	0	0,0
CONTAGEM	171	58,8	120	41,2
GOVERNADOR VALADARES	475	99,0	5	1,0
IPATINGA	371	77,5	108	22,5
ITUIUTABA	41	56,9	31	43,1
MANTENA	67	93,1	5	6,9
MONTES CLAROS	141	62,9	83	37,1
PARACATU	168	77,8	48	22,2
PATOS DE MINAS	69	61,1	44	38,9
PIRAPORA	151	84,8	27	15,2
UBERLÂNDIA	284	91,0	28	9,0
Total	2.258	79,5	582	20,5

n = número
% = percentual

A tabela 5 permite observar que o teste ML Flow foi positivo em 20,5% dos contatos de hanseníase. A distribuição da positividade do ML Flow entre os municípios participantes da pesquisa variou de zero, em Centralina, onde nenhum contato foi ML Flow positivo, até 43,1% de positividade, na cidade de Ituiutaba. A diferença foi estatisticamente significativa entre as cidades, no que se refere à soropositividade para o teste ML Flow ($p \leq 0,001$).

A figura 3 mostra a distribuição da soropositividade do teste ML Flow nos municípios participantes da pesquisa.

FIGURA 3 – Mapa de Minas Gerais com a distribuição da soropositividade do teste ML Flow nos municípios participantes da pesquisa.



Fonte: SES-MG

Os municípios foram agrupados por categorização das taxas de detecção para as próximas análises, devido à grande diferença de frequência existente entre eles.

TABELA 6 - Distribuição dos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, por município categorizado por taxa de detecção.

Taxa de detecção	Município	n	%
Hiperendêmica	PARACATU	216	14,1
	PIRAPORA	178	11,6
	CENTRALINA	32	2,1
	GOVERNADOR VALADARES	480	31,4
	IPATINGA	479	31,3
	ITUIUTABA	72	4,7
	MANTENA	72	4,7
Subtotal		1.529	53,8
Muito alta	MONTES CLAROS	224	66,5
	PATOS DE MINAS	113	33,5
Subtotal		337	11,9
Alta	BETIM	81	20,6
	UBERLÂNDIA	312	79,4
Subtotal		393	13,8
Média	BELO HORIZONTE	290	49,9
	CONTAGEM	291	50,1
Subtotal		581	20,5
	Total	2.840	100,0

n = número

% = percentual

A tabela 6 mostra a distribuição dos contatos por município, agrupados de acordo com o parâmetro da média da taxa de detecção, sendo 53,8% de municípios hiperendêmicos, 11,9% de municípios com detecção muito alta, 13,8% de municípios com detecção alta e 20,5% de municípios com detecção média.

5.2.1 Análise univariada

A análise univariada dos fatores associados à soropositividade do ML Flow entre os contatos, ou seja, relacionados ao sexo, classificação do caso-índice, taxa de detecção categorizada, cicatriz de BCG e idade, será mostrada a seguir nas tabelas

de seis a dez. A associação foi avaliada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson, mais apropriado para comparação de proporções.

TABELA 7 - Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, de acordo com o sexo.

Sexo	Teste ML Flow		OR (IC 95% para OR)	Valor-p*
	negativo	positivo		
	n (%)	n (%)		
Feminino	992 82,1%	216 17,9%	1,00	0,003
Masculino	1.266 77,6%	366 22,4%	1,33 (1,10 – 1,60)	

n = número

% = percentual

OR = *Odds ratio*

*teste Qui-quadrado de Pearson

A tabela 7 mostra maior soropositividade entre os contatos do sexo masculino (22,4%) do que entre os do sexo feminino (17,9%). A chance do contato de o sexo masculino apresentar ML Flow positivo é de 1,33 vezes em relação ao sexo feminino, com o valor de p de 0,003, ou diferença altamente significativa.

TABELA 8 - Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, de acordo com a classificação do caso-índice.

Classificação do caso índice	Teste ML Flow		OR (IC 95% para OR)	Valor-p*
	negativo	positivo		
	n (%)	n (%)		
Paucibacilar	653 89,2%	79 10,8%	1,00	<0,001
Multibacilar	1.579 76,1%	495 23,9%	2,59 (2,01 – 3,34)	

n = número

% = percentual

OR = *Odds ratio*

*teste Qui-quadrado de Pearson

A tabela 8 mostra que 23,9% dos contatos de doentes multibacilares são soropositivos e nos contatos de doentes paucibacilares a soropositividade é de 10,8%. A chance do contato de multibacilar ter ML Flow positivo é 2,59 vezes maior do que a do paucibacilar. Essa diferença é significativa ($p < 0,001$).

TABELA 9 - Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, em relação à taxa de detecção categorizada.

Taxa de detecção	Teste ML Flow		OR (IC 95% para OR)	Valor-p*
	negativo	positivo		
	n (%)	n (%)		
Hiperendêmica	1.305 85,3%	224 14,7%	0,38 (0,30; 0,47)	<0,001
Muito alta	210 62,3%	127 37,7%	1,33 (1,00; 1,76)	
Alta	344 87,5%	49 12,5%	0,31 (0,22; 0,44)	
Média	399 68,7%	182 31,3%	1,00	

n = número

% = percentual

OR = *Odds ratio*

*teste Qui-quadrado de Pearson

A tabela 9 mostra que existe associação entre o resultado do teste ML Flow e os municípios classificados segundo a taxa de detecção (valor- $p < 0,001$). Percebe-se que o maior percentual de resultados ML Flow positivos foi entre os municípios com taxa de detecção considerada muito alta (37,7%), e o menor foi entre os municípios com taxa de detecção alta (12,5%). Os municípios hiperendêmicos também tiveram baixa prevalência de ML Flow positivos (14,7%).

Para cálculo da razão de chances, foi considerada como referência a última categoria, ou seja, municípios onde a taxa de detecção era menor, e todas as outras foram comparadas a ela. Assim, contatos de municípios hiperendêmicos têm menos de 60% de chance (0,38) de ser ML Flow positivo que aqueles dos

municípios com taxa média. Já os contatos dos municípios com taxa muito alta tem 1,33 vezes mais chance de ser ML Flow positivo do que os com taxa média. Ao se considerar os municípios com taxa alta, essa chance é cerca de um terço (0,31) em relação aos de incidência média.

TABELA 10 - Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, em relação ao número de cicatrizes de BCG.

Cicatriz BCG	Teste ML Flow		OR (IC 95% para OR)	Valor-p*
	negativo n (%)	positivo n (%)		
Nenhuma	498 82,0%	109 18,0%	0,84 (0,64; 1,1)	0,246
Uma	1.196 78,8%	321 21,2%	1,03 (0,83; 1,29)	
Duas	549 79,3%	143 20,7%	1,00	

n = número

% = percentual

OR = *Odds ratio*

*teste Qui-quadrado de Pearson

A tabela 10 mostra que o maior percentual de resultados positivos do ML Flow foi entre os contatos com uma cicatriz (21,2%), e o menor foi entre os contatos com nenhuma cicatriz (18%). A referência para o cálculo da razão de chances foi a presença de duas cicatrizes de BCG. Um contato com uma cicatriz de BCG tem 1,03 mais chance de ser ML Flow positivo do que aquele com duas cicatrizes e, no contato com nenhuma cicatriz, essa chance é de 0,84, portanto menor que a referência. No entanto, essa associação não é estatisticamente significativa (valor-p = 0,246).

TABELA 11 - Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa ML Flow, em relação à idade.

Idade	Teste ML Flow		OR (IC 95% para OR)	Valor-p*
	negativo N (%)	positivo N (%)		
Até 15 anos	713 82,2%	154 17,8%	1,00	
Maior de 15 anos	1.543 78,3%	427 21,7%	1,28 (1,04 – 1,57)	0,017

n = número

% = percentual

OR = *Odds ratio*

*teste Qui-quadrado de Pearson

A tabela 11 mostra que 21,7% dos contatos maiores de 15 anos são soropositivos e, nos menores de 15 anos, a soropositividade é de 17,8%. Um contato com mais de 15 anos tem uma chance 1,28 vezes maior de ter o ML Flow positivo do que um com menos de 15 anos, diferença essa estatisticamente significativa (valor-p = 0,017).

5.2.2 Análise multivariada

Para a análise multivariada utilizou-se a metodologia de regressão logística binária, por ser a variável de interesse, o resultado do teste ML Flow, binária. A regressão logística descreve a relação dessa variável com as variáveis preditoras, como sexo, classificação do caso índice, taxa de detecção, cicatriz de BCG e idade. Para a entrada das variáveis preditoras no modelo logístico, utilizou-se valor-p de 0,25 e,

para permanência da variável no modelo final foi adotado nível de 5% de significância.

TABELA 12 - Análise multivariada da soropositividade do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa, no período de outubro 2002 a março 2004 (n=2.840).

	OR	IC 95% para OR	
		Limite inferior	Limite superior
Classificação do caso índice			
Paucibacilar	1,00	--	--
Multibacilar	1,75	1,33	2,31
Sexo			
Feminino	1,00	--	--
Masculino	1,25	1,02	1,52
Taxa de detecção			
Hiperendêmica	0,47	0,37	0,60
Muito Alta	1,39	1,04	1,86
Alta	0,34	0,24	0,48
Média	1,00		
Cicatriz BCG			
Nenhuma	0,72	0,53	0,97
Uma cicatriz	0,96	0,76	1,21
Duas cicatrizes	1,00		
Idade			
Até 15 anos	1,00	--	--
Maior de 15 anos	1,38	1,10	1,72

A tabela 12 mostra que o modelo final de regressão logística binária indicou que os fatores associados ao resultado do teste ML Flow foram: classificação do caso índice, sexo, taxa de detecção e idade.

O modelo mostrou que:

- a) Um contato de caso índice multibacilar tem 1,75 vezes mais chance de ser ML Flow positivo que o de caso paucibacilar. (IC 95% de 1,33 a 2,31);
- b) Um contato do sexo masculino tem 1,25 vezes mais chance de ter ML Flow positivo que o contato do sexo feminino. (IC 95% limítrofe, variando de 1,02 a 1,52);
- c) Contatos de município com taxas de detecção muito alta têm 1,39 vezes mais chance de ter ML Flow positivo que o de um município com taxa média.

Um contato de município hiperendêmico tem metade da chance (0,47) de ser soropositivo que o de um município com taxa média (IC 95% de 0,37 a 0,60). Se o município tem taxa alta, essa chance é de 0,34, podendo variar entre 0,24 e 0,48;

d) Um contato com nenhuma cicatriz de BCG tem 0,72 vezes menos chance de ser ML Flow positivo que o com duas cicatrizes (IC 95% de 0,53 a 0,97). Ao se compararem contatos com uma cicatriz e duas cicatrizes, não há diferença estatisticamente significativa (p -valor=0,717);

e) Contatos com mais de 15 anos têm 1,38 vezes mais chance de serem soropositivos que os com até 15 anos (IC 95% de 1,10 a 1,72).

Esse modelo se mostrou bem ajustado ao conjunto de dados pela estatística de Hosmer & Lemeshow (valor- p =0,974).

Essa tabela se encontra nos apêndices, com maiores detalhes: coeficiente, erro padrão, Wald, gl e valor- p (tabela 13).

6 DISCUSSÃO

A positividade do teste ML Flow nos contatos é um indicador indireto da disseminação da infecção pelo *M.leprae* na população em geral. O resultado encontrado foi de 20,5% (582/2840), mostrando maior positividade do ML Flow nos contatos do sexo masculino, de casos índice multibacilares, de áreas com taxa de detecção muito alta e nos maiores de 15 anos. Não houve correlação com o número de cicatrizes de BCG.

Para cada caso diagnosticado nos serviços participantes da pesquisa foram examinados 2,65 contatos. Essa proporção variou de menos de um até mais de 10 contatos por caso novo, mas de um modo geral a estimativa inicial de quatro contatos por cada caso novo não foi alcançada. Isso demonstra a dificuldade dos serviços em examinar os contatos de hanseníase. Na tentativa de explicar essa dificuldade, pode-se pontuar: a) sobrecarga de atividades nesses serviços, quando ações epidemiológicas de exame de comunicantes não são priorizadas; b) desvalorização dessa atividade pelo profissional de saúde; c) abordagem e sensibilização inadequada do paciente no intuito dele trazer os seus contatos para o exame; d) estigma e medo do diagnóstico da hanseníase nos contatos dos casos novos de hanseníase dificultando a captação dos contatos.

Existem dois estudos que utilizam o ML Flow, um mostrando positividade de 28,6%, em 42 contatos (BÜHRER-SÉKULA, 2003), e outro com a positividade de 15,6%, numa amostra de 1.866 contatos (CALADO, 2005), concordante, portanto com o encontrado de 20,5%. A maioria dos trabalhos existentes utiliza a técnica de ELISA, com a positividade para o anti-PGL-1 variando entre 1,9% (BÜHRER-SÉKULA, 1998a) a 42,5% (MENZEL, 1987), conforme o local onde o trabalho foi feito e suas características epidemiológicas em relação à hanseníase. A concordância entre as técnicas de ELISA e ML Flow é de 91% (BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Em relação ao sexo, a maior soropositividade ocorreu no sexo masculino (22,4%), com diferença estatisticamente significativa (valor-p 0,003). Não existe consenso para esse achado; os trabalhos da literatura mostram ora maior positividade para o sexo feminino (FINE, 1988; ULRICH, 1991; CHANTEAU, 1993; VAN BEERS, 1994;

VAN BEERS, HATTA; KLATSER, 1999b), ora sem diferença entre os dois sexos (MENZEL, 1987; BAGSHAWE, 1990; SOEBONO; KLATSER, 1991; BAUMGART, 1993; SINHA, 2004; CALADO, 2005). Esse resultado encontrado é ímpar em relação aos trabalhos descritos até o momento, indicando que outras observações serão necessárias para uma melhor avaliação da soropositividade em relação ao sexo.

Com relação ao caso-índice, a maior soropositividade ocorreu entre os contatos dos casos multibacilares (23,9%, valor-p <0,001). Esse achado é concordante com a maioria dos estudos existentes (MENZEL, 1987; FINE, 1988; AGIS, 1988; SOEBONO; KLATSER, 1991; CUNANAN, 1996; BAKKER, 2004; CALADO, 2005). Essa diferença é esperada, uma vez que a probabilidade de desenvolvimento de hanseníase varia de cinco a 14 vezes entre os contatos de doentes multibacilares, e de duas vezes para os contatos de paucibacilares (SMITH, 2000; VAN BEERS, 1996). Nesse quesito existem também dados discordantes, com estudos que não mostram diferenças de soropositividade entre contatos de casos multibacilares e paucibacilares (GONZALEZ-ABREU, 1989; HUSSAIN, 1990; ULRICH, 1991; CELLONA, 1993; HATTA, 1996).

O estudo mostrou soropositividade maior nos contatos dos municípios de detecção muito alta, em relação aos de detecção média, hiperendêmicos e de detecção alta. A diferença é estatisticamente significativa com valor de $p < 0,001$. Do ponto de vista teórico, esperava-se maior soropositividade nos municípios hiperendêmicos, onde o número de casos é maior e, portanto, com mais fontes de infecção, maior disseminação de bacilos no meio ambiente e maior número de casos de infecção subclínica. Os resultados encontrados, no entanto, não são conclusivos, assim como os da literatura. Soebono e Klatser (1991), não viram diferenças entre a soropositividade de populações de alta e baixa endemia em relação à prevalência, enquanto Van Beers, Hatta e Klatser (1999b) encontraram diferença na soropositividade nas áreas de alta e baixa detecção, não confirmada por Bühner-Sékula (2000b). Segundo os autores acima, as explicações para esses achados são: a) a não-representatividade da amostra em relação à população geral; b) o não-diagnóstico dos casos existentes, uma vez que os serviços de saúde não fazem busca ativa de casos; c) diferenças de estruturação no programa de controle de um local para outro (VAN BEERS, HATTA E KLATSER, 1999b); d) utilização de

antígenos diferentes que podem dificultar as comparações, bem como o uso do sangue total ao invés do soro (BÜHRER-SÉKULA, 2000b). Pressupõe-se que essas mesmas explicações sejam adequadas para a soropositividade alta encontrada nos municípios de endemia muito alta e média, e menor nos municípios hiperendêmicos e de alta endemia, particularmente: a) a existência de casos não diagnosticados; b) a estruturação do programa de controle de cada município; c) a ausência de busca ativa dos casos novos; d) a não-representatividade da amostra em relação à população geral. Sabe-se que o diagnóstico de casos novos com deformidade, ou grau 2 de incapacidade, é indicador indireto de diagnóstico tardio, e conseqüentemente, de prevalência oculta, ou seja, casos de doença declarada ainda não diagnosticados na população de determinado local. No Estado de Minas Gerais, segundo Leboeuf e Grossi (2000), deixa de ser diagnosticado, a cada ano, número equivalente a cerca de um terço dos casos novos notificados. Esse fato, acrescido da não-existência de ações sistematizadas de busca ativa de casos, poderia alterar a taxa de detecção, tornando-a mais real e representativa do quadro da endemia no nível municipal. Em outras palavras, as taxas de detecção existentes se baseiam nos casos descobertos por demanda espontânea ou passiva e não refletiriam a situação real da endemia. Esse fato poderia alterar a classificação do município na categorização da série histórica da taxa de detecção e, então, um município classificado inicialmente como tendo taxa de detecção média poderia ser na realidade muito alta ou mesmo hiperendêmico. Se isso fosse verdade, implicaria, indiretamente, no fato de que a amostra estudada não representaria a população-alvo, pois os contatos dos casos ainda sem diagnóstico não teriam sido incluídos no estudo. Do mesmo modo, a estruturação do programa de controle de cada município pode diferir. Mesmo havendo uma normalização de âmbito nacional, a adequação das ações nos demais níveis depende da estrutura e organização existente em cada um deles, da existência e disponibilidade de profissionais capacitados, da priorização dada ao problema hanseníase, da centralização ou descentralização do atendimento ao paciente de hanseníase e seus contatos. É notória a melhora da acessibilidade do paciente ao serviço de saúde quando o atendimento é descentralizado, ficando evidente a efetividade e a sistematização das ações de cunho epidemiológico, como diagnóstico precoce, tratamento e vigilância de contatos. Durante o período da pesquisa, a grande

maioria dos municípios estudados tinha atendimento ao portador de hanseníase centralizado, o que torna viáveis essas suposições.

A soropositividade foi maior nos contatos acima de 15 anos. Os dados encontrados são concordantes com os de Calado (2005). Alguns estudos mostram ora não haver diferença de soropositividade nos grupos etários (VAN BEERS, HATTA; KLATSER, 1999b), ora diminuir (VAN BEERS, 1994), ou aumentar com a idade (ULRICH, 1991). Outros estudos mostram que a soropositividade foi maior até 20-30 anos (FINE, 1988, HUSSAIN, 1990), ou acima de 40 anos (AGIS, 1988), ou até 19 anos (BAGSHAW, 1990), ou entre 10 e 19 anos (SOEBONO; KLATSER, 1991), ou variando na mesma população, em períodos diferentes, como no trabalho de Baumgart (1993) que mostrou soropositividade maior entre 5 e 10 anos em 1984, e entre 15 e 20 anos em 1989. Baumgart (1993) relaciona essa diferença com a mudança no padrão epidemiológico local. Isso implicaria no fato de que condições semelhantes, do ponto de vista epidemiológico, nutricional, habitacional, sanitário, entre outros, poderiam explicar a concordância dos dados encontrados com os de Calado (2005), cujo trabalho foi também realizado no Brasil.

Não foi encontrada diferença da soropositividade nos contatos em relação à cicatriz de BCG. Esse achado é concordante com os dados da literatura (FINE, 1988; ULRICH, 1991, SOEBONO; KLATSER, 1991, BAUMGART, 1993, VAN BEERS, 1994, VAN BEERS, HATTA; KLATSER, 1999 b). Esse é um achado esperado, visto que o ML Flow está relacionado com a presença de anticorpos para o *M.leprae* – imunidade humoral, enquanto que o BCG teria maior interferência na imunidade celular.

É importante lembrar que os levantamentos populacionais sugerem que a infecção subclínica é muito mais comum que a doença declarada. Vários fatores de risco influenciam no desenvolvimento da hanseníase - entre eles o contato com doentes multibacilares, sem tratamento, portadores de carga bacteriana elevada e com eliminação de grande volume de bacilos no meio ambiente -, mas outros fatores de risco poderiam estar envolvidos, como predisposição genética, crenças, hábitos alimentares, infecções intercorrentes ou algum outro fator predisponente no domicílio e peridomicílio (FINE, 1997). Além desses fatores, alguns autores têm demonstrado que o risco de o contato soropositivo desenvolver hanseníase no futuro é maior do que no soronegativo (DOUGLAS, 1987; CHANTEAU, 1987;

ULRICH, 1991; CUNANAN, 1996; BRENNAN, 2000; BRASIL, 2003; MOET, 2004 a; DOUGLAS, 2004; BAKKER, 2006).

Portanto, do ponto de vista epidemiológico e de viabilidade de ações de saúde pública, objetivar o tratamento adequado e correto dos casos-índice é parte importante no controle da endemia, embora a vigilância de contatos não deve ser esquecida. Essa ação deve ser estimulada continuamente, para que os contatos domiciliares possam ser orientados e examinados sistematicamente, possibilitando, cada vez mais, diagnóstico precoce e tratamento adequado, e, conseqüentemente, diminuição das fontes de infecção na população geral e controle da endemia, num futuro próximo.

Apesar de esse estudo ter mostrado que existe, em ordem decrescente, maior chance de um contato ser soropositivo se corresponder a contato de doente multibacilar, morar em município de alta endemia, ter mais de 15 anos e ser do sexo masculino, outras observações são necessárias para avaliar o papel da soropositividade no controle de contatos.

7 CONCLUSÕES

1. A soropositividade nos contatos de casos novos de hanseníase nos 13 municípios de Minas Gerais que participaram da pesquisa foi de 20,5%. A maior soropositividade (37,7%) foi encontrada nos contatos dos municípios com taxa de detecção muito alta.
2. A soropositividade foi maior nos contatos do sexo masculino, nos maiores de 15 anos e entre os contatos dos casos índice multibacilares. Não foi encontrada diferença estatística da soropositividade nos contatos em relação à presença da cicatriz de BCG.

8 PROPOSIÇÕES

Os resultados desse estudo permitem propor:

1. Acompanhamento dos contatos soropositivos e soronegativos para ver a incidência da hanseníase nesses grupos;
2. Caracterização e pesquisa dos fatores que mais influenciariam no desenvolvimento da hanseníase entre os contatos;
3. Avaliação da aplicabilidade do ML Flow nas ações de vigilância de contatos.

REFERÊNCIAS

- Agis F, et al. Use of anti-*M.leprae* phenolic glycolipid-1 antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988; 56:527-36.
- Almeida EC, et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and nasal secretion of brazilian household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99: 509-12.
- Amezcu ME, et al. Prospective immunological follow-up in household contacts of mexican leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990; 58:651-9.
- Andrade ARC, Azevedo MC, Ferreira RL. Prevalência oculta de hanseníase na DRS de Belo Horizonte – estimativa no período de 1995 a 1999. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002; 70(4):282-A.
- Andrade ARC, Gontijo B. Hanseníase. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria.* Barueri: Manole; 2007.
- Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36:373-82.
- Bagshawe A, et al. IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-1 and clinical leprosy: Two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990; 58:25-30.
- Bakker MI et al. Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. *Int J Epidemiol.* 2004; 33:1-8.
- Bakker MI, et al. Genetic, household and spatial clustering of leprosy on an island in Indonesia: a population-based study. *BMC Med. Gen.* 2005; 6:40.
- Bakker MI, et al. Risk factors for developing leprosy – a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr Rev* 2006, 77:48-61.
- Barros RPC e Oliveira MLWR. Detecção de anticorpos específicos para o antígeno glicolípide fenólico-1 do *M.leprae* (anti PGL-1 IgM): aplicações e limitações. *An Bras Dermatol* 2000, 75:745-753.

Baumgart KW, et al. Subclinical infection with *Mycobacterium leprae* - a problem for leprosy control strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; 87:412-5.

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

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

Brennan PJ. Skin test development in leprosy: progress with first-generation skin test antigens, and an approach to the second generation. In: Association Française Raoul Follereau. *Workshop Proceedings Leprosy research of the new millennium*; Paris. 2000 June 26-28. p. S50-4.

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

Bührer-Sékula S, et al. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg.* 1998a; 58:133-6.

Bührer-Sékula S, et al. The use of whole blood in a dipstick assay for detection antibodies to *Mycobacterium leprae*: a field evaluation. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998b; 21:197-201.

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

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

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

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

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

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

Chanteau S, et al. Comparison of Synthetic antigens for detecting antibodies to phenolic glycolipid 1 in patients with leprosy and their household contacts. *J Infect Dis.* 1988; 157:770-6.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Foss NT, Callera F, Alberto FL. Anti-PGL1 levels in leprosy patients and their contacts. *Brazilian J Med Biol Res.* 1993; 26:43-51.

Gonzalez-Abreu E, et al. Serodiagnosis of leprosy in patients'contacts by enzyme-linked immunosorbent assay. *Lepr Rev.* 1990; 61:145-50.

Gordis L. *Epidemiology.* 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000.

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

Hatta M, et al. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89:381-5.

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

Hussain R, et al Quantitation of IgM antibodies to the *M. leprae* synthetic disaccharide can predict early bacterial multiplication in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990, 58:491-502

International Leprosy Association (ILA). The diagnosis and classification of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; 70(1):S23-S31.

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

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

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

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

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

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

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

Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from North India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004; 72(2):125-33.

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

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

Lockwood DNJ. Leprosy elimination - a virtual phenomenon or a reality? *BMJ.* 2002; 324:1516-8.

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

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

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

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

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

Moet FJ, et al. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lep Rev*. 2004a; 75:376-88.

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

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

Nery JAC, et al. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*. 1998; 40(6):363-70.

Noordeen SK, et al. Eliminating leprosy as a public health problem - is the optimism justified? *World Health Forum*. 1996; 17:109-144.

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

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

Ramaprasad, et al. Transmission and protection in leprosy: indications of the role of mucosal immunity. *Lepr Rev*. 1997; 68:301-15.

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

Rea TH, Sieling PA. Delayed-type hypersensitivity reactions followed by erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998; 66(3):316-27.

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

Sengupta U. Experience and lessons from the use of lepromin and *Mycobacterium leprae*-specific serology. In: Association Française Raoul Follereau. Workshop Proceedings Leprosy research of the new millennium; Paris. 2000 June 26-28. p. S62-5.

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

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

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

Soares DJ, Failbus S, Chalise Y, Kathet B. The role of IgM antiphennolic glycolipid-1 antibodies in assessing household contacts of leprosy patients in a low endemic area. *Lepr Rev.* 1994; 65:300-4.

Soebono H, Klatser P. A seroepidemiological study of leprosy in high and low-endemic Indonesian villages. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1991; 59:416-25.

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

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

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

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

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

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

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

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

White SJ, Mary Stone, M and Howland, C. Genetic factors in leprosy: a study of children in Uganda. J Hyg. 1978; 80:205-16.

WHO - World Health Organization. In: Report of the Eighth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control. Aberdeen, Scotland 2006 a, Apr 21. [acesso em 2007 Feb]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/resources/pubs/en/index.html>.

WHO - World Health Organization. Global forum on the elimination of leprosy as a public health problem. Geneva; 2006 b, May . [acesso em 2007 Feb]. Disponível em: <http://www.who.int/lep/resources/pubs/en/index.html>.

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

APÊNDICES

1. TABELA 13 - Análise multivariada da soropositividade do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase participantes da pesquisa, no período de outubro 2002 a março 2004 (n=2840).

	Coeficiente	Erro-padrão	Wald	gl	valor-p	OR	IC 95% para OR	
							Limite inferior	Limite superior
Classificação do caso índice								
Paucibacilar						1,00	--	--
Multibacilar	0,56	0,14	16,10	1	≤0,001	1,75	1,33	2,31
Sexo								
Feminino						1,00	--	--
Masculino	0,22	0,10	4,72	1	0,030	1,25	1,02	1,52
Taxa de detecção								
Hiperendêmica	-1,09	0,14	58,74	1	≤0,001	0,47	0,37	0,60
Muito Alta	0,33	0,18	3,57	1	0,027	1,39	1,04	1,86
Alta	-0,76	0,12	37,24	1	≤0,001	0,34	0,24	0,48
Média			92,96	3	≤0,001	1,00		
Cicatriz BCG								
Nenhuma	-0,29	0,13	4,59	1	0,033	0,72	0,53	0,97
Uma cicatriz	-0,33	0,15	4,55	1	0,717	0,96	0,76	1,21
Dois cicatrizes					0,064	1,00		
Idade								
Até 15 anos						1,00	--	--
Mais que 15 anos	0,32	0,11	7,75	1	0,005	1,38	1,10	1,72
Constante	-2,71	0,20	188,34	1	≤0,001			
Valor-p Teste Hosmer & Lemeshow					0,974			

ANEXOS

Anexo A

1. PROTOCOLO PARA A UTILIZAÇÃO DO TESTE ML FLOW

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

1.1 Coleta de sangue

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

1.2 Execução do teste

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

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

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

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

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

1.3 Interpretação dos resultados do teste

A linha de controle deverá corar em todos os casos. O aparecimento da linha de controle corada garante a integridade do reagente de detecção; porém não nos dá

um controle sobre a qualidade da amostra. Se a faixa de controle não se corar, o teste é inválido. A pigmentação da faixa de antígeno revela a presença na amostra de anticorpos IgM específicos para o *Mycobacterium leprae*.

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

Anexo B

CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES

Os casos novos diagnosticados foram classificados de acordo com os critérios de classificação operacional propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde, que leva em conta o número de lesões de pele e de nervos acometidos ao exame dermatoneurológico, além da baciloscopia, de acordo com a portaria 1073 de 26 de setembro de 2000.

Para esta pesquisa a classificação final dos pacientes baseou-se nos achados clínicos, baciloscópicos, acrescidos dos resultados do teste sorológico ML Flow, propostas nas seguintes intervenções:

- a) paciente clinicamente PB, baciloscopia negativa e ML Flow negativo, seria classificado como PB;
- b) paciente clinicamente MB, baciloscopia negativa e ML Flow negativo, seria classificado como PB;
- c) paciente clinicamente MB, baciloscopia negativa e ML Flow positivo, seria classificado como MB
- d) paciente clinicamente MB, baciloscopia positiva e ML Flow positivo, seria classificado como MB.

Para fins desse estudo foi considerada a classificação final aquela que o paciente efetivamente recebeu para fins de tratamento, correspondendo ao esquema PB ou MB.

Anexo D

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Informações para pacientes e contatos de pacientes

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

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

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

Declaração do responsável

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

Local/Data

Assinatura do profissional de saúde responsável

Termo de Consentimento

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

Local/Data

Assinatura do paciente/contato (menores: pais ou responsáveis).

Anexo E

UFMG

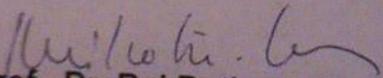
Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0312/04

Interessado: Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina/UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum*, no dia 10 de novembro de 2006, o projeto "Estudo transversal do teste sorológico *MI Flow* em contatos de hanseníase de 13 municípios de Minas Gerais" como adendo ao projeto de pesquisa intitulado "Estudo das possíveis mudanças na classificação da hanseníase com a utilização do teste *ML Flow* e suas implicações no tratamento e controle da endemia em Minas Gerais".


Prof. Dr. Rui Rothe-Neves
Vice-Presidente do COEP/UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 - 31270-901 - BH - MG.
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prps.ufmg.br

Anexo F



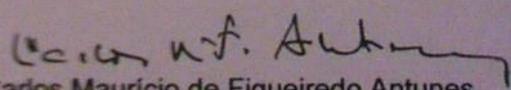
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640

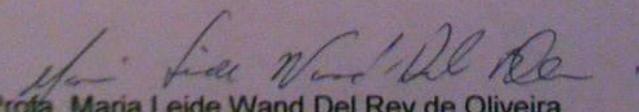


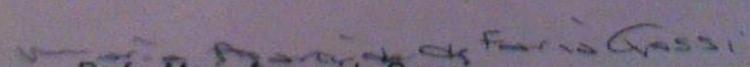
UFMG

DECLARAÇÃO

A comissão examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes, Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira e Maria Aparecida de Faria Grossi, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **"SOROPREVALÊNCIA DO TESTE ML FLOW EM CONTATOS DE HANSENÍASE DE MINAS GERAIS"** apresentada pela mestrandia **ANA REGINA COELHO DE ANDRADE** para obtenção do título de mestre em Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 21 de março de 2007.


Prof. Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes
(orientador)


Prof. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira


Prof. Maria Aparecida Grossi



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ANA REGINA COELHO DE ANDRADE**, nº de registro 2005202120. Às quatorze horas do dia vinte e um do mês de março de dois mil e sete, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **"SOROPREVALÊNCIA DO TESTE ML FLOW EM CONTATOS DE HANSENÍASE DE MINAS GERAIS"**, requisito final para a obtenção do grau de mestre em Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes/orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira	Instituição: UFRJ	Indicação: <u>aprovado</u>
Profa. Maria Aparecida de Faria Grossi	Instituição: Séc. Est. Saúde/MG	Indicação: <u>aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 21 de março de 2007.

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

Profa. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira

Profa. Maria Aparecida de Faria Grossi Maria Aparecida de Faria Grossi

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (coordenador) Manoel Otávio da Costa Rocha

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura Manoel Otávio da Costa Rocha e carimbo do Coordenador.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação