

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO DOS TESTES SOROLÓGICOS ML FLOW E  
ELISA (PGL-I) EM ÁREAS ENDÊMICA E NÃO ENDÊMICA DE HANSENÍASE**

**ROZANA CASTORINA DA SILVA**

**Belo Horizonte**

**2008**

**ROZANA CASTORINA DA SILVA**

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO DOS TESTES SOROLÓGICOS ML FLOW E  
ELISA (PGL-I) EM ÁREAS ENDÊMICA E NÃO ENDÊMICA DE HANSENÍASE**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do 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 Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes

**Belo Horizonte**

**2008**

Si381e Silva, Rozana Castorina da

Estudo do Comportamento dos Testes Sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em Áreas Endêmica e não Endêmica de Hanseníase. Rozana Castorina da Silva. Belo Horizonte, 2008. xvii 159 f.

Tese (Doutorado) Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador: Prof. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes

1. Hanseníase. I. Antunes, Carlos Maurício de Figueiredo. II. Universidade Federal de Minas Gerais. III. Título.  
NLM: WC 335

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Ronaldo Tadeu Pena

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Jaime Arturo Ramirez

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Carlos Faria Santos Amaral

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Dr. José Carlos Bruno da Silveira

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

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador)

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior (Sub-coordenador)

Prof. Antônio Luiz de Pinho Ribeiro

Prof. Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes

Prof. José Roberto Lambertucci

Fátima Lúcia Guedes Silva (Representante Discente)

Ao meu pai, Osmar Castorino, pelo exemplo e dedicação.

À minha mãe, Maria Aparecida Monteiro da Silva (*in memoriam*) pelo seu carinho e por aquilo que viveu e ensinou. Estará sempre viva em cada um de nós.

Aos meus irmãos, Maria Inês, Rogério, Euclides, Ronaldo e Suzana, pelo amor incondicional e aos meus sobrinhos, em especial, Matheus, Carolina e Sophia pela luta pela vida.

À minha madrinha Irmã Aleira Queiroga Couto, pelo exemplo de vida, pelo amor e dedicação ao próximo, e por todo carinho a mim dedicado.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Carlos Maurício de Figueiredo Antunes, pela disponibilidade, competência, e pelas orientações deste trabalho.

Ao professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, pela oportunidade, competência e dedicação ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

À Professora Sandra Lyon, pela seriedade, competência, democratização no ensino da Dermatologia e, acima de tudo, pelo respeito, carinho, humanidade com colegas e pacientes.

À Professora Maria Aparecida de Faria Grossi, pela competência, e pelo apoio nos momentos difíceis.

À Pesquisadora Dra. Samira Bühner-Sékula, pela atenção e apoio durante a elaboração deste estudo.

À Dra. Ana Cláudia Lyon Moura, pela competência, atenção e disponibilidade na revisão deste trabalho.

À Dra. Silvia Helena Lyon de Moura, pela ajuda profissional e disponibilidade.

Aos professores, pacientes e colaboradores da Universidade do Chile, em especial ao Dr. Rafael Araos, pelo apoio e dedicação a este estudo.

Aos colegas médicos preceptores da Residência Médica em Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes, médicos residentes e estagiários em Dermatologia pela colaboração na seleção de pacientes.

À Luciana Paione de Carvalho pelo compromisso na condução e bom andamento do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes.

À equipe de enfermagem do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes, em especial, Mercedes Antunes Rodrigues, Isabel Cristina Saad, Clésia Justina de Paula e Leidiane Tourinho Maia, pela colaboração na execução deste estudo.

À Soraya Diniz Gonçalves, Evany Dulcinéia dos Santos, Aliene Cristina Gomes e Juliana Abreu, pela luta na prevenção de incapacidades em hanseníase.

À Cláudia Márcia de Paula, Juliana Fonseca Valadão e Luiz Fernando Diniz França, pela ajuda profissional.

À Rachel Adriana Penido, meus agradecimentos pelo empenho na elaboração do banco de dados da pesquisa.

À Maria do Rosário Penido e Ariadna Ferreira Gandra, pelo apoio administrativo.

Ao Eduardo Henrique de Oliveira, pelo apoio técnico na análise estatística dos dados.

Ao Vinícius de Souza Góes pelo apoio técnico na BTI-Bio Tecnologia Industrial Ltda.

À administração do Hospital Eduardo de Menezes: Sérgio Pessoa Coelho, Paulo Sérgio Dias Araújo, Cynthia Maria dos Anjos Fonseca e Maria Luiza Silveira, pelo empenho na melhoria da atenção à saúde pública.

A Raquel Gontijo Fernandez, do Núcleo de Ensino e Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes, pelo apoio dado ao Serviço de Dermatologia do Centro de Referência Macro Regional em Hanseníase e Estadual em Dermatologia Sanitária.

À Senhora Egli da Conceição Vieira e à Élen Cristina de Jesus, funcionárias da Pós-graduação, pela atenção e apoio.

À Maria de Lourdes Azevedo e Jaqueline Guimarães, pela colaboração neste trabalho.

A todos os meus amigos, em especial à Maria de Fátima Grossi Marsaud, Verônica Félix Cordeiro, Marina Dias Costa e Rosane Dias Costa, pelo apoio e colaboração.



*"A hanseníase apresenta uma particularidade importante para os clínicos e imunologistas, pois a diversidade da resposta do hospedeiro impõe um desafio diagnóstico e um modelo exemplar para o entendimento da imunidade celular no ser humano."*

*Rea & Modlin, 2005*

## RESUMO

Trata-se de estudo descritivo e analítico, utilizando dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos da hanseníase, correlacionando soropositividade dos testes sorológicos ELISA (PGL-I) e ML Flow em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase. Foi realizado de março a dezembro de 2006 no Ambulatório de Dermatologia do Centro de Referência em Dermatologia Sanitária do Hospital Eduardo de Menezes da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais e no *Servicio de Medicina Interna do Hospital Del Salvador, em Santiago de Chile, Universidad de Chile, Sede Oriente*. Foram estudados, além de casos novos de hanseníase, pacientes com doenças infecciosas como hepatite, imunodeficiência adquirida, doenças tropicais, doenças inflamatórias e auto-imunes, indivíduos saudáveis (sem sintomas clínicos de doenças) de áreas endêmica e não endêmica; os quais se submeteram aos testes sorológicos ELISA (PGL-I) e ML Flow. O teste sorológico ML Flow foi registrado de modo qualitativo (positivo ou negativo) e semi-quantitativo (zero, 1+, 2+, 3+ e 4+). Para o teste sorológico ELISA (PGL-I) foi utilizado o mesmo antígeno do teste ML Flow (NP-P-BSA) e os pontos de corte foram estabelecidos pelo método da curva ROC ( $\geq 0,157$ ) e pela média mais três desvios-padrão ( $\geq 0,251$ ). Os resultados desta investigação mostraram que, em área não endêmica de hanseníase, o ML Flow não apresentou resultado positivo nos participantes testados; o ELISA (PGL-I) foi positivo em 4 e 3 voluntários, quando se utilizou a curva ROC ou a média mais três desvios-padrão, respectivamente. Em área endêmica, o ML Flow apresentou resultados positivos em 70% dos pacientes com hanseníase; foi também observada baixa proporção de resultados positivos em todos os grupos estudados, inclusive o dos participantes saudáveis (controles). Entre os pacientes com diagnóstico de hanseníase 53,3 e 46,7% foram positivos ao ELISA (PGL-I) quando foram utilizados os pontos de corte 0,157 e 0,251, respectivamente. Resultados positivos foram observados nos participantes do grupo controle (6,9 e 4,2%) e tuberculose (10,7%) utilizando-se estes pontos de corte. As duas leituras independentes do teste ML Flow identificaram apenas um caso discordante entre os 351 participantes testados, o que indica alta confiabilidade da interpretação do ML Flow. A comparação do ML Flow com o ELISA (PGL-I) mostrou índices kappa de 0,628 (substancial) e 0,585 (moderado) considerando-se os pontos de corte 0,157 e 0,251. Entre os pacientes de hanseníase, os índices kappa foram 0,685 e 0,545, respectivamente. A análise da relação entre os valores semi-quantitativos do ML Flow e os títulos do ELISA PGL-I mostrou correlação positiva; isto evidenciou que (1) existe concordância (de moderada a substancial) entre os testes utilizados na detecção de anticorpos anti-PGL-I em portadores de hanseníase; (2) os dois testes comportaram-se de modo semelhante na detecção quantitativa de anticorpos anti-PGL-I.

Palavras-chave: hanseníase, teste sorológico ELISA (PGL-I), teste sorológico ML Flow.

## ABSTRACT

This work is a descriptive and exploratory study which correlates clinical, epidemiologic and laboratorial data to anti-PGL-I ELISA and ML Flow serologic tests results, in leprosy-endemic and non-endemic areas. It was carried out from March 2006 to December 2006 at a reference service in Sanitary Dermatology in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, and at Internal Medicine Service of Del Salvador Hospital in Santiago, Chile. Enrolled population included 60 newly detected leprosy patients and others (188), such as patients with hepatitis, acquired immunodeficiency (AIDS), tropical infectious diseases and inflammatory and auto-immune diseases. For comparison, 102 healthy subjects in leprosy-endemic and non-endemic areas were also recruited. ML Flow serologic test was registered both qualitatively (positive or negative) and semi-quantitatively (0, 1+, 2+, 3+, 4+). Anti-PGL-I ELISA serologic test was performed with the same antigen used in ML Flow test (NP-P-BSA); *Cut-off* values were determined by two methods: ROC curve ( $\geq 0.157$ ) and mean + 3 standard deviations ( $\geq 0.251$ ). None of healthy controls in non-endemic area had positive ML Flow test result. ELISA test was positive in 4 controls when *Cut-off* of 0.157 was used and in 3 ones with *Cut-off* of 0.251. In leprosy-endemic area, seropositivity in each group was as follows: 70% in leprosy, 7.2% in hepatitis, 3.4% in AIDS, 11.1% in tuberculosis, 20% in tropical infectious diseases, 33.4% in inflammatory and auto-immune diseases and 6.9% in controls. Among leprosy patients, 53.3% and 46.7% had positive ELISA test result with *Cut-off* of 0.157 and 0.251, respectively. Positive results were observed in control (6.9% and 4.2%) and tuberculosis groups (10.7%) with these *Cut-off* values. Two independent ML Flow readings had only one discordant case among 351 subjects tested, what suggest a high confiability of test interpretation. Comparison between ML Flow and ELISA tests showed kappa indexes of 0.628 (substantial concordance) and 0.585 (moderate concordance) with *Cut-off* of 0.157 and 0.251, respectively. Among leprosy patients, kappa indexes were 0.685 and 0.545, respectively. Analysis of association between semi-quantitative ML Flow and ELISA results revealed a positive correlation. Thus, (1) there is a concordance (moderate to substantial) between available tests on detection of antibodies anti-PGL-1 in leprosy patients; (2) both test had a similar behavior in quantitative detection of anti-PGL-I antibodies.

**Key-words:** leprosy; serology; PGL-I; ELISA; ML Flow.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Perfil dos casos novos de hanseníase, por país, Américas, 2006.....	28
FIGURA 2 – Ilustração da taxa de detecção da Hanseníase por país nas Américas 2006.....	29
FIGURA 3 – Estrutura esquemática do <i>M. leprae</i> .....	34
FIGURA 4 – Teste ML Flow adaptado .....	66
FIGURA 5 – Resultado do teste ML Flow adaptado.....	67
FIGURA 6 – Ilustração de um box-plot .....	69
FIGURA 7 – Índice de kappa .....	77
FIGURA 8 – Distribuição da variável idade nos grupos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, Brasil, Chile, 2006.....	79
FIGURA 9 – Distribuição dos indivíduos segundo a variável sexo em número absoluto e percentual nos grupos estudados, Brasil, Chile, 2006 .....	81
FIGURA 10 – Distribuição do resultado do teste ELISA (PGL-I) segundo os grupos estudados, Brasil, Chile, 2006.....	86
FIGURA 11 – Distribuição do resultado do teste ELISA (PGL-I) segundo os grupos estudados no Brasil e Chile (2006), excluindo do grupo de hanseníase os pacientes com resultado ML FLOW = 0 .....	87
FIGURA 12 – Comparação da distribuição da variável ELISA (PGL-I) dos grupos de tuberculose do Brasil e Chile em 2006 .....	88
FIGURA 13 – Dosagem sérica de anticorpos anti-PGL-1 por teste ELISA nos portadores de hanseníase com diferentes resultados do teste ML Flow.....	95
FIGURA 14 – Curva ROC para o resultado do teste ELISA anti-PGL-I nos pacientes do grupo hanseníase versus os grupos controles sadios, Brasil, 2006 .....	96

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Descrição dos grupos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006.....	60
TABELA 2: Descrição das variáveis estudadas nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006 .....	61
TABELA 3: Estatísticas descritivas para a variável idade dos indivíduos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006 .....	78
TABELA 4: Distribuição por frequência dos indivíduos estudados segundo a variável sexo e os grupos nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006.....	80
TABELA 5: Características clínico-epidemiológicas dos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006.....	83
TABELA 6: Distribuição por frequência do resultado semi-quantitativo do teste ML Flow nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006.....	84
TABELA 7: Estatísticas descritivas para o resultado do teste ELISA anti-PGL-I nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006 .....	85
TABELA 8: Análise univariada dos fatores associados à positividade do teste ML FLOW nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	90
TABELA 9: Análise múltipla dos fatores associados ao resultado do teste ML FLOW nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	91
TABELA 10: Análise univariada dos fatores associados ao resultado do teste ELISA anti-PGL-I nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital de Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	92
TABELA 11: Análise múltipla dos fatores associados ao resultado do teste ELISA anti-PGL-I nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital de Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	93
TABELA 12: Quantificação da associação entre os resultados dos testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006.....	94
TABELA 13: Concordância entre as duas leituras do teste ML Flow na população estuda em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006.....	98
TABELA 14: Concordância entre os resultados dos testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,157$ ) nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006.....	99

TABELA 15: concordância entre os resultados dos testes sorológicos ML Flow e ELISA anti-PGL-I ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,157$ ) em todos os grupos estudados, 2006 .....	100
TABELA 16: Concordância entre os resultados dos testes sorológicos ML Flow e ELISA anti-PGL-I ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,251$ ) em todos os grupos estudados, 2006.....	100
TABELA 17: Concordância entre os resultados dos testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,251$ ) nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006.....	101
TABELA 18: Concordância entre o resultado do teste ML Flow e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	102
TABELA 19: Concordância entre o resultado do teste ELISA anti-PGL-I ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,157$ ) e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	102
TABELA 20: Concordância entre o resultado do teste ELISA anti-PGL-I ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,251$ ) e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006 .....	103

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Grau de incapacidades.....	56
---------------------------------------	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
D	Dimorfo (Borderline)
D-BSA	Dissacarídeo – Bovine Serum Albumin
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DD	Dimorfo-dimorfo - Borderline-borderline
DP - dp	Desvio-padrão
DT	Dimorfo-tuberculóide
DV	Dimorfo-virchoviana
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FLA-Abs	<i>Anticorpos Fluorescentes de Absorção</i>
GLM	Modelos Lineares Generalizados
HE	Hematoxilina Eosina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígenos Leucócitos Humanos
IB	Índice Baciloscópio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
KIT	<i>Koninklijk Instituut voor de Tropen/Instituto Real Tropical</i>
LAM	Lipoarabinomannan Lipomanano
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LM	Lipomanana
MB	Multibacilares
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
ML Flow	Teste do Fluxo Lateral para o <i>M. leprae</i>
M-O-BSA	Monossacarídeo-octyl-BSA
MPLA	Teste de aglutinação de partículas
MS	Ministério da Saúde
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ND-O-BSA	Natural disaccharide linked to bovine serum albumin via an octyl linker Dissacarídeo natural ligado à albumina de soro bovino por um radical octil
NLR	<i>Netherlands Leprosy Relief</i>



NT-P-BSA	Natural trisaccharide-phenyl-BSA Natural trisaccharide linked to bovine serum albumin via a phenyl linker Trissacarídeo natural ligado à albumina do soro bovino por um radical fenil
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OR	Odds ratio Razão das chances
PB	Paucibacilares
PDIMS	Tiocerol Dimicocerosato
PGL	Glicolípídios fenólicos
PGL-I	Glicolípide fenólico-1
PIMS	Phosphatidylinositol-mannos Fosfatidilinositol –manosídeos
PL	Phospholipids Fosfolipídeos
PQT	Poliquimioterapia
PSF	Programa de Saúde da Família
SINAN	Sistema Nacional de Agravos Notificáveis
TH <sub>1</sub>	T Helper 1 Imunidade Celular
TH <sub>2</sub>	T Helper 2 Imunidade Humoral
TMM	Trehalose monomycolate Trealose monomicolato
TT	Tuberculóide polar
TTs	Tuberculóide subpolar
WHO/OMS	World Health Organization Organização Mundial de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
2.1 INTRODUÇÃO.....	23
2.2 HISTÓRICO .....	23
2.3 EPIDEMIOLOGIA .....	25
2.3.1 Situação epidemiológica da hanseníase no Chile.....	27
2.3.2 Reservatório e Fontes de Infecção .....	30
2.3.3 Transmissão .....	30
2.3.4 Fatores Genéticos .....	31
2.4 ETIOLOGIA .....	32
2.4.1 Estrutura Molecular do <i>M. leprae</i> .....	33
2.5 MARCADORES BIOLÓGICOS NA HANSENÍASE.....	34
2.5.1 Teste de Mitsuda.....	35
2.5.2 Exame Citológico.....	35
2.5.3 Baciloscopia.....	36
2.5.4 Exame histopatológico.....	37
2.5.5 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).....	38
2.5.6 Sorologia.....	38
2.5.6.1 <i>Introdução</i> .....	38
2.5.6.2 <i>Antígeno Glicolípido Fenólico 1</i> .....	40
2.5.6.3 <i>Testes sorológicos para detecção do Anti-PGL-I</i> .....	41
2.5.6.2.1 <u>Técnica de Imunoabsorção Ligada à Enzima (ELISA)</u> .....	42
2.5.6.2.2 <u>Teste de Aglutinação de Partículas (MPLA)</u> .....	43
2.5.6.2.3 <u>Teste <i>Dipstick</i> ou Teste de Fita Simples</u> .....	43
2.5.6.2.4 <u>Teste <i>ML Flow: Teste do Fluxo Lateral</i></u> .....	44
2.6 CONTRIBUIÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS NO CONTROLE DA HANSENÍASE.....	46
2.7 CONTROVÉRSIAS SOBRE OS ACHADOS EM SOROLOGIA NA HANSENÍASE.....	49
2.8 CLASSIFICAÇÃO.....	51
2.8.1 Classificação de Madrid.....	51
2.8.2 Classificação de Ridley e Jopling.....	53
2.8.3 Classificação da OMS.....	53
2.9 TRATAMENTO .....	54
2.10 ACOMETIMENTO DOS NERVOS PERIFÉRICOS.....	55
2.11 INCAPACIDADE NA HANSENÍASE.....	56
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	57
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	57

<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>59</b>
4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA .....	59
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA.....	62
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA NÃO ENDÊMICA.....	62
4.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO .NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA.....	62
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA NÃO ENDÊMICA.....	63
4.6 DESENHO DO ESTUDO .....	63
4.7 PROCEDIMENTOS .....	64
4.7.1 Teste de ELISA para detecção de anticorpos anti PGL-I no soro.....	64
4.7.2. Teste sorológico ML Flow.....	65
4.7.2.1 <i>Interpretação do teste sorológico ML Flow</i> .....	67
4.8 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS .....	68
4.9 ANÁLISE GRÁFICA.....	68
4.10 ANÁLISE UNIVARIADA.....	69
4.10.1 Teste Qui-quadrado.....	70
4.10.2 Teste para variável ordinal .....	70
4.11 CURVA ROC ( <i>RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC</i> ).....	71
4.12 MÉDIA DO GRUPO CONTROLE ACRESCIDO DE TRÊS VEZES O VALOR DO DESVIO-PADRÃO.....	72
4.13 MODELOS LINEARES GENERALIZADOS(GLM).....	72
4.13.1 Especificação do Modelo.....	73
4.14 REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA.....	73
4.14.1 Teste de Wald .....	74
4.14.2 Teste de Hosmer & Lemeshow.....	74
4.15 REGRESSÃO LOGISTICA ORDINAL: MODELO DE CHANCES PROPORCIONAIS.....	75
4.15.1 Teste de Deviance .....	75
4.16 ESTUDO DE CONCORDÂNCIA.....	76
4.16.1 Concordância entre as leituras do teste ML Flow.....	76
4.16.2 Critérios de concordância.....	76
4.17 Pesquisa bibliográfica.....	77
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA E EXPLORATÓRIA DOS DADOS.....	78
5.1.1 Idade.....	78
5.1.2 Sexo.....	80
5.1.3 Características clínico-epidemiológicas do grupo Hanseníase.....	82
5.1.4 Resultado do teste ML Flow.....	84
5.1.5 Resultado do teste ELISA anti-PGL-I.....	85
5.2. ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO DO TESTE ML FLOW.....	89
5.2.1 Análise Univariada: resultado do teste ML Flow <i>versus</i> covariáveis .....	89
5.2.2 Análise Múltipla: resultado do teste ML Flow <i>versus</i> covariáveis .....	90

5.3 ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO DO TESTE ELISA ANTI-PGL-I.....	91
5.3.1 Análise Univariada: resultado do teste ELISA anti-PGL-I <i>versus</i> covariáveis.....	92
5.3.2 Análise Múltipla: resultado do teste ELISA anti-PGL-I <i>versus</i> covariáveis.....	93
5.4 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O RESULTADO DOS TESTES ML FLOW E ELISA ANTI-PGL-I.....	94
5.5 DEFINIÇÃO DO VALOR DO PONTO DE CORTE ( <i>Cut-off</i> ) PARA O TESTE SOROLÓGICO ELISA (PGL-I).....	96
5.5.1 Método da curva ROC.....	96
5.5.2 Método da média do grupo controle acrescido de três vezes o valor do desvio-padrão.....	97
5.6 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA.....	98
5.6.1 Concordância entre as leituras do teste ML flow.....	98
5.6.2 Concordância entre os testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I .....	98
5.6.3 Concordância entre os resultados dos testes sorológicos e as covariáveis do grupo hanseníase.....	101
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>104</b>
6.1 INTRODUÇÃO .....	104
6.2 FATORES ASSOCIADOS À SOROPOSITIVIDADE DO TESTE SOROLÓGICO ML FLOW.....	105
6.3 FATORES ASSOCIADOS À SOROPOSITIVIDADE DO TESTE SOROLÓGICO ELISA (PGL-I).....	106
6.4 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE PACIENTES COM HANSENÍASE.....	108
6.5 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA.....	110
6.5.1 Concordância entre o ML Flow e o ELISA (PGL-1).....	110
6.5.2 Concordância entre sorologia, número de lesões e baciloscopia.....	110
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>112</b>
<b>8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>114</b>
<b>9. PROPOSIÇÕES.....</b>	<b>115</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>116</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>128</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, granulomatosa, infecto-contagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo intracelular, que tem tropismo pela pele e nervos periféricos (AGRICOLA *et al.*, 1960; BALINA, 1963).

Por ser doença espectral, após a invasão do organismo humano, a infecção pelo *M. leprae* manifesta-se em diferentes formas clínicas. Existem diversas classificações descritas para a hanseníase, sendo a de Ridley e Jopling e a de Madrid, as mais completas (CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953, JOPLING; MCDUGALL, 1961; BECHELLI; CURBAN, 1975; OPROMOLLA, 2000). A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS), visando o controle da hanseníase através do tratamento poliquimioterápico, preconizam considerar somente a contagem do número de lesões cutâneas para a classificação da doença (OPROMOLLA, 2000; WHO, 2007; BRASIL, 2002).

Assim, pacientes com até cinco lesões cutâneas são considerados paucibacilares (PB) e aqueles com mais de cinco lesões cutâneas são classificados como multibacilares (MB), para fins de tratamento (BRASIL, 2002). O controle da hanseníase passou a ser de responsabilidade da rede básica de saúde e dos Programas de Saúde da Família (PSF), enquanto aos Centros de Referência são encaminhados apenas os casos mais complexos, para esclarecimento diagnóstico, intercorrências e utilização de esquemas alternativos de tratamento (GROSSI, 2005).

As micobactérias têm antígenos que são agrupados em polipeptídeos, lipossacarídeos, glicolipopeptídeos e glicolipídios fenólicos (PGL) I, II e III. Esses antígenos conferem especificidade às micobactérias. Os glicolipídios fenólicos são antígenos mais específicos do *M. leprae* e interferem na resposta imunológica do hospedeiro (HUNTER; BRENNAN, 1981).

Após a infecção, a partir de uma forma inicial indeterminada, a doença pode evoluir para dois pólos distintos determinados pelo tipo e intensidade da resposta imunológica: o pólo virchoviano e o pólo tuberculóide (OPROMOLLA, 2000).

O pólo tuberculóide, mais benigno, é característico de indivíduos com imunidade celular adequada do tipo (Th1), que apresentam lesões cutâneas em pequeno número e com limites bem definidos. Os títulos de anticorpos anti-PGL-I (glicolípido fenólico -1) são baixos ou ausentes (OPROMOLLA, 2000).

No pólo virchoviano, existe uma deficiência da imunidade celular contra o *M. leprae*, resultando em grande quantidade de bacilos vivos no interior dos macrófagos e células de Schwann, com possível comprometimento sistêmico, além de muitas lesões cutâneas. Há estímulo à resposta humoral (Th2) e, ao mesmo tempo, inibição da resposta imunológica mediada por células (Th1). Assim, ao contrário dos pacientes tuberculóides, aqueles no pólo virchoviano, geralmente, têm títulos elevados de anticorpos anti-PGL-I (OPROMOLLA, 2000).

O antígeno glicolípido fenólico-1 (PGL-I) é específico do *M. leprae* e leva à formação de anticorpos das classes IgG e IgM. Os títulos de IgM correlacionam-se com as formas clínicas e com a atividade da doença. Na hanseníase da forma virchoviana, têm sido descritos níveis aumentados dos anticorpos anti-PGL-I, os quais tendem a decrescer com o tratamento (BRENNAN; BARROW, 1980).

No entanto, mais recentemente, foi descrita a presença de PGL-I em outras bactérias, além de *M. leprae*, incluindo *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, e em espécies de gêneros *Corynebacterium* e *Nocardia* (VISSA, BRENNAN, 2001).

O exame complementar mais utilizado na maioria dos estudos clínicos para detecção do PGL-I é o Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), no qual os anticorpos ligados aos antígenos e fixados numa placa de poliestireno são revelados pela adição de um ligante, que é uma molécula que pode detectar os anticorpos e que é ligada de forma covalente a uma enzima. O ligante unido é identificado pelo acréscimo de um cromógeno. O substrato inocular é convertido pela enzima acoplada ao ligante em um produto terminal colorido. Dessa forma, a quantidade de anticorpos é medida avaliando-se o produto final colorido pela

análise de densidade ótica da placa (MILLER, 1984; MILLER; GORDER; HARNISCH, 1987; KLATSER, 1994).

Foi desenvolvido o teste sorológico ML Flow (Teste do Fluxo Lateral para o *M. leprae*), um teste imunocromatográfico que detecta anticorpos IgM anti-PGL-I e, por refletir a carga bacilar, auxilia na classificação dos pacientes com diagnóstico de hanseníase em PB ou MB, para fins de tratamento. É um teste simples, de baixo custo e de fácil execução (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

Existem evidências da relação entre níveis de anticorpos e o índice baciloscópico (IB), o que indica que a sorologia, cuja execução é mais fácil do que a baciloscopia, possa ser utilizada como técnica alternativa para classificação dos pacientes (LYON, 2005).

Estudos realizados no Brasil, Nepal e Nigéria descrevem o comportamento do Teste Sorológico ML Flow, que detecta níveis de anticorpos IgM anti-PGL-I em pacientes com formas PB e MB da hanseníase e em contatos intradomiciliares de portadores da doença, demonstrando soropositividade variável nos diferentes grupos testados e em diferentes países (GROSSI, 2005; BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2007).

A positividade do teste ML Flow em indivíduos sem hanseníase varia significativamente de acordo com o nível de endemicidade da doença na área geográfica em que o teste foi utilizado. O teste ML Flow, aplicado em indivíduos sadios de área endêmica para hanseníase, pode apresentar positividade, enquanto indivíduos testados de área não endêmica apresentam resultado negativo (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

Considerando-se a descrição do antígeno PGL-I em outros organismos que não o *M. leprae*, tornou-se necessário investigar os testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em portadores de hanseníase e de outras doenças infecciosas e não infecciosas (VISSA; BRENNAN, 2001). O presente estudo avaliou o comportamento dos testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmicas e não endêmicas de hanseníase, em controles sadios, em pacientes com doenças infecciosas e não infecciosas e com patologias dermatológicas, que fazem diagnóstico diferencial com hanseníase e que, mais frequentemente,

poderiam causar dúvidas em profissionais com pouca experiência na atenção básica, mais especificamente os que atuam no PSF.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, granulomatosa, de evolução crônica, caracterizada por lesões dermatológicas e de nervos periféricos que podem evoluir para seqüelas e deformidades (AGRICOLA *et al.*, 1960; BALINA, 1963).

É uma doença com manifestações polimorfas, de grande complexidade, que necessitam ser bem interpretadas para o correto diagnóstico, classificação e terapêutica adequada (TALHARI *et al.*, 2006).

### 2.2 HISTÓRICO

Há referências muito antigas sobre a hanseníase em tratados médicos que datam de 2.698 a 2598 a.C., na China.

Em livros antigos, como o Regveda Samhita, livro sagrado da Índia, de 1500 a.C. – um dos primeiros Vedas – no qual a hanseníase é denominada *Kushta*, caracterizada por dois tipos de manifestações: as primeiras, anestésias locais e deformações nas extremidades, e, a segunda com ulcerações, queda de dedos e desabamento da pirâmide nasal (OPROMOLLA, 2000).

No Egito, em 1350 a.C., há referências da hanseníase onde a doença foi introduzida pelos escravos do Sudão (MUIR, 1947). Na África, a hanseníase

expressou-se durante a Idade Média ao longo das rotas comerciais (OPROMOLLA, 2000).

Fliess, em 1999, sugeriu a possibilidade de a doença ter se originado na Índia e de lá ter seguido para o leste, gerando focos na China e Japão.

Na Grécia, Hipócrates (c. 460 – c 377 a.C), o pai da Medicina, não conhecia a enfermidade (OPROMOLLA, 2000).

A partir de 300 a.C., as tropas de Alexandre, o Grande, trouxeram soldados contaminados de suas campanhas na Índia e os romanos disseminaram a doença por toda a Europa, onde atingiu seu auge endêmico na Idade Média (OPROMOLLA, 2000).

A hanseníase, provavelmente, chegou às Américas com os colonizadores entre os séculos XVI e XVII. Nos Estados Unidos, a doença foi levada ao estado da Louisiana pelos franceses, enquanto que, na América do Sul, foi trazida pelos colonizadores portugueses e espanhóis. É reconhecido o papel dos escravos africanos na sua disseminação no continente americano (OPROMOLLA, 2000).

Em 1696, no Rio de Janeiro, surgem os primeiros documentos, que referem a existência da doença no Brasil (OPROMOLLA, 2000).

Em Minas Gerais, como em outros estados do Brasil, no início do século passado, adotou-se a política do isolamento compulsório dos doentes em asilos-colônias, já que não existia tratamento para a doença (OPROMOLLA, 2000).

O Serviço Nacional da Lepra implantou, em 1955, no Rio de Janeiro, um projeto piloto visando observar os resultados do tratamento domiciliar de todos os doentes, a vigilância dos comunicantes e não mais o isolamento compulsório (OPROMOLLA, 2000)

## 2.3 EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase, ainda hoje, é uma doença endêmica em alguns países, inclusive no Brasil. A doença já foi prevalente em praticamente todo o mundo, inclusive na Europa e América do Norte, em alguma época da evolução da humanidade. Segundo Britton e Lockwood (2004) era encontrada, sobretudo, nas regiões tropicais e subtropicais e está relacionada com a pobreza.

Em 1985, estimou-se a existência de 12 milhões de pessoas com hanseníase no mundo, o que correspondia a uma prevalência mundial de 12 casos para 10.000 habitantes (NOORDEEN, 1985). Em 2000, essa prevalência atingiu taxa de menos de um caso para cada 10.000 habitantes, com 597.000 casos (BRITTON; LOCKWOOD, 2005).

Segundo dados da OMS, a hanseníase encontrava-se concentrada 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, 2006).

A Índia, em 2005, foi o país com maior número de casos: 161.457, e o Brasil com 38.410 casos correspondendo, respectivamente, a 54,5% e 13% das ocorrências no mundo (WHO, 2006).

De acordo com dados da OMS, em 2006, houve, no mundo, a detecção de 259.017 casos novos, com a prevalência de 224.717, o que correspondeu, no Brasil, às taxas de detecção de 2,4/10.000 habitantes e de prevalência de 3,2/10.000 habitantes; no Congo, detecção de 1,4 e prevalência de 1,4/10.000 habitantes; em Moçambique à detecção de 1,8 e prevalência de 1,3/10.000 habitantes; no Nepal, detecção de 1,5 e prevalência de 1,4/10.000 habitantes. Do total de casos registrados no mundo, no ano de 2006, 6,8% corresponderam a menores de 15 anos (WHO, 2007).

Analisando os dados do Brasil, no ano de 2006, houve uma detecção de 44.436 casos novos, correspondendo a 2,4/10.000 habitantes, sendo 7,9% em

menores de 15 anos. A prevalência do Brasil, nesse ano foi de 60.567 casos, correspondendo a 3,2/10.000 habitantes (BRASIL, 2007).

Ainda no ano de 2006, no Estado de Minas Gerais foram detectados 2.547 casos novos, sendo 5,3% em menores de 15 anos. A prevalência foi de 1,2/10.000 habitantes (MINAS GERAIS, 2007).

Parte desses doentes já apresentava grau de incapacidade 2 revelando diagnóstico tardio, sendo: 4,4% no mundo, 4,7% no Brasil, e 10,2% em Minas Gerais (WHO, 2007; BRASIL, 2007; MINAS GERAIS, 2007).

No continente americano, em 2006, de acordo com dados da OMS, o Brasil possuía a maioria dos casos novos diagnosticados no ano, 44.436, seguido da Argentina 412; depois Paraguai: 404 e Colômbia 398. O Chile não registrou nenhum caso novo naquele ano; assim, a prevalência era zero (WHO, 2007). Em 2006, a prevalência no Brasil era de 60.567, na Argentina 788, no México 702, na República Dominicana 320 casos. O Brasil era o único país do continente americano considerado endêmico, naquele ano (WHO, 2007).

Do ponto de vista epidemiológico, é importante determinar o papel do hospedeiro como fonte de infecção subclínica na transmissibilidade da infecção na população. São imprescindíveis novas ferramentas laboratoriais que possibilitem detectar a infecção pelo *M. leprae*, identificando-se a doença na forma inicial (BRASIL, 2000).

Uma das principais preocupações atuais é a existência de casos não detectados pelo serviço de saúde, que permanecem na comunidade, perpetuando focos da infecção. Estudos no ano de 2000 sobre a real prevalência em Minas Gerais revelaram que esta deveria ser muito maior do que mostram os dados oficiais, o que é denominado prevalência oculta (LEBOEUF; GROSSI, 2000).

### 2.3.1. Situação epidemiológica da hanseníase no Chile

No ano de 1953, o Brasil, com 55.211.268 milhões de habitantes, tinha 62.010 casos conhecidos de hanseníase, dos quais 22.381 encontravam-se em leprosários (WHO, 1954), enquanto que no Chile Continental não existia hanseníase, somente na *Isla de Pascua*<sup>1</sup>, eram conhecidos 37 casos de hanseníase, numa população de 800 habitantes (GUNDIÁN, 1950; THE LEONARD WOOD MEMORIAL, 1956)

No ano de 1956, foram apresentados na XIV Conferência Sanitária Panamericana, dados referentes ao período de 1950 a 1953 em que nas Américas a hanseníase estava limitada a algumas regiões com altos índices de prevalência. Em alguns países, a endemia estava distribuída pelo território, com prevalência considerada média ou elevada. Somente num pequeno número de países, dentre eles o Chile, a hanseníase não existia ou havia poucos casos, não caracterizando um problema de importância sanitária (BICA; ROMAN; SAENZ, 1957).

Em 1982, não havia nenhum registro de hanseníase no Chile Continental (FINE, 1982). Em 1999, foram registrados três casos de hanseníase em portadores procedentes da Polinésia<sup>2</sup> e que mantinham vínculo trabalhista no Peru (NIPPON-FOUDATION, 2004). No ano de 2002, havia registro de dois casos em habitantes da *Isla de Pascua*. Os casos detectados na ilha se justificam pelo fato de seus habitantes serem de origem polinésica e apresentarem doenças próprias dos trópicos que, no Chile Continental, não são conhecidas, por exemplo, a hanseníase (PAOA, 2002). Provavelmente por alguns fatores: clima, topografia, imunidade conferida pelos programas de vacinação BCG e, ainda, a teoria de que o DNA dos chilenos os protege, o Chile Continental não apresentava casos de hanseníase (FINE, 1982). De acordo com os dados da Organização Mundial de

---

<sup>1</sup> *Islã de Pascua* é uma província do Chile localizada na região de Valparaíso. Possui uma área de 163,6 km<sup>2</sup> e uma população de 3.791 habitantes (2002). Sua capital é a cidade de Haga Roa (WIKIPEDIA, 2007).

<sup>2</sup> Conjunto de ilhas que ficam no oceano Pacífico, dentre elas a *Isla de Pascua*, no Chile. Todo seu território se encontra compreendido entre os trópicos, por isso apresenta um clima equatorial ou tropical muito quente e úmido (WIKIPÉDIA, 2007).

Saúde, referente a 2006, o Chile não apresentou nenhum caso de hanseníase naquele ano (WHO, 2007), conforme mostram as figuras 1 e 2.

Países	Casos novos de hanseníase, 2006				
	Número	MB	femininos	crianças < 15 anos	Grau 2 de incapacidade
Argentina	412	302	106	4	23
Brasil	44.436	23.480	20.437	3.513	2.106
Bolívia	165	73	71	9	4
Bahamas	0	0	0	0	0
Belize	0	0	0	0	0
Chile	0	0	0	0	0
Colômbia	398	286	-	14	31
Costa Rica	10	10	3	0	2
Cuba	183	154	84	1	10
Equador	95	64	32	2	2
El Salvador	5	1	1	0	1
EUA	137	72	45	4	0
Guatemala	4	2	1	1	0
Guiana	39	27	14	5	1
Haiti	22	12	12	7	1
Jamaica	6	3	5	0	1
México	243	179	90	2	14
Nicarágua	5	0	5	-	0
Paraguai	404	316	151	11	44
Peru	22	10	12	2	0
República Dominicana	177	103	80	15	12
Santa Lúcia	5	3	0	0	0
Suriname	41	27	14	4	1
Trindade e Tobago	28	14	11	4	2
Uruguai	7	4	5	1	0
Venezuela	768	496	261	56	47
<b>Total</b>	<b>47.612</b>	<b>25.638</b>	<b>21.440</b>	<b>3.655</b>	<b>1.704</b>

FIGURA 1: Perfil de casos novos de hanseníase, por país, Américas, 2006.  
Fonte: Organização Pan-americana de Saúde (adaptado).

Observa-se na figura 1 que no ano de 2006 o número de casos novos detectados no Brasil era de 44.436, enquanto que no Chile não houve registro de nenhum caso.

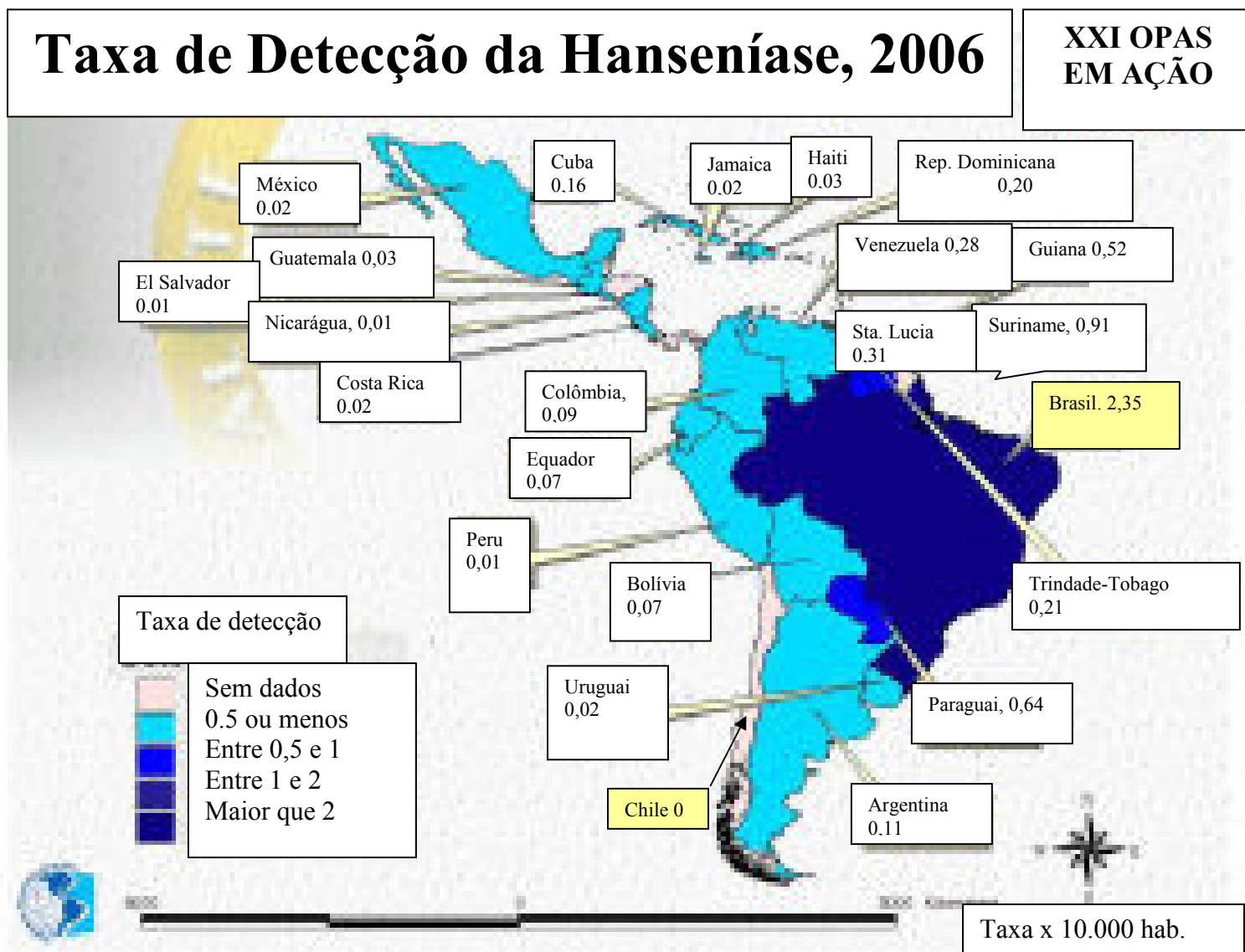


FIGURA 2: Ilustração da taxa de detecção da Hanseníase por país nas Américas, 2006.

FONTE: Organização Pan-Americana de Saúde (adaptado)

A figura 2 apresenta o Brasil como o país de maior taxa de detecção de hanseníase, enquanto que o Chile não apresentou taxa de detecção em 2006.

### 2.3.2 Reservatório e fontes de infecção

O único reservatório natural do bacilo é o homem. Os pacientes portadores de formas multibacilares são considerados a principal fonte de infecção (CHATTERJEE, 1976; GROSSI, 1985, 1987; LOMBARDI, 1990).

Existem os denominados portadores sadios, que são pessoas infectadas, mas sem sintoma clínico de hanseníase, que podem ser consideradas fontes da disseminação da doença, tendo maior chance de desenvolver a hanseníase (CHATTERJEE, 1976).

Tatus e macacos naturalmente doentes já foram encontrados, mas não há evidências que eles possam ter importância na cadeia de transmissão da doença (OPROMOLLA, 2000).

Na Índia e Indonésia, DNA do *M. leprae* tem sido encontrado em secreções nasais de pacientes com hanseníase virchoviana, bem como em 5% dos indivíduos considerados sadios (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

### 2.3.3 Transmissão

A principal via de transmissão é a via aérea superior (CHATTERJEE, 1976; GROSSI, 1985, 1987; LOMBARDI, 1990). O *M. leprae* não atravessa a pele íntegra e a infecção não se dissemina pelo toque (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). Os pacientes multibacilares, virgens de tratamento, são capazes de eliminar grande quantidade de bactérias viáveis pela via nasal, em média de  $10^7$  microorganismos viáveis por dia, considerados como a fonte de disseminação da infecção (DOUGLAS, 2004). Setenta e duas horas após a primeira dose da PQT, os bacilos eliminados pelo paciente são incapazes de se multiplicarem no novo hospedeiro.



A rifampicina é um fármaco dotado de alto poder bactericida e capaz de destruir, com uma única dose, cerca de 99,9% das bactérias existentes em uma amostra. Ela consegue eliminar todas as sub-populações do *M. leprae* resistentes aos demais fármacos. Assim, resta à sub-população resistente à própria rifampicina, a qual deve ser destruída pela dapsona e clofazimina, que são fármacos bacteriostáticos (NOORDEEN, 1985; OPROMOLLA, 1990, 1994, 2000).

#### 2.3.4 Fatores genéticos

Na hanseníase, devem ser considerados os fatores genéticos, além das características do bacilo, do hospedeiro e de fatores ambientais. (WHO, 1999).

O complexo principal de histocompatibilidade no homem (HLA) foi descrito pela primeira vez, em 1958, por Dausset, na França. Atualmente, define-se HLA como um conjunto de *loci* gênicos, ligados intimamente no braço curto do cromossomo 6p<sup>21</sup>, que codificam aloantígenos - antígenos que diferem dentro de uma mesma espécie denominados antígenos de leucócitos humanos.

Os genes associados ao HLA não conferem susceptibilidade à hanseníase, mas ao padrão clínico da doença. Evidências, ainda não comprovadas, sugerem que, entre os indivíduos suscetíveis, aqueles com alelos HLA-DR<sub>2</sub> e HLA-DR<sub>3</sub> desenvolvem mais freqüentemente hanseníase tuberculóide (TT) enquanto que, aqueles com HLA-DQ<sub>1</sub> desenvolvem hanseníase virchoviana (VV) (BEERS; MADELEINE; KLATSER, 1996; GOULART *et al.*, 2002).

## 2.4 ETIOLOGIA

O *M. leprae* foi descoberto, em 1873, por Gerhard Henrik Armaeur Hansen, em um hospital de pesquisa da Noruega, e, no ano seguinte, esse pesquisador publicou seus achados. Foi o primeiro microorganismo a ser associado a uma doença humana (REES; YOUNG, 1985; JOPLING *et al.*, 1986; MEIMA *et al.*, 2002). A descoberta desse bacilo descartou a teoria hereditária da hanseníase (REES YOUNG, 1985).

O *M. leprae* é um bacilo de crescimento lento em macrófagos, com tempo de multiplicação de 11 a 16 dias, permanecendo viável no meio ambiente por até nove dias, sendo que milhões deles permanecem viáveis por mais de três dias e somente 1% continua viável até sete dias (OPROMOLLA, 2000).

Entre as micobactérias patogênicas, o *M. leprae* tem o mais lento tempo de multiplicação, o que explica o tempo de incubação prolongado da doença e sua cronicidade (REES; YOUNG, 1985). Análises comparativas do genoma do *M. leprae* com outras micobactérias poderiam explicar a duplicação lenta e dependência de células do hospedeiro para crescimento (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

O *M. leprae* pertence à classe: Actinobacteria; subclasse: Actinobacteridae; ordem: Actinomycetales; subordem: Corynebacteriaceae; família Mycobacteriaceae; gênero: Mycobacterium; espécie: leprae; variedade: *Mycobacterium leprae*. Apresenta-se nos tecidos humanos como bastonete reto, ou ligeiramente encurvado, medindo aproximadamente 1 a 8 micra de comprimento por 0,2 a 0,5 micra de diâmetro (MILLER, 1984; KLASTAR, 1994; MADEIRA, 2000). A espécie é identificada pela coloração de Fite-Faraco (Ziehl Neelsen modificado) (GELBER, 1990).

O bacilo não é cultivável em meios de cultura, mas é possível a sua multiplicação pela inoculação de bactérias no coxim plantar de camundongos

imunocompetentes (SHEPARD, 1965a; SHEPARD, 1965b) naqueles irradiados e timectomizados ou em camundongos atímicos (REES; YOUNG 1985).

O tempo de multiplicação do bacilo, que é, em média de 14 dias, foi estabelecido pela técnica de Shepard, segundo a qual o *M. leprae* multiplica-se nos camundongos durante um período de seis a oito meses, atingindo um platô e decrescendo em seguida, conforme o estado imunitário dos animais (SHEPARD, 1960).

Os bacilos reproduzem-se em tatus da espécie *Dasypus novencinctus* e em macacos *Cercocebus* sp e *Mangabey* sp (SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

#### 2.4.1 Estrutura Molecular do *M. leprae*

O *M. leprae* tem estrutura semelhante à de outras micobactérias, mesmo apresentando alguns constituintes específicos. A bactéria é envolvida por uma espessa parede lipídica de 20 milimicra de espessura, composta essencialmente pelo PGL-I, antigenicamente específico do *M. leprae* (BRENNAN; BARROW, 1980; OPROMOLLA, 2000; SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

Observa-se na figura 3 que, o *M. leprae* apresenta três camadas: uma interna, eletrodensa, de peptidoglicanos; uma externa, eletrotransparente, formada por resíduos de micolato ligado covalentemente ao arabinogalactano; a membrana plasmática de polissacarídeos que varia em espessura, eletrodensidade e aparência, sendo responsável pelas diferenças entre as espécies de micobactérias e as condições de crescimento das mesmas (BRENNAN; NIKAIDO, 1995).

Muitas classes de moléculas estão associadas em ligações não covalentes, incluindo as extremidades de carga negativa de grupos lipídicos, glicolipídios como o LAM (Lipoarabinomanano), fosfolipídios como PIMS (fosfatidilinositol

manosídeo), ceras como PDIMs (Tiocerol dimicocerosato) (BRENNAN; NIKAIDO, 1995).

A membrana celular é formada por lípidos e proteínas, as quais são enzimas consideradas bons alvos para a quimioterapia (REES; YOUNG, 85).

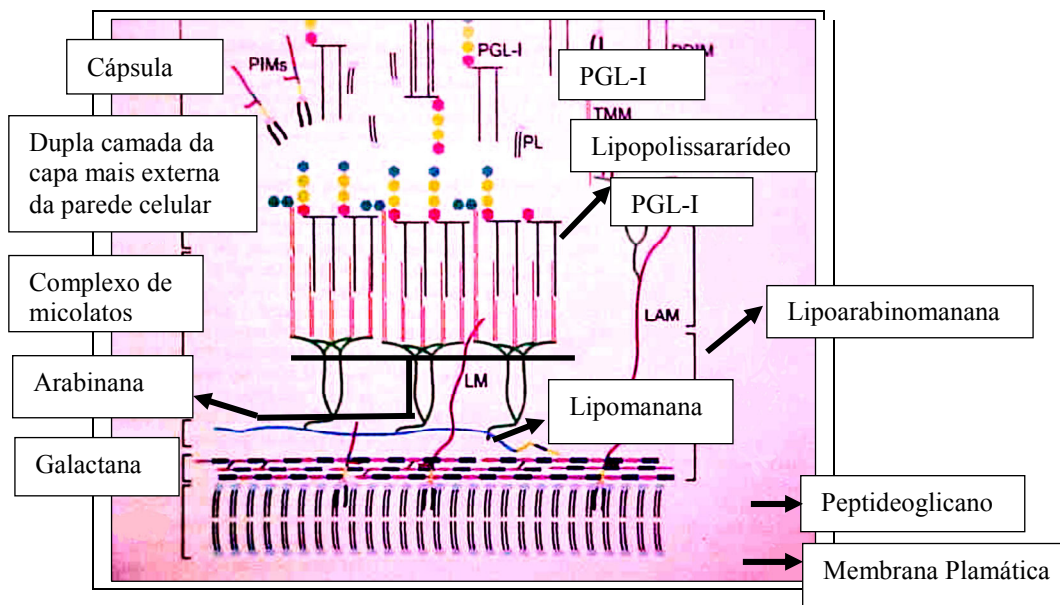


FIGURA 3 – Estrutura esquemática do *M. leprae*  
 Fonte: VISSA; BRENNAN,2001, P.3.

## 2.5 MARCADORES BIOLÓGICOS NA HANSENÍASE

Com o avanço tecnológico, inúmeras ferramentas laboratoriais vêm sendo desenvolvidas na investigação da hanseníase, tais como, testes cutâneos, testes sorológicos, baciloscopia, exame histopatológicos, testes citológicos (YAMASHITA; MAEDA; JABUR, 1996; TALHARI *et al.*, 2006;)

### 2.5.1 Teste de Mitsuda

O teste de Mitsuda é uma reação que avalia a integridade celular específica de um indivíduo ao bacilo. O teste não é diagnóstico, tem valor prognóstico, sendo auxiliar na classificação.

Trata-se de um teste de aplicação intradérmica de suspensão de bacilos, substâncias lipídicas dos bacilos em solução salina fenicada, obtidas de lesões ricas em bacilos. Injeta-se 0,1 ml dessa solução na face anterior do antebraço e a leitura é tardia, com 28 dias. O teste é considerado positivo quando houver formação de pápula igual ou maior que 5 mm (MITSUDA, 1919).

A partir do VI Congresso Internacional de Madrid, em 1953, a reação de Mitsuda foi definitivamente incorporada aos critérios de classificação da hanseníase (CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 1953; OPROMOLLA, 2000;).

Atualmente, não se recomenda a aplicação rotineira da reação de Mitsuda (TALHARI *et al.*, 2006). O teste positivo representa o amadurecimento do sistema imunológico celular após o estímulo do próprio *M. leprae*, ou por outras micobactérias, bem como a capacidade de defesa do hospedeiro (OPROMOLLA, 2000).

### 2.5.2 Exame Citológico

Pode-se observar em esfregaços de lesões de hanseníase virchoviana corados pelo corante de Leishman, através do método de Tzanck, células de Virchow, que são macrófagos em cujo citoplasma se encontram espaços claros em formas de bastonetes, multidirecionais isolados ou em agrupamentos,

correspondentes aos bacilos de Hansen. Não é um exame utilizado de rotina (SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

### 2.5.3 Baciloscopia

A baciloscopia tem importância no diagnóstico e na classificação clínica da hanseníase, apresentando alta especificidade e baixa sensibilidade. O exame baciloscópico deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita clínica de hanseníase (OPROMOLLA, 2000; WATERS, 2002). Os sítios de coleta do material devem ser em número de quatro, dando-se preferência ao esfregaço de raspado dérmico de uma lesão ativa, ou área com alteração de sensibilidade, além dos dois lóbulos auriculares e do cotovelo contralateral à lesão (BRASIL, 2002).

Na ausência de lesão, deve-se colher o material de ambos os cotovelos e lóbulos auriculares (BRASIL, 2002). O bacilo *M. leprae* nem sempre é evidenciado nos sítios de coleta (OPROMOLLA, 2000), mas a baciloscopia é um método de boa acurácia para classificar hanseníase e, no entanto, é pouco utilizado na prática (OPROMOLLA, 2000).

Nas formas multibacilares, a baciloscopia geralmente é positiva, auxiliando o diagnóstico definitivo da doença; porém nas formas paucibacilares ou incipientes, ela é frequentemente negativa, não excluindo o diagnóstico de hanseníase (YAMASHITA; MAEDA; JABUR, 1996).

O índice baciloscópico (IB), proposto por Ridley, em 1962, representa a escala logarítmica de cada esfregaço examinado, constituindo a média dos índices dos esfregaços (RIDLEY; JOPLING, 1966).

IB = 0: não há bacilos em nenhum dos 100 campos examinados

IB = (1+): um a dez bacilos, em 100 campos examinados

IB = (2+): um a dez bacilos, em dez campos examinados (11 – 99 bacilos em 100 campos)

IB = (3+): dez bacilos, em média, em cada campo examinado

IB = (4+): 100 bacilos, em média, em cada campo examinado

IB = (5+): 1000 bacilos, em média, em cada campo examinado

IB = (6+): mais de 1000 bacilos, em média, em cada campo examinado.

O resultado do índice baciloscópico está sujeito a numerosas variáveis que dificultam a sua padronização, tais como: profundidade do corte, quantidade do tecido removido, tamanho e espessura do esfregaço (OPROMOLLA, 2000).

#### 2.5.4 Exame histopatológico

Os exames histopatológicos são úteis no diagnóstico da hanseníase, na classificação das formas clínicas e na caracterização dos fenômenos reacionais (AZULAY, 1971, 1978; SAMPAIO; RIVITTI, 2002).

As biópsias são processadas e os cortes histológicos são corados pela hematoxilina eosina e pelo método de Fite-Faraco. Eventualmente, pode-se usar a coloração pelo Sudão III para a pesquisa de lipídios (SAMPALIO; RIVITTI, 2002).

O exame histopatológico pode ser útil para diagnóstico diferencial da hanseníase com outras doenças granulomatosas pelo acometimento neural (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

O exame histopatológico, muitas vezes, não é característico, chegando a ser duvidoso, e, portanto, não é considerado padrão-ouro (MOSCHELLA, 2004).

### 2.5.5 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A reação em cadeia da polimerase (PCR – Polymerase Chain Reaction) possibilita obter, a partir de uma quantidade mínima de DNA, a amplificação das seqüências específicas dos ácidos nucléicos (DE WIT; FABER; KRIEG *et al.*, 1991; SANTOS; MIRANDA; SARNO, 1993; PATTYN *et al.*, 1993). Pode-se detectar o *M. leprae* em casos de infecção subclínica ou nas diversas manifestações da hanseníase. Na prática, a sua utilidade não está bem estabelecida (SAMPAIO, RIVITTI, 2002).

Santos *et al.* (1993) estudaram a hanseníase por meio da PCR, conseguindo positividade dos materiais isolados de tecidos, do líquido dérmico e do sangue.

Williams *et al.* (1990) foram dos primeiros pesquisadores a utilizar a PCR no estudo do *Mycobacterium leprae*, demonstrando boa especificidade do gene relacionado à proteína de 18 kDa do *M. leprae*, comparando-a com outras micobactérias.

### 2.5.6 Sorologia

#### 2.5.6.1 Introdução

Desde o início do século passado, diversos métodos têm sido desenvolvidos para estudo dos anticorpos específicos, como o de Eitner, que utilizou material de hansenoma e estabeleceu a reação de fixação de



complemento (EITNER; UEBER, 1906). Outras técnicas foram elaboradas, como a de radioimunoensaio (MELSON; HARBOE; NAAFS, 1982) e, atualmente, existem diversos antígenos micobacterianos disponíveis para a pesquisa em portadores de hanseníase, além dos testes utilizando anticorpos monoclonais contra epítomos específicos do *M. leprae*. Em 1980, foi descrito o PGL-I como antígeno imunogênico e específico do *M. leprae* (BRENNAN; BARROW, 1980). Com o surgimento dos primeiros testes, abriu-se a possibilidade de detecção da infecção subclínica e o diagnóstico precoce (MENZEL *et al.*, 1987).

Vários estudos foram realizados para detectar anticorpos específicos para o *M. leprae*, mas somente dois deles se mostraram suficientemente específicos e largamente reprodutíveis: o anti-PGL-I e o epítomo da proteína de 35 kDa (SENGUPTA, 2000). Antígenos protéicos identificados para a proteína de 35 kDa ainda estão em uso, embora o mais utilizado seja o PGL-I.

Outros epítomos estão presentes no *M. leprae* como as proteínas 36 kDa e 18 kDa, que também foram estudadas, sem nenhuma informação adicional, além das já conhecidas com o PGL -1 (DROWART; CHANTEAU; HUYGEN, 1993).

Os primeiros testes utilizavam radioimunotestes, anticorpos fluorescentes de absorção (FLA-Abs) e imunoaglutinação, mas tinham baixa especificidade. Posteriormente, surgiu o Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), utilizando o antígeno cru ou proteínas diferentes para o *M. leprae* e outras micobactérias (CHO *et al.*, 1983; MILLER; GORDER; HARNISCH, 1987)

Com o advento do glicolípido fenólico 1 (PGL-I) específico do *M. leprae* e a conseqüente produção de análogos neoglicolipídicos, como o monossacarídeo-octyl-BSA (M-O-BSA), o dissacarídeo-BSA (D-BSA), dissacarídeo-octyl-BSA natural (ND-O-BSA) e o trissacarídeo-phenil-BSA (NT-P-BSA), foram possíveis estudos utilizando o ELISA para detectar a presença de anticorpos contra o PGL-I, sobretudo IgM (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2000a).

Foram desenvolvidos, posteriormente, o teste de hemoaglutinação passiva (PHA) e o teste gelatinoso de aglutinação de partículas (MLPA), comparáveis ao ELISA, mas dependentes de soro e refrigeração (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2000a).

O teste de ELISA necessita de infra-estrutura de laboratório, pessoal treinado e especializado.

Outro teste descrito foi o ML Dipstick, bastante útil para inquéritos epidemiológicos, podendo ser executado fora de laboratório, e utilizando soro ou sangue total. Não depende de refrigeração e é de fácil leitura (BÜHRER-SÉKULA, 2000b, DUTRA, 2001).

A partir de 2003, foi desenvolvido por Bühner–Sékula e colaboradores, o teste de fluxo lateral (ML Flow), 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 para detecção é composto por anticorpo anti-IgM humano marcado por partículas móveis de ouro coloidal vermelho e inserido dentro do dispositivo (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

#### 2.5.6.2 Antígeno Glicolípido Fenólico 1

As micobactérias têm antígenos que são agrupados em polipeptídeos, lipossacarídeos, glicolipopeptídeos e glicolipídios fenólicos (PGL) I, II e III. Esses antígenos conferem especificidade às micobactérias. Os glicolipídios fenólicos são os mais específicos do *M. leprae* e interferem na resposta imunológica do hospedeiro (HUNTER; BRENNAN, 1981).

O PGL-I é o mais importante glicolípido e corresponde a 2% da massa total do bacilo (RODELLAS; SOLER; VALDÉS, 1997).

O PGL-I é um antígeno de superfície pertencente ao grupo dos antígenos frouxamente ligados, cuja extração é possível com solventes do tipo clorofórmio e metanol. Trata-se de um micosídeo específico da parede celular do *M. leprae*, cuja molécula é composta de um esqueleto de fitiocerol, com duas cadeias laterais de ácido micocerodídico, ligados a uma estrutura trissacarídeo por um radical fenólico. Outras espécies de micobactérias possuem antígenos glicolipídios, que

diferem entre si por sua porção carboidrato, que é o determinante antigênico da molécula (HUNTER, BRENNAN, 1981; FUJIWARA *et al.*, 1984).

O antígeno específico do *M. leprae* foi descoberto com a purificação do glicolipídio fenólico-1 da parede celular e o reconhecimento do seu açúcar terminal, que é o alvo para anticorpos IgM em pacientes multibacilares, como determinante espécie-específico. O açúcar foi sintetizado e ligado diretamente a uma soroalbumina bovina ou mediante uma ligação octyl (O) ou phenyl (P) para traduzir reação imunológica em análise de anticorpo. Ambos, PGL-I nativo e o açúcar sintético, são capazes de reagir com IgM de modo específico em pacientes com hanseníase (BRETT *et al.*, 1986; ROCHE; FAILBUS; BRITTON; COLE, 1999).

Atualmente, os antígenos sintéticos dissacarídeos estão sendo utilizados em técnicas sorológicas com vantagem em relação aos antígenos nativos (CHANTEAU *et al.*, 1988).

Os antígenos sintéticos podem ser obtidos em grandes quantidades para a utilização em estudos imunoepidemiológicos e, ainda, têm a vantagem de serem solúveis em água (BARROS; OLIVEIRA, 2000).

#### 2.5.6.3 Testes sorológicos para detecção do Anti-PGL-I

A partir dos antígenos semi-sintéticos, várias técnicas foram desenvolvidas em estudos clínicos.

### 2.5.6.3.1 Técnica de Imunoabsorção Ligada à Enzima (ELISA)

No ensaio Imunossorvente Ligado a Enzima (ELISA, *enzyme linked immunoabsorbent assays*), o anticorpo (ou antígeno) é fixado a uma superfície, como, por exemplo, um orifício de uma placa de microtitulação ou partícula de plástico. A amostra do teste é aplicada, e o material ligado é detectado por um segundo anticorpo marcado enzimaticamente. Esses ensaios são rápidos, simples e facilmente adaptáveis a analisadores automáticos. Exigem reagentes altamente purificados, e o uso de anticorpos monoclonais e antígenos recombinantes facilitou enormemente o uso disseminado do ELISA (CHO *et al.*, 1983; MILLER; GORDER; HARNISCH, 1987)

O substrato inocular é convertido pela enzima acoplada ao ligando em um produto colorido. Assim, a quantidade de anticorpos é medida avaliando-se o produto final colorido pela análise de densidade ótica da placa (MILLER, 1984).

A placa deve ser equipada com o antígeno, o epítipo imunodominante, que tanto pode ser a porção terminal dissacárideo ou trissacárideo da molécula do glicolipídio fenólico 1 (PGL-I) denominada ND-O-BSA (dissacárideo ligado a um radical octil e ligado a soro-albumina bovina) ou NT-P-BSA (trissacárideo natural ligado a um radical fosfato e ligado a soro-albumina bovina) (BÜHRER-SÉKULA; SMITS; GUSSENHOGEN, 1998).

São utilizados o soro-padrão, um conjugado constituído de anticorpo IgM e, uma enzima, a peroxidase; esta, quando em contato com o substrato, converte uma reação de coloração azul, que, quanto mais forte, maior a quantidade das ligações antígeno-anticorpo, as quais serão medidas por um leitor de ELISA. Os soros a serem testados devem ser adicionados na placa, depois de serem diluídos em solução tampão específica. A padronização internacional considera densidade ótica maior ou igual a 0,2 positiva e abaixo de 0,2 negativa (AMADOR, 2004).

#### 2.5.6.3.2 Teste de Aglutinação de Partículas (MPLA)

O Teste de Aglutinação de Partículas (MPLA) baseia-se na aglutinação de glóbulos de gelatina recobertos por uma camada de trissacarídeo sintético pelos anticorpos anti-PGL-I. Esse teste tem como princípio básico a reação antígeno-anticorpo. Pode ser utilizado para grandes inquéritos epidemiológicos e em laboratórios pouco equipados. Trata-se de teste prático e rápido (IZUMI; FUJIWARA; IKEDA, 1990).

#### 2.5.6.3.3 Teste Dipstick ou Teste de Fita Simples

Este teste sorológico baseia-se na identificação de anticorpos IgM específicos para o epítipo imunodominante 3,6-di-O-dimetil-glicopirasonil do componente trissacarídeo do antígeno glicolipídeo fenólico PGL-I do *M. leprae* (BÜHRER-SÉKULA, 2000b).

Utiliza-se um antígeno semi-sintético. A fita é composta por duas bandas horizontais de nitrocelulose fixadas em suporte de plástico. A inferior, com o antígeno (PGL-I) e, a superior, com anticorpo anti-IgM humano. A banda superior serve como controle interno do teste (BÜHRER-SÉKULA, 2000b).

Para realização desse teste, dilui-se soro ou sangue total em reagente detector, composto de um anticorpo anti-IgM humano conjugado a um corante.

A leitura é feita após a lavagem das fitas previamente incubadas por três horas. O teste é positivo quando a banda inferior se colore. A banda superior deve sempre se colorir, indicando a integridade dos componentes. Trata-se de um método de fácil execução para detecção de anticorpos IgM contra o PGL-I do

*M. leprae*. Era considerado o método de escolha para inquéritos epidemiológicos (BÜHRER-SÉKULA; SMITS; GUSSENHOGEN, 1998).

#### 2.5.6.3.4 Teste ML Flow: Teste do Fluxo Lateral

O Departamento de Pesquisa Biomédica do *KIT (Koninklijk Instituut voor de Tropen – Instituto Real Tropical)* em Amsterdam, com o apoio financeiro do NLR (*Netherlands Leprosy Relief – Assistência Holandesa à Hanseníase*), desenvolveu o ML Flow com a finalidade de detecção rápida dos anticorpos IgM específicos ao *M. leprae* no soro humano, ou em amostras de sangue total (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). É um teste sorológico que detecta anticorpos IgM contra o glicolípido fenólico específico do *M. leprae* (PGL-I), podendo ser considerado o ensaio mais rápido e facilmente aplicável dentre os testes sorológicos disponíveis (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

O ML Flow é um teste imunológico de um só passo, utilizando o ouro coloidal. O antígeno específico do *M. leprae* é imobilizado, formando uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose, localizada na zona de teste. O reagente de detecção consiste de partículas móveis de ouro coloidal vermelho, rotuladas com IgM anti-humano, e vem inserido dentro do dispositivo. A presença de anticorpos IgM contra PGL-I do *M. leprae* em pacientes com hanseníase, sugere a presença de infecção multibacilar e, portanto, pode ser usada para discriminar os pacientes MB dos PB (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). O teste é rápido e não requer nenhum equipamento especial. Os reagentes são altamente estáveis e podem ser armazenados à temperatura ambiente. Quando testado em grupo de soros provenientes de pacientes com hanseníase e de controles negativos de regiões endêmicas, demonstrou-se sensibilidade e especificidade semelhantes àquelas do ML *Dipstick* e do teste ELISA (BÜHRER-SÉKULA *et al.*,

1998), os quais já vêm sendo utilizados na detecção de anticorpos IgM específicos do *M. leprae*.

Uma amostra de sangue ou soro é colocada no receptáculo de amostras e é carregada com fluido de amostra. O reagente de detecção se ligará aos anticorpos IgM na amostra, e, juntos, mover-se-ão através da membrana porosa até a zona de teste. Se o anticorpo for específico do *M. leprae*, ele se ligará ao antígeno e uma linha vermelha aparecerá na zona do teste. Se a amostra não contiver nenhum anticorpo IgM específico do *M. leprae*, a amostra e o reagente de detecção passarão sobre a zona de teste e nenhuma linha aparecerá. Com qualquer amostra, a linha de controle deverá aparecer na zona de controle. Essa banda de controle, quando positiva, assegura que o conjugado ainda está ativo (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). A leitura deverá ser realizada em 5 (sangue total) ou em 10 minutos (soro).

Cada *kit* contém 25 dispositivos para o teste de fluxo lateral, embalados individualmente com um frasco de solução tampão diluente, suficiente para a análise de 25 amostras de soro ou de sangue total (BÜHRER-SÉKULA ., 2003).

Para que a conservação do material seja a melhor possível, o ML Flow deve ser armazenado à temperatura de + 2°C a + 45°C.

Amostras de sangue e soro devem ser manuseadas com cuidado, por serem potencialmente infectantes. O equipamento e os materiais para o manuseio dos espécimes devem ser tratados da mesma maneira, com cuidado. Amostras de soro que tenham sido inativadas por calor (56°C, 30 minutos) podem ser utilizadas, pois a exposição ao calor não afeta os resultados do teste. Os dispositivos usados do ML Flow, os materiais descartáveis e as amostras devem ser devidamente descontaminados e descartados.

Para coleta de amostras, o soro deve ser preparado seguindo-se a mesma rotina empregada para qualquer teste sorológico. Devem ser usadas amostras de sangue coletadas recentemente. Amostras de soro armazenadas a – 20°C podem ser utilizadas (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

## 2.6 CONTRIBUIÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS NO CONTROLE DA HANSENÍASE

Desde que surgiram os primeiros testes sorológicos, um grande número de trabalhos tem sido realizado, permitindo desenhar as possibilidades de utilização desses testes nos programas de controle da endemia.

A população de contatos é alvo importante para interromper a transmissão da hanseníase. Assim, quanto mais precocemente for identificado um caso novo, mais curto será o período de transmissão, e mais baixo o risco de incapacidade. Os resultados indicam que, testando-se contatos próximos de casos identificados como pacientes MB, pode-se ajudar a identificar aqueles mais provavelmente infectados e, conseqüentemente, aqueles que seriam fonte de futuras transmissões (BEERS; MADELEINE; KLATSER, 1996). Existem diferenças na soropositividade entre pacientes, contatos e população geral, ou controles. As diferenças parecem variar com a prevalência da hanseníase. Assim, nas áreas de baixa e média endemicidade, a soropositividade pode ou não ser diferente, enquanto que, nas de alta endemicidade as diferenças não são observadas. Este fato ocorre porque nas áreas de alta endemia, não só os contatos, mas grande parte da população está exposta ao *M. leprae* de modo regular (OSKAM *et al.*, 2003). Estudos de levantamentos populacionais sugerem que a infecção subclínica é muito mais comum do que a doença diagnosticada, pois os anticorpos contra o *M. leprae* são detectados em 1,7% a 31% da população de área endêmica. Estudos evidenciaram que profissionais de centros de saúde de áreas endêmicas, quando comparados com a população não exposta, apresentaram risco de soropositividade duas vezes maior (OSKAM *et al.*, 2003).

Presumindo-se que a prevalência de soropositividade na população reflita taxa de exposição e ou infecção (GONZALEZ-ABREU *et al.*, 1990; BEERS; MADELEINE; KLATSER, 1996), os testes sorológicos podem ser de grande valia na determinação da magnitude da hanseníase em uma comunidade, bem como



um indicador de medida de controle através de levantamento sorológicos repetidos (KLATSER *et al.*, 1996; QINXUE *et al.*, 1999). Pode ser possível monitorizar alteração na intensidade de exposição ao *M. leprae* e determinar tendências epidemiológicas, como extensão da transmissão em uma comunidade. (QINXUE *et al.*, 1999).

Anticorpos anti-PGL-I refletem a carga bacteriana de um indivíduo e podem indicar infecção subclínica ou doença. Mapeamento sorológico e acompanhamento de contatos são instrumentos úteis na detecção de casos novos (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 1998; BEERS; MADELEINE; KLATSER, 1996 e BAKKER, 2005).

Observou-se que o aumento gradativo do índice baciloscópico foi acompanhado pelo aumento semi-quantitativo dos níveis de anticorpos medidos pelo teste sorológico ML Flow (LYON, 2005); assim, a sorologia pode ser útil como instrumento auxiliar na classificação de pacientes de hanseníase e sua alocação como PB ou MB para fins de tratamento (BARROS; OLIVEIRA, 2000; GALLO *et al.*, 2003; GROSSI, 2005; LYON, 2005).

Os níveis de anticorpos diminuem na maioria dos pacientes em tratamento. O declínio varia de 25 a 50% por ano, podendo permanecer positivo durante anos após a cura (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003). Esse declínio ocorre paralelamente com a diminuição dos índices bacterianos (KLATSER; CHO; BRENNAN, 1996). A sorologia não pode distinguir entre infecção passada e atual, nem pode ser usada como uma ferramenta única na distinção entre infecção clínica e subclínica (OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Bach *et al.*, (1986) demonstraram que a sorologia poderia ser método útil no seguimento clínico dos pacientes de hanseníase, pois os níveis de anticorpos diminuem durante a administração do tratamento específico.

No Brasil, Saad *et al.*, (1990) realizaram estudos sorológicos utilizando a técnica ELISA e o antígeno dissacarídeo sintético, demonstrando que a detecção de IgM anti PGL-I no soro é útil para detecção dos pacientes multibacilares, não auxiliando, no entanto, no diagnóstico de pacientes paucibacilares.

Foss, Callera e Alberto (1993) realizaram estudo utilizando o antígeno PGL-I de origem cubana adaptado à reação denominada ultramicro ELISA, relatando maior positividade dos títulos de anticorpos no soro de pacientes multibacilares.

Kirsztajan *et al.*, (1994) publicaram os resultados da adaptação de duas técnicas, utilizando o antígeno sintético dissacarídeo do PGL-I: a reação ELISA e a técnica imunorradiométrica.

Estudo utilizando o ML Flow foi realizado com 561 amostras de soro coletadas em três áreas de alta endemicidade para hanseníase: Brasil, Indonésia e Filipinas e com 20 amostras de área de baixa endemicidade em Gana. Tais amostras eram provenientes de 114 casos novos de hanseníase classificados como MB; 85 como PB; 42 contatos domiciliares de pacientes de hanseníase; 106 pacientes com outras doenças dermatológicas, incluindo 20 com úlcera de Buruli procedentes de Gana. Como grupo-controle, foram coletadas, ainda, amostras de soro de 234 indivíduos considerados sadios de áreas endêmicas, de 99 indivíduos considerados sadios de área não endêmica, bem como, 59 soros de pacientes portadores de tuberculose, HIV, hepatite A, hepatite B, sífilis, malária, toxoplasmose e doença auto-imune de área não endêmica na Holanda (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). Nesse estudo, a sensibilidade do ML Flow para classificar corretamente os pacientes MB foi de 97,4% (IC a 95%: 93 a 99). Entre os pacientes PB, a sorologia foi positiva em 40%. A especificidade do ML Flow no grupo-controle foi de 90,2% (IC a 95%: 87 a 93) e de 86,2% (IC a 95%: 82 a 90) quando foram excluídos os indivíduos da área não endêmica. Nesse mesmo estudo, todos os indivíduos sadios da área não endêmica foram soronegativos (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

Cruaud *et al.*, (1990) estudaram sobre anticorpos séricos IgG e IgM contra o antígeno 2,3 diacyl-trehalosa-2'-sulfato (SL-IV) usando ELISA em controles e em pacientes com hanseníase e tuberculose. No caso da hanseníase, o título do anticorpo anti-SL-IV (IgG e IgM) aumentou do pólo tuberculóide ao virchoviano. Na população estudada, a sensibilidade foi de 93% na hanseníase MB e 33% nos PB e a especificidade foi 89%. Os pacientes MB com eritema nodoso hansênico mostraram títulos menores que os não portadores de eritema nodoso hansênico.

Os resultados do teste sorológico ELISA utilizando anticorpos anti-SL-IV foram similares aos obtidos quando se usava como antígeno o glicolípido-fenólico 1 do *M. leprae* (PGL-I). No caso das tuberculosas pulmonar e extra pulmonar, foram detectados títulos significantes de anticorpos anti-SL-VL IgG e IgM em 75% dos pacientes quando empregou-se o ponto de corte de 0,150, e, em 51,6%, usando-se o ponto de corte de 0,300 (CRUAUD *et al.*, 1990).

O teste sorológico ML Flow foi utilizado em estudo realizado no Brasil, Nepal e Nigéria com 2.632 pacientes de hanseníase, como instrumento auxiliar na classificação desses pacientes em PB e MB, reduzindo o risco de tratamento desnecessário e minimizando a necessidade do exame baciloscópico (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2007).

As indicações mais precisas para a utilização dos testes sorológicos seriam: diagnóstico da infecção subclínica, mapeamento soro-epidemiológico, acompanhamento terapêutico, detecção precoce de recidiva da doença (BARROS *et al.*, 2000) e, ainda, alocação dos pacientes em PB e MB, para fins de tratamento (GROSSI, 2005).

## 2.7 CONTROVÉRSIAS SOBRE OS ACHADOS EM SOROLOGIA NA HANSENÍASE

Existem muitas controvérsias nos achados dos testes sorológicos e sua aplicabilidade no controle de endemia. Há uma diversidade de respostas aos estudos soro-epidemiológicos que pode ser explicada pela falta de especificidade dos testes, diferenças genéticas, cepas com diferentes patogenicidades, características populacionais e ambientais, e, ainda, reação cruzada com outros patógenos.

Kazda, Irgens e Kolk (1990), demonstraram a presença de micobactérias identificadas como *M. leprae* por meio de anticorpos monoclonais no solo de áreas não endêmicas na costa da Noruega. Esses achados podem ser o resultado de cepas com diferentes patogenicidades nas áreas estudadas.

Fine, Ponnighause, Burgess (1988), descreveram, em seus trabalhos, que características populacionais e do meio ambiente, tais como saneamento básico, condições sócio-econômicas e densidade populacional podem ser fatores que facilitam a transmissão da infecção, mas, não necessariamente, a manifestação clínica da doença.

Soebono e Klatser (1991), apresentaram estudo demonstrando que a soropositividade não guarda relação com a prevalência ou a taxa de detecção. Assim, diferenças no genótipo das populações estudadas poderiam tornar os indivíduos mais predispostos à infecção, mas não necessariamente à doença.

Através do teste ELISA (PGL-I), Gonzalez-Abreu *et al.* (1990) estudaram 3.336 amostras de soro de contatos de pacientes de hanseníase, encontrando taxa de positividade de 9,3%. Não se evidenciou diferença significativa entre os contatos familiares de pacientes multibacilares e outros pacientes de doenças distintas. A proporção de pessoas positivas para ELISA (PGL-I) foi maior entre os familiares, em comparação com colegas de trabalho e vizinhos, embora significativamente diferente entre os dois últimos grupos.

Foss, Callera e Alberto (1993), Saad, Medeiros e Gallo (1991), utilizando os testes sorológicos em estudos seccionais, encontraram, respectivamente, 3% e 7% de positividade, e concluíram, com os resultados obtidos, que os testes não estariam indicados como método de triagem na população geral.

Vissa *et al.* (2001) descreveram a presença de PGL-I em outras bactérias, além do *M. leprae*, incluindo o *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, e em espécies dos gêneros *Corynebacterium* e *Nocardia*.

Cartel *et al.* (1990), Soebono e Klatser (1991) apresentaram estudos evidenciando que micobactérias ambientais, ou mesmo, outros agentes infecciosos podem apresentar antígenos quimicamente diferentes, mas

estruturalmente semelhantes ao PGL-I, antígenos esses, capazes de induzir reação cruzada.

Luna-Herrera, Arce-Paredes e Rojas-Espinosa (1996), Soebono e Klatser (1991) sugeriram que micobactérias ambientais não testadas compartilham epítomos com o *M. leprae*, resultando na produção de anticorpos facilmente “confundidos” com os anticorpos anti-PGL-I.

Dutra, em 2001, em seu estudo, utilizando o ML Dipstick, pesquisando anticorpos anti-PGL-I em escolares em áreas de baixa, média e alta endemicidade de Minas Gerais, concluiu que não foi possível estabelecer relação que justifique o uso da pesquisa de anticorpos anti-PGL-I em inquéritos epidemiológicos.

Assim, a soroprevalência, não necessariamente, correlaciona-se com a prevalência da doença na população, e, a sua utilidade nos programas de controle continua controversa.

## 2.8 CLASSIFICAÇÃO

Os múltiplos aspectos da hanseníase originaram diversas classificações ao longo da história. Numerosos critérios foram propostos na tentativa de abordar seus aspectos clínicos, evolutivos, terapêuticos e prognósticos.

### 2.8.1 Classificação de Madrid

Em 1953, o VI Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Madrid, estabeleceu a classificação de hanseníase segundo sua tendência de evoluir em

direção a um dos seus pólos, encontrando-se duas formas polares e dois grupos: formas tuberculóide e virchoviana e grupos indeterminados e dimorfo (OPROMOLLA, 2000; CONGRESSO DE LEPROLOGIA, 1953).

A hanseníase indeterminada corresponde à manifestação inicial da doença, podendo passar despercebida ou manifestar-se apenas por áreas com distúrbios de sensibilidade, sem alteração de cor da pele. Caracteriza-se por uma ou poucas manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas, com alteração de sensibilidade pelo comprometimento de ramos terminais da pele, sem acometimento de nervos periféricos (LEHMAN *et al.*, 2005).

A hanseníase tuberculóide surge em indivíduos com boa imunidade celular, a partir da forma indeterminada não tratada. Manifesta-se por uma ou poucas lesões eritematosas, ou eritemato-hipocrômicas, com bordas bem definidas ou discretamente elevadas; existe alteração de sensibilidade bastante evidente, afetando alguns nervos (LEHMAN *et al.*, 2005).

A hanseníase dimorfa manifesta-se por lesões eritematosas, eritemato-violáceas, infiltradas, edematosas, brilhantes, bem delimitadas e bordas externas mal definidas, centro deprimido, aparentemente poupado, com alteração de sensibilidade. O acometimento neural é marcante, dando a esses pacientes um elevado potencial incapacitante (LEHMAN *et al.*, 2005).

A hanseníase virchoviana representa a evolução da hanseníase da forma indeterminada em pacientes não tratados, com predomínio da imunidade humoral. As manchas, aos poucos, tornam-se eritematosas e infiltradas; as bordas ficam imprecisas, perdendo-se os limites da pele normal. Com a evolução da doença, podem surgir pápulas, tubérculos, infiltrações em placas e lesões circunscritas, denominadas hansenomas. Pode ocorrer madarose, que corresponde à perda das sobrancelhas e cílios. O comprometimento dos nervos periféricos e a ocorrência de deformidades podem ser tardios (OPROMOLLA, 2000; SAMPAIO; RIVITTI 2002; LEHMAN *et al.*, 2005).

A hanseníase virchoviana é uma doença sistêmica, com manifestações mucosas e viscerais importantes. Os olhos, nariz, rins, fígado, baço, linfonodos, testículos, supra-renais e ossos podem ser envolvidos, determinando

complicações na ausência de tratamento precoce e/ou tratamento inadequado (LEHMAN *et al.*,2005).

### 2.8.2 Classificação de Ridley e Jopling

Ridley e Jopling, em 1962, propuseram uma classificação baseada em critérios clínicos, histológicos, bacteriológicos e imunológicos, e distinguem cinco formas: tuberculóide polar, virchoviana polar, dimorfa-tuberculóide, dimorfa-virchoviana, dimorfa-dimorfa. A classificação de Ridley e Jopling é a mais precisa, sendo a mais utilizada em pesquisa e não inclui a forma indeterminada no espectro (RIDLEY; JOPLING, 1962, 1966).

### 2.8.3 Classificação da OMS

Com objetivo de simplificar e facilitar a aplicação dos protocolos terapêuticos, a OMS já propôs diferentes classificações. Atualmente, os pacientes são divididos em dois grupos, por meio da contagem de lesões cutâneas. Os casos de hanseníase com até cinco lesões de pele são classificados como PB, e aqueles com seis ou mais lesões cutâneas como MB. A baciloscopia, quando for realizada e positiva, classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões cutâneas (WHO, 2006).

## 2.9. TRATAMENTO

O tratamento da hanseníase deve ser realizado ambulatorialmente nas unidades básicas de saúde e, quando corretamente instituído, garante a cura do paciente (BRASIL, 2001). A poliquimioterapia (PQT), padronizada pela OMS, é constituída pela combinação de medicamentos com administração associada: rifampicina, dapsona e clofazimina (BRASIL, 2001, 2002)

A administração associada da medicação tem como objetivo evitar a resistência medicamentosa do bacilo, comum quando se utiliza somente um medicamento (BRASIL, 2001, 2002).

O esquema padrão de tratamento PQT se aplica a cerca de 95% dos casos e é habitualmente bem tolerado pelos pacientes (BRASIL, 2001).

A PQT é administrada através de esquemas-padrão, de acordo com a classificação operacional do doente em PB ou MB, conforme a Portaria 1.073 do Ministério da Saúde do Brasil, de 2000 (Anexo A). Assim, tem-se que:

- a) o esquema PB padrão utiliza, para pacientes adultos, a combinação de rifampicina e dapsona da seguinte forma: rifampicina em seis doses mensais supervisionadas de 600 mg e dapsona, em doses diárias auto-administradas de 100mg;
- b) o esquema MB padrão utiliza, para pacientes adultos, a combinação de rifampicina, dapsona e clofazimina da seguinte forma: rifampicina, em 12 doses mensais supervisionadas de 600 mg; clofazimina, em doses mensais supervisionadas de 300 mg e doses diárias auto-administradas de 50 mg; e dapsona, em doses diárias auto-administradas de 100 mg.

O critério de alta para os pacientes PB é de seis doses supervisionadas em até nove meses, e, para os pacientes MB, é de 12 doses mensais supervisionadas em até 18 meses.



Para pacientes pediátricos e idosos com baixo peso são utilizados os mesmos esquemas-padrão, com doses adaptadas ao peso corporal, conforme a Portaria 1.073 do Ministério da Saúde do Brasil, 2000.

Os pacientes MB, que iniciam o tratamento com numerosas lesões ou extensas áreas de infiltração cutânea, poderão apresentar regressão mais lenta das lesões de pele. A maioria desses doentes continuará a melhorar com a conclusão do tratamento com 12 doses. É possível, no entanto, que alguns desses casos demonstrem pouca melhora e por isso, possam necessitar de 12 doses adicionais de PQT-MB (BRASIL, 2000)

Os esquemas alternativos podem ser necessários quando comprovada a contra-indicação formal à utilização dos esquemas-padrão, ou a intolerância do paciente a um dos medicamentos da PQT, conforme a Portaria 1.073 do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2000) .

## 2.10 ACOMETIMENTO DE NERVOS PERIFÉRICOS

O *M. leprae* acomete as fibras sensitivas, motoras e autonômicas do sistema nervoso periférico. Na pele, o *M. leprae* invade tanto as fibras sensitivas como as fibras autonômicas, levando à diminuição da sensibilidade cutânea, alteração do teste de histamina e redução ou ausência de sudorese. Quando ocorrem lesões das fibras motoras, a resposta muscular aos estímulos eferentes do sistema nervoso ficará diminuída ou abolida, levando à paralisia e à atrofia muscular (TALHARI *et al.*, 2006).

Exceto na forma indeterminada, em todas as formas clínicas da hanseníase podem ocorrer lesões graves dos nervos periféricos, desencadeando distúrbios sensitivos, motores e deformidades, levando a diferentes graus de incapacidades (TALHARI *et al.*, 2006).

## 2.11 INCAPACIDADE NA HANSENÍASE

A hanseníase é conhecida como doença que causa incapacidades, desfigurações e mutilações no corpo. A presença de incapacidade, já no momento do diagnóstico, indica detecção tardia da doença, com os conseqüentes prejuízos individuais e sociais. Conforme o critério recomendado pelo MS, a incapacidade física do paciente é avaliada nos olhos, mãos e pés e classificada em três graus (BRASIL, 2002).

**QUADRO 1 - Grau de incapacidades**

<b>Grau</b>	<b>Características</b>
<b>0</b>	Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase
<b>1</b>	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos Diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos, e/ou pés (não sente o monofilamento Semmes-Weinstein da cor lilás de dois gramas ou toque da caneta esferográfica de ponta grossa)
<b>2</b>	Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6 metros Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas: garras; reabsorção; mão caída Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo

Fonte: BRASIL, 2001

Quanto à classificação do grau de incapacidade, considera-se o maior grau atribuído.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o comportamento do testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Investigar a soropositividade do teste sorológico ML Flow em controles sadios (sem sintomas clínicos de doenças) de áreas não endêmica e endêmica de hanseníase;
2. Investigar a soropositividade do teste sorológico ML Flow em portadores de tuberculose, HIV e doenças inflamatórias em área não endêmica de hanseníase; em área endêmica, em pacientes com hanseníase, hepatite, HIV, tuberculose, doenças tropicais e psoríase;
3. Investigar a soropositividade do teste sorológico ELISA (PGL-I) em voluntários sadios de áreas não endêmica e endêmica de hanseníase;
4. Investigar a soropositividade do teste ELISA (PGL-I) em portadores de tuberculose, HIV e doenças inflamatórias de área não endêmica de hanseníase; na área endêmica, em portadores de hanseníase, hepatite, HIV, tuberculose, doenças tropicais e psoríase;

5. Investigar a concordância dos testes ML Flow e ELISA (PGL-I) nos portadores de hanseníase e em todos os indivíduos voluntários da pesquisa;
6. Correlacionar os níveis de anticorpos detectados pela técnica de ELISA (PGL-I) e o teste sorológico ML Flow (leitura semi-quantitativa) em área endêmica de hanseníase.

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no Brasil e no Chile. A primeira parte, no Ambulatório de Dermatologia do Centro de Referência em Dermatologia Sanitária do Hospital Eduardo de Menezes da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Esse serviço de referência atende dermatoses em geral, prioritariamente aquelas de interesse sanitário, tais como micoses superficiais, micoses sistêmicas e profundas, leishmaniose, hanseníase, dermatoses do paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), oriundo da própria demanda ou encaminhados por outros serviços da rede pública para esclarecimento diagnóstico e orientação terapêutica.

A segunda parte deste estudo foi conduzida no *Servicio de Medicina Interna del Hospital Del Salvador (Universidad de Chile, Sede Oriente)*, em Santiago de Chile

### 4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população da área endêmica de hanseníase foi constituída de 60 casos novos de hanseníase diagnosticados no Centro de Dermatologia Sanitária do Hospital Eduardo de Menezes ou referenciados ao mesmo, no período de março a dezembro de 2006. Os pacientes foram classificados de acordo com a classificação de Madrid, para abordagem clínica, e pela classificação operacional, para fins de tratamento (Anexos B e C) .

Foram incluídos, ainda, na população estudada, 72 indivíduos considerados controle sadios, isto é, sem sintomas clínicos de doenças, 28 portadores de hepatite, 29 portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida, 27 portadores

de tuberculose, 10 portadores de doenças tropicais (pênfigo foliáceo endêmico, leishmaniose tegumentar americana, paracoccidiodomicose), e, ainda, seis pacientes portadores de psoríase. Os controles sadios de área endêmica de hanseníase foram pessoas que trabalham no Hospital Eduardo de Menezes (estudantes, estagiários, médicos, residentes, enfermeiros, assistentes sociais, fisioterapeutas, técnicos de laboratório e médicos assistentes), policiais, doadores de sangue, e voluntários da população geral, sem sintomas clínicos de doenças.

A população estudada de área não endêmica de hanseníase foi constituída de pacientes atendidos no *Servicio de Medicina Interna do Hospital Del Salvador*, em Santiago de Chile (*Universidad de Chile, Sede Oriente*) e 30 profissionais do referido serviço, sem sintomas clínicos de doenças. Foram estudados 27 casos de tuberculose, 33 portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida e 28 portadores de doenças inflamatórias auto-imunes (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica), conforme mostra a tabela 1.

**TABELA 1**

Descrição dos grupos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

País	Grupo	N
Brasil	G1 – Controle	72
	G2 – Hanseníase	60
	G3 – Hepatite	28
	G4 - HIV	29
	G5 – Tuberculose	28
	G6 – Doenças Tropicais	10
	G7 – Psoríase	6
Subtotal		233
Chile	G8 - Controle	30
	G9 – Tuberculose	27
	G10 –HIV	33
	G11 – Doenças Inflamatórias	28
Subtotal		118
Total		351

Os sujeitos desta pesquisa submeteram-se aos testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos D, E e F ).

A pesquisa foi devidamente aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, (Anexo G) pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo H) e pelo Comitê de Ética do Hospital Del Salvador, em Santiago de Chile. A TABELA 2 apresenta a descrição das variáveis analisadas no estudo e suas categorias.

**TABELA 2**

Descrição das variáveis estudadas nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

Variáveis	Categorias
ELISA (PGL-I)	Variável contínua
ML Flow	0, 1+, 2+, 3+, 4+
Idade	Variável contínua
Sexo	Masculino, feminino
Hanseníase	Caso novo
Número de lesões cutâneas	≤ 5 lesões, ≥ 6 lesões
Número de nervos acometidos	≤ 1 nervo, > 1 nervo
Modo de detecção	Encaminhamento, demanda espontânea, exame de coletividade, exame de contatos, outros modos
Forma clínica	Indeterminada, tuberculóide, dimorfa, virchoviana
Índice baciloscópico	Variável contínua de 0 a 6

As variáveis descritas na TABELA 2 foram coletadas para 11 grupos distintos, sendo sete grupos do Brasil e quatro grupos do Chile. No grupo dos portadores de hanseníase, as variáveis estudadas foram: resultado do teste ML Flow, resultado do teste ELISA, idade, sexo, número de lesões, número de nervos acometidos, modo de detecção, forma clínica, índice baciloscópico. Nos controles e nos portadores de outras doenças, as variáveis estudadas foram: resultado do teste ML Flow, resultado do teste ELISA, idade e sexo.

#### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA

1- Casos novos de hanseníase diagnosticados no serviço de Dermatologia do Hospital Eduardo de Menezes ou referenciados ao mesmo no período de março a dezembro de 2006, bem como os pacientes portadores de dermatoses de caráter infeccioso e aqueles com doenças inflamatórias e auto-imunes atendidos no mesmo período.

2- Para os controles foram selecionadas pessoas sem sintomas clínicos de doenças, e sem contato conhecido com pacientes de hanseníase.

#### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA NÃO ENDÊMICA

1- Voluntários sadios (sem sintomas clínicos de doenças) procedentes do Chile continental.

2- Portadores de tuberculose, doenças inflamatórias e HIV que não tinham nenhuma outra doença associada procedentes do Chile continental.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA

1- Pacientes de hanseníase em tratamento há mais de três meses ou que poderiam ter alguma outra doença associada.



2- Para os portadores de outras doenças foram excluídos aqueles que tivessem alguma outra patologia associada.

3- Para os controles sadios foram excluídas as pessoas com sintomas clínicos de alguma doença e contatos de hanseníase.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA NÃO ENDÊMICA

1- No Chile continental foram excluídos os portadores que tinham mais de uma patologia.

2- Voluntários que tenham residido por mais de seis meses em área endêmica de hanseníase.

#### 4.6 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de observação, transversal e analítico. Foram comparados os resultados do teste sorológico ML Flow e ELISA (PGL-I) realizados em pacientes com hanseníase, em pacientes com doenças infecciosas e não-infecciosas, e controles sadios provenientes de áreas endêmica e não endêmica de hanseníase.

## 4.7 PROCEDIMENTOS

Todos os participantes foram submetidos ao teste sorológico ML Flow e detecção de anticorpos IgM anti-PGL-I por ELISA.

O teste sorológico ML Flow foi registrado de modo qualitativo (positivo ou negativo) e semi-quantitativo (zero, 1+, 2+, 3+ e 4+) de acordo com Bühner-Sékula *et al.* (2003).

Amostras de sangue foram manuseadas de acordo com as normas de biossegurança (disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>). Os materiais utilizados foram devidamente descartados conforme as normas da Vigilância Sanitária (BRASIL, 2003)

### 4.7.1 Teste de ELISA para detecção de anticorpos anti PGL-I no soro

A pesquisa de anticorpos IgM contra PGL-I do *M. leprae* utilizou o sistema de enzima imunoensaio padrão, no qual o antígeno foi o NT-P-BSA (trissacarídeo natural ligado a um radical fosfato e ligado à soro-albumina bovina) (BÜHRER-SÉKULA; SMITS; GUSSENHOVEN, 1998).

As soluções para o soro padrão foram preparadas da seguinte forma:

- a) Diluentes da amostra: 10 µlitros de Tampão Citrato pH 6,0 +/- 0,1; 2% Caseína; 0,1% Tween 20; 0,09% Azida Sódica; 0,1% Kathon GC e 0,01% Comassie Blue
- b) Diluente do Conjugado: 10 µlitros de Tampão Tris pH 6,8 +/- 0,1; 0,1% Kathon GC; 0,02% Sulfato de Gentamicina e 0,01% Ácido Carmínico.

As soluções foram preparadas pelo BTI – Bio Tecnologia Industrial LTDA.

#### 4.7.2 Teste sorológico ML Flow

Neste estudo, foi utilizado o antígeno semi-sintético, trissacarídeo natural ligado à albumina de soro bovino NT-P-BSA.

O procedimento padrão do teste ML Flow é o seguinte:

- a) remove-se o dispositivo do ML Flow do pacote e o coloca na mesa com a janela virada para cima;
- b) pinga-se 5  $\mu$ l de sangue total no suporte de papel do receptáculo redondo da amostra;
- c) adicionam-se 130  $\mu$ l de líquido de tamponamento ao receptáculo redondo de amostra;
- d) é possível identificar uma linha colorida movendo-se através das zonas de teste e controle - isto demonstra que o teste está funcionando;
- e) deve-se ler o resultado após cinco minutos;
- f) os resultados mantêm-se por mais 15 minutos.

Para fins deste trabalho, os resultados do teste ML Flow foram analisados na rotina do serviço por dois leitores independentes e registrados, de modo qualitativo e semi-quantitativo, conforme ilustrado nas figuras 4 e 5.

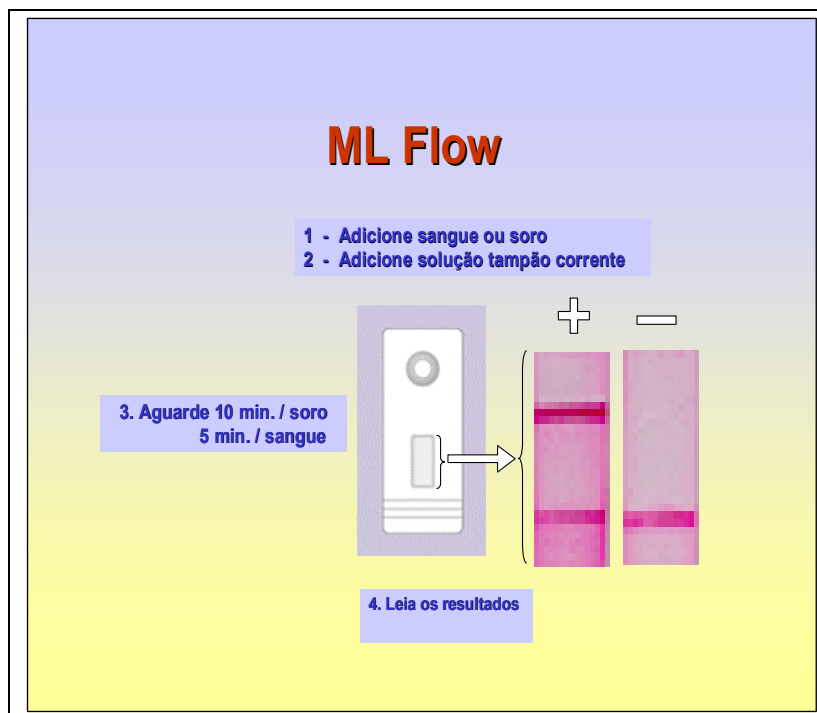


FIGURA 4 – Teste ML Flow adaptado  
Fonte : OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA,2003.

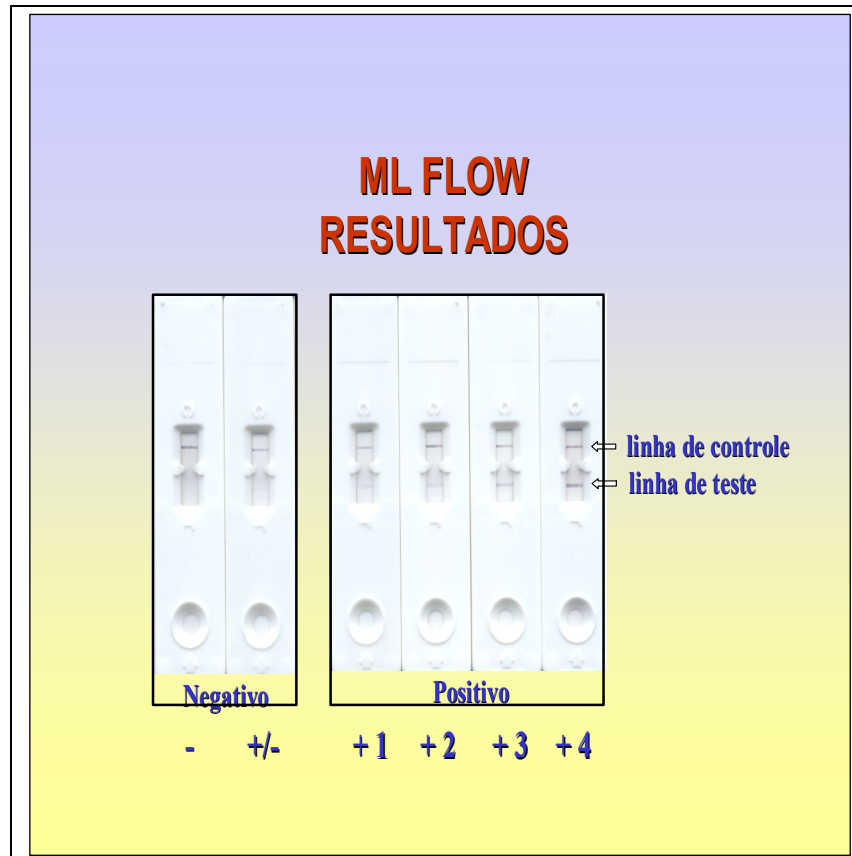


FIGURA 5 – Resultado do teste ML Flow, adaptado  
Fonte: BÜHRER-SÉKULA et. al. (2003)

#### 4.7.2.1 Interpretação do teste sorológico ML Flow

Para a leitura dos resultados, deve-se considerar a linha controle e a linha teste. O teste somente é válido se houver coloração da linha controle em todos os casos. A linha teste deverá corar quando o teste for positivo, o que revela a presença na amostra testada dos anticorpos IgM específicos do *M. leprae* (BÜHRER-SÉKULA, 2003). O resultado negativo é indicado pela ausência de uma linha na faixa do teste e a presença de uma linha na faixa de controle. Se houver a presença de uma linha tênue na faixa de teste, o resultado é considerado

negativo, já que o objetivo do teste é detectar indivíduos com carga bacilar relativamente alta. O resultado positivo é indicado pela presença de uma linha na faixa de teste e na faixa de controle. A positividade do teste é quantificada em 1+, 2+, 3+ e 4+, considerando-se a intensidade da pigmentação registrada na linha teste (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003).

#### 4.8 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS

O primeiro passo da análise estatística é a organização da informação para que se possa extrair dos dados algumas estatísticas descritivas (médias, medianas, amplitudes, variância, entre outras), que evidenciem características dos mesmos. Uma maneira de explorar variáveis qualitativas é através da distribuição de freqüência.

#### 4.9 ANÁLISE GRÁFICA

Para variáveis quantitativas, uma ferramenta bastante útil para explorar as informações contidas nos dados são os gráficos. Em especial, o gráfico conhecido como “Box-plot”, ou gráfico de caixa, que apresenta informações sobre a variabilidade da variável estudada; assim, evidencia os valores mais e menos freqüentes. Outro papel importante deste gráfico é o auxílio na identificação de possíveis pontos atípicos (“out-liers”), além da informação sobre a forma da distribuição da variável. Sua aplicação é fortemente recomendável quando se tem interesse na comparação de grupos. Esse gráfico é construído com base em cinco

medidas de posição. O primeiro quartil (Q1), a mediana e o terceiro quartil (Q3) menor e maior valor. Os pontos fora da caixa e a uma distância superior a  $1,5 \times Q1-Q3$  - a distância interquartil - são denominados de “out-liers”. A Figura 6 ilustra este gráfico. (SOARES; SIQUEIRA, 2002; PAGANO; GAUVREAU, 1993).

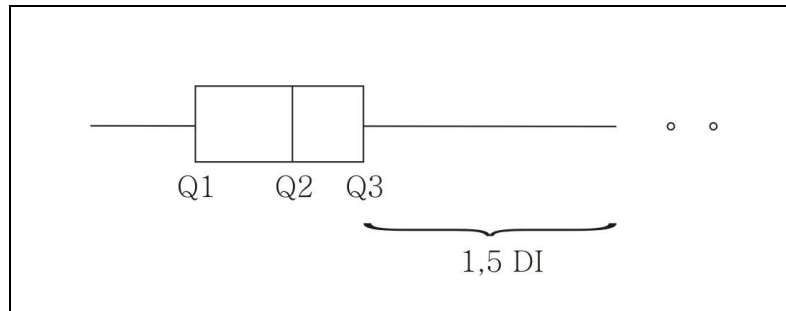


FIGURA 6: Ilustração de um box-plot

Fonte: PAGANO; GAUVREAU, 1993

#### 4.10 ANÁLISE UNIVARIADA

Para a análise de dados categóricos, optou-se por organizá-los em tabelas de contingência. Assim, foi possível analisar a associação entre um único fator e o evento de interesse no estudo. Esse tipo de análise é importante na triagem de variáveis quando se tem interesse em criar um modelo estatístico com finalidade de discriminar populações, encontrando marcadores, fatores de prognóstico ou fatores de risco, especialmente, se o número de variáveis explicativas for grande. Os testes de hipóteses nesse tipo de análise são ferramentas estatísticas poderosas. Existem vários tipos de testes, cada um com a sua aplicação e melhor adequação. Os testes utilizados neste estudo foram brevemente introduzidos.

#### 4.10.1 Teste Qui-quadrado

Empregou-se o teste Qui-quadrado, proposto por Pearson, para avaliar a existência de associação entre duas variáveis qualitativas, geralmente nominais. Esse teste está amplamente difundido em *softwares* estatísticos. A hipótese a ser verificada pelo teste é a de que não existe associação entre as duas variáveis (SOARE; SIQUEIRA, 2002). No caso de variáveis categóricas com ordenação, existem testes que levam em consideração a ordenação entre as categorias das variáveis em estudo. Como exemplo, pode-se citar o teste Qui-quadrado de tendência. Esse teste é adequado quando as duas variáveis envolvidas na análise apresentam ordenação entre suas respectivas categorias. Esse teste pode ser encontrado no *software* Epi-Info, versão 6.0, para o qual foram utilizados os pacotes estatísticos SPSS<sup>®</sup> 12.0 e Answer Tree<sup>®</sup> 3.0 na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). As fórmulas do cálculo do poder de detecção das amostras foram programadas no Microsoft Office Excel 2003.

#### 4.10.2 Teste para variável ordinal

No caso em que somente uma variável possui ordenação, um teste de hipótese adequado, denominado teste para tabelas de contingência RxC com simples ordenação (“Single ordered RxC table”), pode ser encontrado no *software* StatXact versão 6.0. Neste estudo, a variável ML Flow apresenta uma ordenação “natural”. Outras variáveis como sexo, número de nervos, número de lesões cutâneas, entre outras, são variáveis categóricas nominais. Assim, esse teste é o mais recomendado. No entanto, vale ressaltar que, assintoticamente, o teste para



variável com ordenação simples e o Qui-quadrado são equivalentes. Ou seja, para amostras grandes, pode-se utilizar o teste que estiver disponível para o usuário.

#### 4.11 CURVA ROC (*RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC*)

A metodologia denominada curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) tem grande aplicação na medicina diagnóstica. O principal objetivo desse método é classificar indivíduos em grupos. Exemplos na área médica são os testes de diagnósticos que, teoricamente, são capazes de identificar a presença ou ausência de uma determinada doença, ou estágio da doença, com certa medida de acerto. Como se trata de um método estatístico, é perfeitamente possível medir a chance de erro ao utilizar o método para classificar indivíduos em grupos, por exemplo, doente e saudável. Em situações em que existe uma variável ordinal ou contínua que esteja associada à presença ou ausência de doença, ou condição clínica, a utilização da curva ROC é muito útil. Pode ser sugerido pela curva ROC o melhor ponto de corte para classificação de indivíduos em grupos. Isso é feito baseado na sensibilidade e especificidade dos testes de diagnóstico (PAGANO *et al.*, 1993; MARTINEZ *et al.*, 2003). Para isso, é necessário conhecer a população doente e não doente. No caso deste estudo, o grupo doente corresponde aos pacientes clinicamente definidos como portadores de hanseníase, e o grupo não doente corresponde ao grupo controle sadio e os portadores de outras patologias no Brasil.

#### 4.12 MÉDIA DO GRUPO CONTROLE ACRESCIDO DE TRÊS VEZES O VALOR DO DESVIO-PADRÃO

Uma segunda maneira de calcular um ponto de corte para a variável resultado do teste sorológico ELISA (PGL-I) ser definida como negativa ou positiva foi usado a média dos valores de ELISA entre os controles acrescido de três vezes o desvio-padrão (SNEDECOR; COCHRAN, 1989).

#### 4.13 MODELOS LINEARES GENERALIZADOS (GLM)

Os modelos lineares generalizados são extensões dos modelos lineares de regressão múltipla. A principal novidade é que a variável resposta do modelo pode provir de um universo de outras distribuições de probabilidade dentro da família exponencial, deixando de ter obrigatoriamente uma distribuição de probabilidade normal (NELDER; WEDDERBUM, 1972).

O modelo estatístico gama é utilizado em particular para modelos lineares generalizados, pertencente à família exponencial. Esse modelo é especialmente adequado para variáveis aleatórias contínuas que assumem apenas valores positivos, podendo ou não apresentar assimetria. A função de ligação adotada foi de identidade, para facilitar a interpretação dos parâmetros (RUTHERFORD, 2001).

#### 4.13.1 Especificação do Modelo

A estrutura de um GLM é especificada por três componentes:

- a) um componente aleatório, composto por  $n$  observações independentes da variável resposta  $Y$ , com distribuição de probabilidade pertencente à família exponencial;
- b) um componente sistemático, especificando uma função de estrutura linear que relaciona as variáveis explicativas e os parâmetros desconhecidos, produzindo o chamado preditor linear,
- c) uma função de ligação, monótona e diferenciável. Essa função descreve a relação funcional entre a componente sistemática e o valor esperado da componente aleatória (NELDER; WEDDERBUM, 1972).

#### 4.14 REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA

A metodologia de regressão logística é, atualmente, a técnica mais utilizada para análises estatísticas com objetivo de estudar o relacionamento entre uma resposta binária e covariáveis, sendo essas de natureza categórica ou contínua. O modelo de regressão logística binária é o mais conhecido dessa classe de modelos, adequado para a modelagem de respostas binárias (HOSMER; LEMESHOW, 1989). Essa metodologia encontra-se implantada em um número expressivo de *softwares* estatísticos. Entre eles, destacam-se SPSS, MINITAB, S-Plus, Stata, Epi-Info e Log-Xcat. Este último apresenta três possíveis métodos de estimação dos parâmetros do modelo: assintótico, exato e Monte Carlo. A

regressão logística ajustada somente com uma covariável é equivalente à análise de tabela de contingência.

#### 4.14.1 Teste de Wald

Este teste é muito usado para verificar se o efeito de uma determinada covariável é significativo. É muito simples e está presente em todos os *softwares* estatísticos que ajustam modelos de regressão logística. A hipótese a ser testada é  $H_0: \beta_i = 0 \quad (i=1, \dots, k)$ . coeficiente de regressão=diferente de zero exp= “odds” relativa (HOSMER; LEMESHOW, 1989).

#### 4.14.2 Teste de Hosmer & Lemeshow

Este teste foi utilizado para avaliar se o modelo ajustado é adequado, ou seja, se o modelo encontrado, ajusta-se bem aos dados. A hipótese a ser testada é :  $H_0$  : O modelo é adequado ; assim, uma probabilidade de significância maior que o nível de significância especificado pelo pesquisador (usualmente  $\alpha = 0,05$ ) indica que o modelo encontrado é adequado aos dados (HOSMER; LEMESHOW, 1989).

#### 4.15 REGRESSÃO LOGÍSTICA ORDINAL: MODELO DE CHANCES PROPORCIONAIS

Em estudos médicos, é freqüente a presença de variáveis categóricas, muitas delas apresentando ordenação entre as categorias, sendo essas denominadas de variáveis qualitativas ordinais. Os modelos de regressão para respostas dessa natureza foram desenvolvidos na década de 80 (MCCULLAGH, 1980). O *software* estatístico MINITAB apresenta o módulo de regressão logística ordinal, sendo também possível ajustar um modelo multinomial.

Esse modelo foi utilizado em ocasiões em que as categorias de uma variável qualitativa não eram nominais, e, sim, ordinais, e para esse caso, isto significa dizer que quanto maior o escore do resultado, maior é a magnitude da positividade do teste. O resultado do teste sorológico ML Flow pode ser 0, 1+, 2+, 3+ e 4+, sendo que somente o valor zero indica que o teste é negativo.

##### 4.15.1 Teste de Deviance

Este teste foi utilizado para avaliar se o modelo ajustado é adequado, ou seja, se o modelo encontrado ajusta-se bem aos dados. A hipótese a ser testada é:  $H_0$ : O modelo é adequado; assim, uma probabilidade de significância maior que o nível de significância especificado pelo pesquisador (usualmente  $\alpha = 0,05$ ) indica que o modelo encontrado é adequado aos dados (AGRESTI, 1990).

#### 4.16 ESTUDO DE CONCORDÂNCIA

Realizou-se estudo de concordância entre duas leituras do teste ML Flow, entre os resultados dos testes sorológicos ML Flow e ELISA, entre o resultado dos testes e a classificação operacional pela contagem do número de lesões cutâneas e baciloscopia.

O Índice de Kappa foi utilizado para avaliar a concordância, segundo os critérios de Landis & Koch (1977).

##### 4.16.1 Concordância entre as leituras do teste ML Flow

Para aferir a confiabilidade e a reprodutividade do teste sorológico ML Flow, realizou-se o estudo de concordância entre duas leituras. A primeira leitura foi realizada por um profissional do Serviço e a segunda, pelo pesquisador, de modo independente, tanto no Brasil quanto no Chile.

##### 4.16.2 Critérios de concordância

Para o estudo de concordância, utilizou-se o índice de Kappa e, para a interpretação deste índice, foram utilizados os critérios de Landis & Koch, 1977, como mostrado na figura abaixo:

Índice de Kappa	Grau de concordância
< 0,00	POBRE
0,00 – 0,20	MUITO LEVE
0,21 – 0,40	LEVE
0,41 – 0,60	MODERADO
0,61 – 0,80	SUBSTANCIAL
0,81 – 1,00	QUASE PERFEITO

FIGURA 7 – Índice de Kappa  
 Fonte: LANDIS; KOCH, 1977.

#### 4.17 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada no banco de dados da Bireme, Medline, Lilacs, bem como nos sítios da OMS e do MS. Os termos pesquisados foram selecionados nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): hanseníase, leprosy, sorologia, serologia e serology. Os termos baciloscopia e *skin smear* foram pesquisados nos campos títulos e resumo. Foram utilizados outros filtros, tais como: artigos publicados nos últimos cinco anos em português, espanhol, inglês, francês e holandês. Foram realizadas, ainda, pesquisas em bibliotecas universitárias e particulares e selecionados artigos de periódicos, teses, dissertações, monografias, anais de eventos, dentre outros materiais relevantes para o estudo.

Foram utilizadas as recomendações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e, seguindo as normas de Citações (NBR 10520) e Referências (NBR 6023), utilizou-se o sistema de citação autor-data, e por isso as referências foram organizadas em ordem alfabética.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE DESCRITIVA E EXPLORATÓRIA DOS DADOS

#### 5.1.1 Idade

A TABELA 3 apresenta as estatísticas descritivas para a variável idade.

**TABELA 3**

Estatísticas descritivas para a variável idade dos indivíduos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

País	Grupos	N	Média	D.P	Mediana	Mín-Máx
Brasil	G1 - Controle	72	38,6	13,8	35	19 - 83
	G2 - Hanseníase	60	46,4	14,5	46,5	10 - 78
	G3 - Hepatite	28	44,2	16,0	44,5	17 - 71
	G4 - HIV	29	44,1	9,2	41	30 - 63
	G5 - Tuberculose	28	46,6	11,4	49	25 - 68
	G6 - Doenças Tropicais	10	49,5	16,4	49,5	18 - 72
	G7 - Psoríase	6	56,2	4,7	57,5	48 - 60
Chile	G8 - Controle	30	28,4	5,9	27,5	20 - 48
	G9 - Tuberculose	27	48,2	14,4	44	23 - 83
	G10 - HIV	33	39,3	8,6	37	24 - 62
	G11 - Doenças inflamatórias	28	61,8	18,8	58	16 - 96

No Brasil, o grupo controle foi composto por 72 indivíduos com idade média de 38,6 anos. Desses indivíduos 50% tinham idade igual ou inferior a 35 anos. A idade mínima observada foi 19 anos e a máxima, 83 anos. No Chile, o grupo controle foi composto por 30 indivíduos, com idade média de 28,4 anos, sendo que 50% deles tinham idade igual ou inferior a 27,5 anos. A idade mínima observada foi de 20 anos e máxima de 48 anos. No Brasil, o grupo hanseníase foi



composto por 60 pacientes, com idade média de 46,4 anos. A idade mínima observada nesse grupo foi de 10 anos e a máxima de 78 anos. No grupo hepatite, composto por 28 pacientes, a idade média foi de 44,2 anos. A idade mínima observada nesse grupo foi de 17 anos e a máxima de 71 anos. No grupo HIV, com 29 pacientes, a idade média foi de 41 anos, a idade mínima foi 30 anos e a máxima 63 anos. No Chile, o grupo HIV apresentou idade média de 37 anos, sendo observada a idade mínima de 24 anos e máxima de 62 anos. No Brasil, o grupo tuberculose era composto por 28 indivíduos, sendo a idade média de 49,5 anos. No Chile, o grupo tuberculose, com 27 indivíduos, apresentou idade média de 48,2 anos (figura 8).

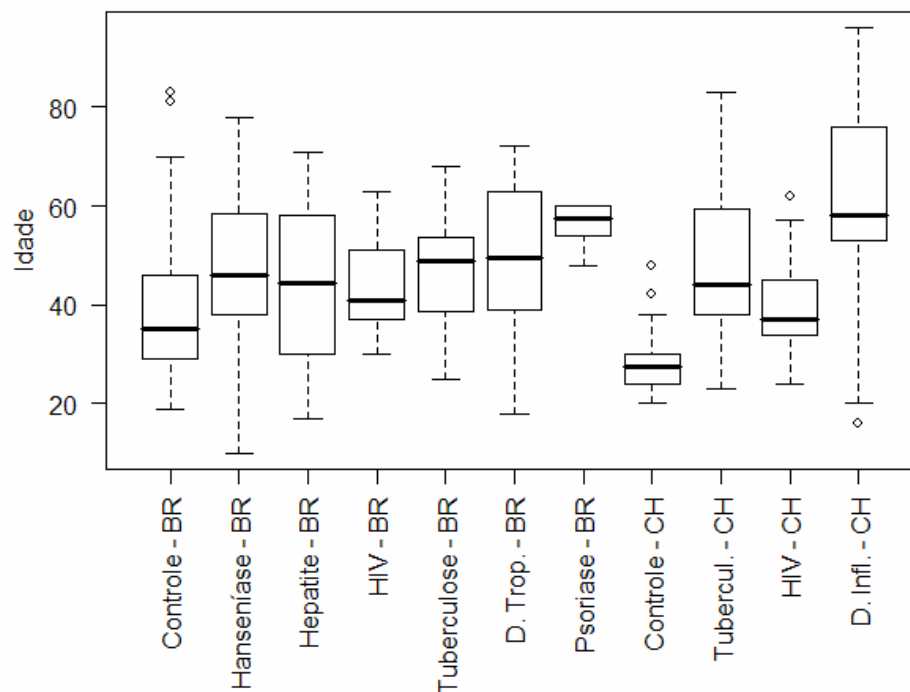


FIGURA 8: Distribuição da variável idade nos grupos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, Brasil, Chile, 2006.

## 5.1.2 Sexo

A TABELA 4 apresenta a distribuição dos indivíduos estudados por sexo, segundo os grupos de estudo.

**TABELA 4**

Distribuição por frequência dos indivíduos estudados segundo a variável sexo dos grupos nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

<b>País</b>	<b>Grupo</b>	<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Brasil	G1 – Controle	Feminino	31	43,1
		Masculino	41	56,9
	G2 – Hanseníase	Feminino	25	41,7
		Masculino	35	58,3
	G3 – Hepatite	Feminino	14	50,0
		Masculino	14	50,0
	G4 – HIV	Feminino	9	31,0
		Masculino	20	69,0
	G5 – Tuberculose	Feminino	10	35,7
		Masculino	18	64,3
	G6 - Doenças Tropicais	Feminino	4	40,0
		Masculino	6	60,0
	G7 – Psoríase	Feminino	4	66,7
		Masculino	2	33,3
Chile	G8 – Controle	Feminino	21	70,0
		Masculino	9	30,0
	G9 – Tuberculose	Feminino	2	7,4
		Masculino	25	92,6
	G10 – HIV	Feminino	8	24,2
		Masculino	25	75,8
	G11 - Doenças inflamatórias	Feminino	21	75,0
		Masculino	7	25,0

No Brasil, o grupo controle foi constituído por 43,1% de indivíduos do sexo feminino; no grupo controle do Chile, o percentual do sexo feminino foi de 70,0%. No grupo hanseníase, 41,7% dos pacientes eram do sexo feminino. No grupo hepatite, do Brasil, 50% dos indivíduos eram do sexo feminino. No Brasil, o grupo HIV foi constituído por 31% do sexo feminino; no Chile, o grupo HIV foi formado por 24,2% de mulheres. No Chile, o grupo doenças inflamatórias foi formado por 75% de mulheres (figura 9).

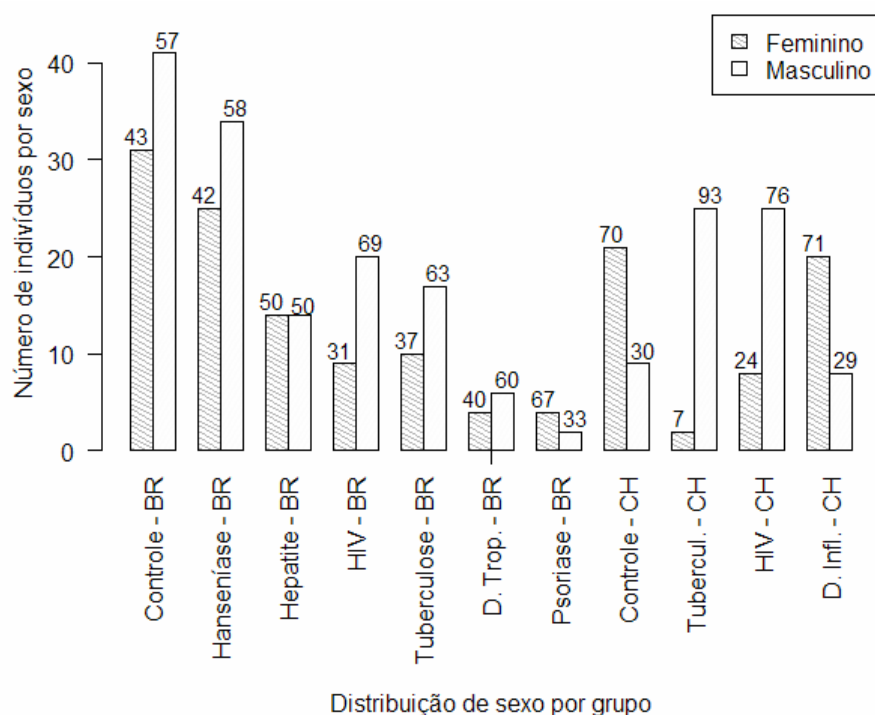


Figura 9: Distribuição dos indivíduos segundo a variável sexo em número absoluto e percentual nos grupos estudados, Brasil, Chile, 2006.

### 5.1.3 Características clínico-epidemiológicas do grupo hanseníase

A TABELA 5 apresenta as características clínicas e sócio-demográficas da população com hanseníase estudada.

O modo de detecção da doença, em 39 (65%) casos, foi via encaminhamento; em 11 (18,3%), houve demanda espontânea do paciente; e, em 10 (16,7%), o paciente chegou ao Serviço por outros modos (e.g., transferência de outra Unidade de Saúde).

A maioria dos pacientes apresentava até cinco lesões cutâneas (57 pacientes; 65%) e um ou nenhum nervo acometido (52 pacientes; 95%).

Ao diagnóstico, 52 pacientes (86,7%) apresentavam grau 0 de incapacidade; 4 (6,7%), grau 1; e 4 (6,7%), grau 2.

Quanto à forma clínica, dois pacientes (3,3%) foram classificados como forma indeterminada, cinco (8,3) como tuberculóides; 37 (61,7%), como dimorfos; e 16 (26,7%) como virchovianos.

Quanto à baciloscopia, 36 pacientes tiveram IB negativo, correspondendo a 60% dos pacientes, enquanto que 24 tiveram IB positivo, equivalente a 40%.

Quanto ao ML Flow, 42 pacientes foram considerados positivos (70%), enquanto que 18 foram negativos (30%).

A tabela 5 permite visualizar a alta especificidade da baciloscopia e baixa especificidade quando comparado com os testes sorológicos que medem uma resposta imunológica mais sensível e menos específica do paciente frente a infecção.

**TABELA 5**

Características clínico-epidemiológicas dos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	35	58,3
Feminino	25	41,7
<b>Idade</b>		
< 15 anos	2	3,3
≥ 15 anos	58	96,7
<b>Modo de Detecção</b>		
Encaminhamento	39	65,0
Demanda espontânea	11	18,3
Exames de coletividade	0	0,0
Exames de contato	0	0,0
Outros modos	10	16,7
<b>Número de lesões cutâneas</b>		
≤ 5	39	65,0
≥ 6	21	35,0
<b>Número de nervos acometidos</b>		
≤ 1	57	95,0
> 1	3	5,0
<b>Grau de Incapacidade</b>		
Grau 0	52	86,6
Grau 1	4	6,7
Grau 2	4	6,7
<b>Forma clínica</b>		
Indeterminada	2	3,3
Tuberculóide	5	8,3
Dimorfa	37	61,7
Virchoviana	16	26,7
<b>Baciloscopia</b>		
Negativa	36	60
Positiva	24	40
<b>ML Flow</b>		
Negativo	18	30
Positivo	42	70

## 5.1.4 Resultado do teste ML Flow

A TABELA 6 apresenta a distribuição por frequência do resultado semi-quantitativo do teste ML Flow nos grupos estudados no Brasil e no Chile. O resultado do Teste ML Flow pode ser 0 (negativo), 1+,2+,3+,4+ (positivo).

**TABELA 6**

Distribuição por frequência do resultado semi-quantitativo do teste ML Flow nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

GRUPOS	ML Flow					Total	
	0	1+	2+	3+	4+		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n	
Brasil	Controle	67(93,1)	5 (6,9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	72
	Hanseníase	18 (30,0)	12(20,0)	6 (10,0)	7(11,7)	17(28,3)	60
	Hepatite	26 (92,9)	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (-)	0 (-)	28
	HIV	28 (96,6)	1 (3,4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	29
	Tuberculose	24 (88,9)	1 (3,7)	2 (7,4)	0 (-)	0 (-)	27
	Doenças Tropicais	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	10
	Psoríase	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (-)	0 (-)	6
Chile	Controle	30 (100,0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	30
	Tuberculose	27(100,0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	27
	HIV	33 (100,0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	33
	Doenças Inflamatórias	28 (100,0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	28

De acordo com a TABELA 6, observa-se que, no Brasil, o grupo Controle apresentou 6,9% de resultados positivos (ML Flow = +1). No grupo Hepatite, dois em 29 indivíduos tiveram resultados positivos para ML Flow. No grupo HIV, observou-se um paciente com ML Flow igual a +1. No grupo Tuberculose, observaram-se três resultados positivos; no grupo Psoríase dos seis pacientes estudados, dois resultados positivos; no grupo Doenças Tropicais dos dez pacientes estudados dois tiveram resultados positivos. E 70% dos casos de

hanseníase tiveram ML Flow positivo. No Chile, todos os grupos tiveram resultados negativos.

#### 5.1.5 Resultado do teste ELISA anti-PGL-I

A TABELA 7 e a Figura 10 apresentam as estatísticas descritivas do resultado do teste ELISA anti-PGL-I para os grupos analisados neste estudo.

**TABELA 7**

Estatísticas descritivas para o resultado do teste ELISA anti-PGL-I  
Em todos os grupos estudados nas áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

<b>País</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>D.P</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín-Máx</b>
Brasil	G1 - Controle	72	0,041	0,071	0,012	0 – 0,350
	G2 - Hanseníase	60	0,486	0,619	0,198	0,001 – 2,301
	G3 - Hepatite	28	0,024	0,037	0,008	0 – 0,125
	G4 - HIV	29	0,014	0,023	0,003	0 – 0,084
	G5 - Tuberculose	28	0,108	0,279	0,016	0 – 1,252
	G6 - Doenças Tropicais	10	0,03	0,029	0,02	0 – 0,078
	G7 - Psoríase	6	0,037	0,058	0	0 – 0,134
Chile	G8 - Controle	30	0,026	0,063	0,004	0 – 0,345
	G9 - Tuberculose	27	0,024	0,044	0,005	0 – 0,199
	G10 - HIV	33	0,017	0,052	0,003	0 – 0,283
	G11 – Doenças inflamatórias	28	0,021	0,054	0,004	0 – 0,266

No grupo Controle do Brasil, foram avaliados 72 indivíduos, e, em média, o resultado do teste ELISA foi de 0,041, com desvio-padrão de 0,071. Observou-se que 50% dos indivíduos tiveram resultado igual ou inferior a 0,012. O mínimo observado em todas as pessoas participantes da pesquisa no Chile foi de 0 e o máximo foi de 0,345. No Chile, a média do grupo controle é de 0,026 e o desvio padrão é de 0,063.

O grupo hanseníase, com 60 pacientes, a média foi de 0,486 e o desvio padrão 0,619, sendo que 50% dos pacientes apresentaram resultado igual ou inferior a 0,198. O mínimo foi de 0,001 e o máximo, de 2,301.

No Brasil, o grupo tuberculose apresentou ELISA (PGL-I) em média de 0,108, consideravelmente maior ao ELISA (PGL-I) do grupo tuberculose do Chile (0,024). A faixa de variação encontrada no grupo tuberculose no Brasil foi de 0 a 1.252, enquanto que no Chile foi de 0 a 0,199.

No Chile, apenas um paciente de cada grupo apresentou teste ELISA (PGL-I) maior ou igual a 0,157, que foi o ponto de corte (*Cut-off*) calculado através da curva ROC, e um controle sadio apresenta valor superior quando utilizada a média do grupo controle acrescida de três vezes o desvio padrão.

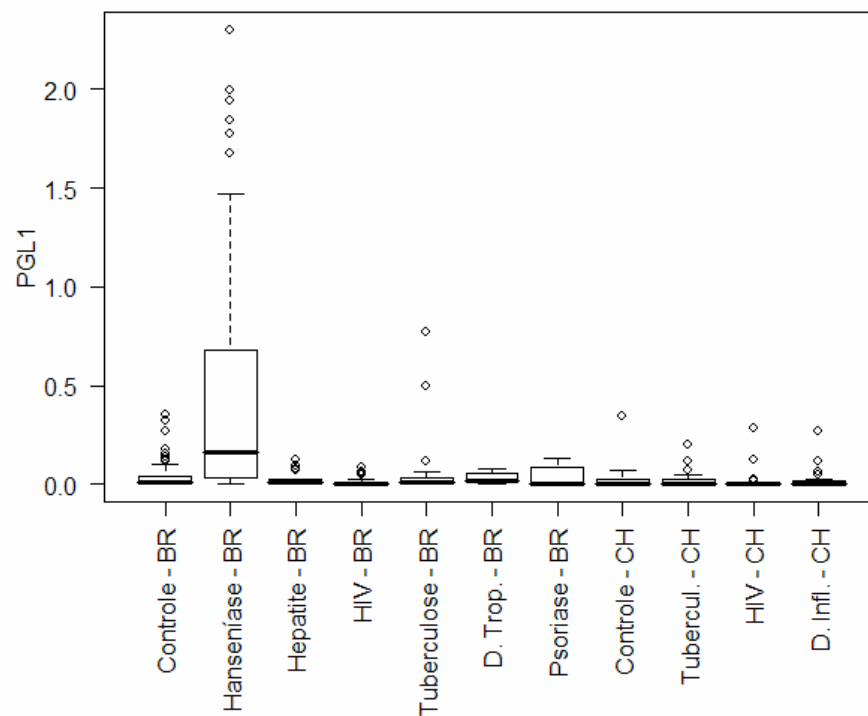


Figura 10: Distribuição do resultado do teste ELISA (PGL-I) segundo os grupos estudados, Brasil, Chile, 2006



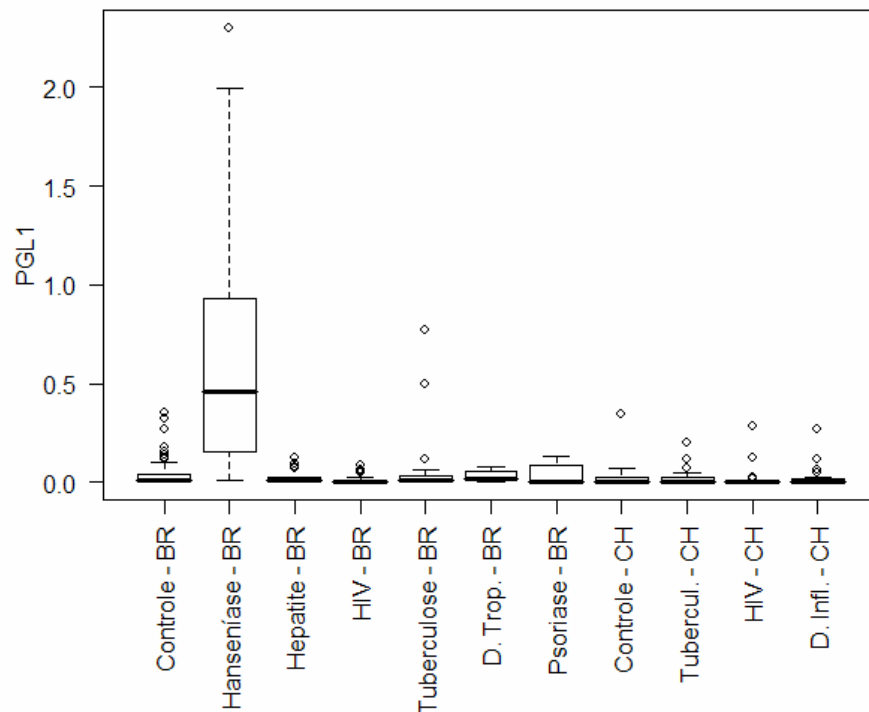


Figura 11: Distribuição do resultado do teste ELISA (PGL-I) segundo os grupos estudados no Brasil e Chile (2006), excluindo do grupo hanseníase os pacientes com resultado de ML Flow = 0

No grupo de pacientes com hanseníase, a mediana dos títulos do ELISA PGL-I, quando excluídos aqueles com ML Flow negativo (0), aproxima-se do 0,5 (Figura 11).

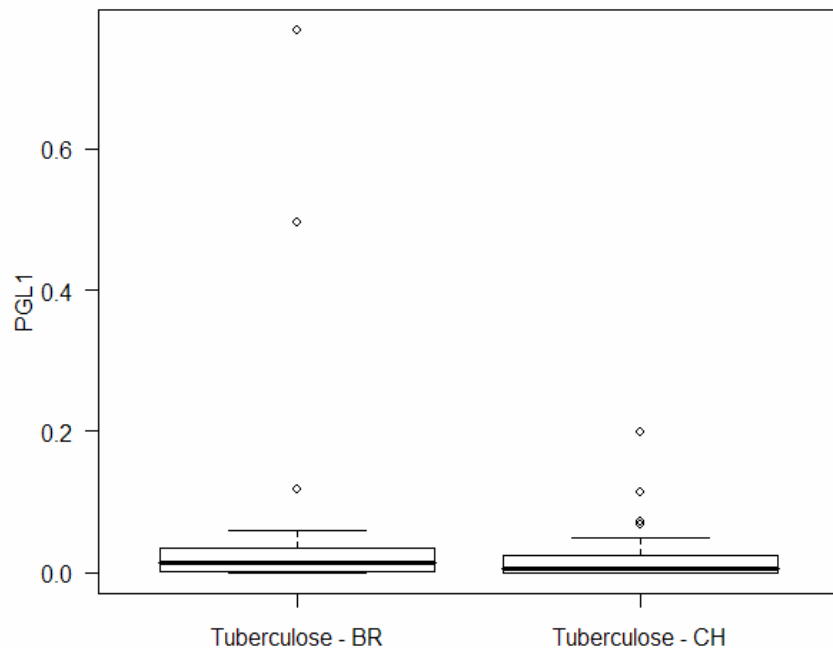


Figura 12: Comparação da distribuição da variável ELISA (PGL-I ) dos grupos de Tuberculose do Brasil e Chile, 2006

A mediana dos títulos do teste ELISA PGL-I em pacientes com tuberculose foi três vezes maior no Brasil quando comparado ao Chile (Tabela 7, Figura 12).

## 5.2 ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO DO TESTE ML FLOW

### 5.2.1 Análise univariada: resultado do teste ML Flow *versus* covariáveis

Foram consideradas como variáveis potencialmente significativas aquelas que apresentaram, na análise univariada, um valor-p menor ou igual a 0,25. São elas: sexo ( $p = 0,05$ ), número de lesões cutâneas ( $p = 0,02$ ), baciloscopia ( $p < 0,001$ ). Essas variáveis foram estudadas conjuntamente na análise múltipla. O resultado da análise de associação de cada covariável com o resultado do teste ML Flow foi apresentado na TABELA 8.

**TABELA 8**

Análise univariada dos fatores associados à positividade do teste ML Flow nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

<b>Variáveis</b>	<b>Odds</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Idade</b>			
A cada um ano	0,98	(0,94; 1,02)	0,375
<b>Sexo</b>			
Feminino	1,0		
Masculino	3,14	(1,00 ; 9,87)	0,050*
<b>Modo de Detecção</b>			
Demanda espontânea	1,0		
Encaminhamento	0,44	(0,08 ; 2,36)	0,341
Outros	0,52	(0,06 ; 4,00)	0,529
<b>Número de Lesões Cutâneas</b>			
≤ 5 lesões	1,0		
≥ 6 lesões	6,61	(1,35 ; 32,43)	0,020*
<b>Número de Nervos</b>			
≤ 1 nervo	1,0		
> 1 nervo	0,85	(0,07 ; 10,02)	0,897
<b>Grau de Incapacidade</b>			
Grau 0	1,0		
Grau 1	1,33	(0,13 ; 13,82)	0,809
Grau 2	1,33	(0,13 ; 13,82)	0,809
<b>Baciloscopia</b>			
Negativa	1,0		
Positiva	20,58	(2,50 ; 169,12)	<0,001*

\*p<0,25

### 5.2.2 Análise múltipla: resultado do teste ML Flow *versus* covariáveis

Na análise de associação, considerando todos os fatores potencialmente significativos, somente as variáveis baciloscopia e número de lesões cutâneas, mostraram significância estatística, ou seja, estão fortemente associadas com a soropositividade do teste ML Flow (TABELA 9).

**TABELA 9**

Análise múltipla dos fatores associados à soropositividade do teste ML Flow nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Variáveis	Odds	IC 95%	Valor-p
<b>Baciloscopia</b>			
Negativa	1,0		
Positiva	19,38	(2,28 ; 164,96)	0,007
<b>Número de Lesões Cutâneas</b>			
≤ 5 lesões	1,0		
≥ 6 lesões	6,04	(1,11 ; 32,95)	0,020

O indivíduo com baciloscopia positiva tem aproximadamente 19 vezes a chance (OR:19,38) de ter um resultado positivo no ML Flow quando comparado ao que apresenta baciloscopia negativa.

O indivíduo com mais de cinco lesões cutâneas tem aproximadamente seis vezes (OR:6,0) a chance de apresentar um resultado positivo no teste ML Flow quando comparado com o indivíduo que apresenta até cinco lesões.

### 5.3 ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO DO TESTE ELISA ANTI-PGL-I

Para verificar se existe associação entre o resultado do teste ELISA anti-PGL-I e as covariáveis idade, sexo, modo de detecção, número de lesões cutâneas, números de nervos comprometidos, grau de incapacidade, índice baciloscópico, utilizou-se o modelo gama. O resultado do teste ELISA é variável quantitativa contínua positiva e tem distribuição fortemente assimétrica.

A seguir, são apresentados os coeficientes estimados, respectivos erros padrões, estatística t e valor-p.

5.3.1 Análise Univariada: resultado do teste ELISA anti-PGL-I *versus* covariáveis

Nessa fase, foram identificadas as variáveis potencialmente significativas para ajuste pela análise múltipla. O nível de significância (valor-p) adotado nessa fase foi de 0,25. A TABELA 10 mostra os resultados dessa análise.

**TABELA 10**

Análise univariada dos fatores associados ao resultado do teste ELISA anti-PGL-I nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Variáveis	Coefficiente de regressão	Erro padrão	Estatística "t"	Valor-p
<b>Idade</b>				
A cada um ano	-0,013	0,004	-2,927	0,005*
<b>Sexo</b>				
Masculino	0,211	0,155	1,363	0,178*
<b>Modo de Detecção</b>				
Encaminhamento	-0,143	0,254	-0,561	0,577
Outros	-0,106	0,312	-0,340	0,735
<b>Número de Lesões Cutâneas</b>				
≥ 6 lesões	0,041	0,029	1,398	0,167*
<b>Número de Nervos</b>				
> 1 nervo	-0,068	0,011	-6,306	<0,001*
<b>Grau de Incapacidade</b>				
Grau 1	-0,076	0,287	-0,266	0,791
Grau 2	-0,207	0,210	-0,986	0,328
<b>Índice Baciloscópico</b>				
IB	0,350	0,123	2,842	0,006*

\*p<0,25

Foram consideradas variáveis potencialmente significativas para explicar a variação do valor do PGL-I, através do modelo gama, todas aquelas que apresentaram p-valor inferior a 0,25. São elas: idade, sexo, número de lesões, número de nervos e índice baciloscópico.

### 5.3.2 Análise Múltipla: resultado do teste ELISA anti-PGL-I *versus* covariáveis

Estudando todas as variáveis indicadas na análise univariada, somente a idade e o número de nervos se mostraram importantes para explicar a variação do PGL-I na população de portadores de hanseníase. Os resultados do ajuste do modelo múltiplo são apresentados na TABELA 11.

**TABELA 11**

Análise múltipla dos fatores associados ao resultado do teste ELISA anti-PGL-I nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Variáveis	Coeficiente de regressão	Erro padrão	Estatística "t"	Valor-p
Idade	0,001	<0,001	2,866	0,006
Nervos ( $\leq 1$ )	-0,004	0,002	-2,789	0,007

O aumento de um ano na idade acarretou o aumento de 0,001 no valor do resultado do teste ELISA. O portador de hanseníase com um ou nenhum nervo comprometido apresentou resultado do teste ELISA em média 0,004 mais baixo, quando comparado com aquele que apresentou mais de um nervo comprometido.

#### 5.4 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O RESULTADO DOS TESTES ML FLOW E ELISA ANTI-PGL-I

Para avaliar a associação entre o teste ML Flow, categorizado em cinco níveis e o resultado do teste ELISA anti-PGL-I, usou-se a metodologia de modelos lineares generalizados. O modelo adequado para o caso é o modelo gama.

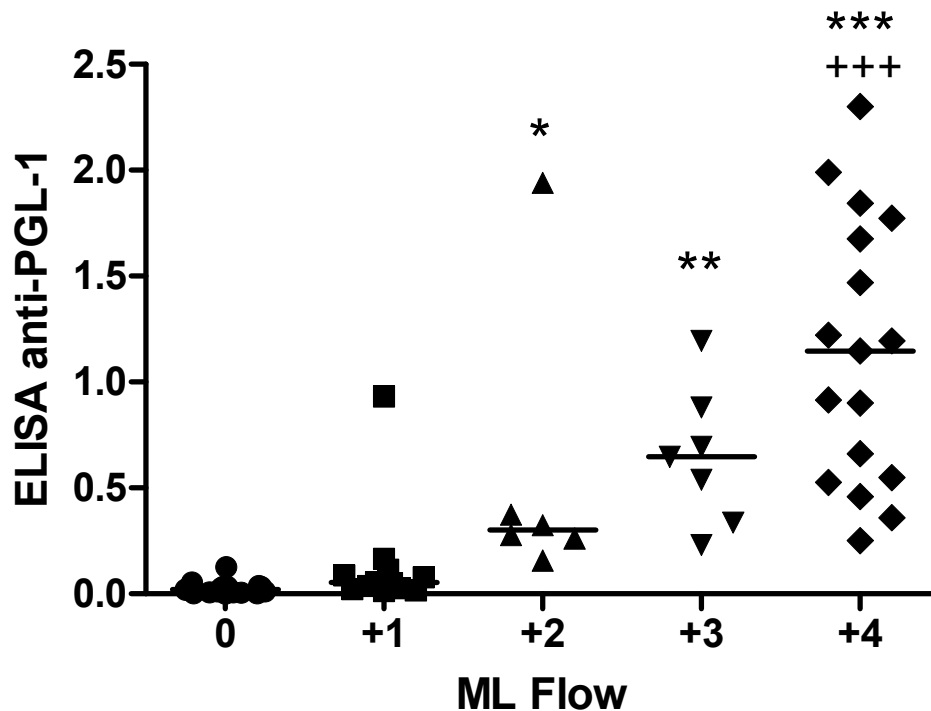
**TABELA 12**

Quantificação da associação entre os resultados dos testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Resultado do teste	Estimativa	Erro-padrão	Estatística "t"	Valor-p
ML Flow = +1	0,117	0,047	2,512	0,015
ML Flow = +2	0,540	0,261	2,068	0,044
ML Flow = +3	0,619	0,281	2,205	0,032
ML Flow = +4	1,106	0,315	3,514	0,001

Através do modelo gama, a associação entre os testes sorológicos ELISA (PGL-I) e ML FLOW pôde ser avaliada. Assim, um paciente com resultado do teste sorológico ML FLOW igual a um apresentou, em média um acréscimo de 0,117 no valor do teste ELISA (PGL-I). Um paciente com ML Flow igual a dois apresentou em média o acréscimo de 0,540 no valor do teste ELISA (PGL-I); o ML Flow igual a três levou ao aumento de 0,619 no teste ELISA (PGL-I); e ML Flow igual a quatro levou ao aumento de 1,106 no teste ELISA (PGL-I).





**Figura 13 – Dosagem sérica de anticorpos anti-PGL-1 por teste ELISA nos portadores de hanseníase com diferentes resultados do teste ML Flow.** O resultado do teste ELISA é apresentado em densidade óptica (DO) a 450/630 nm. Resultado negativo do teste ML Flow: 0 (N=18). Resultado positivo do teste ML Flow: +1 (N=12); +2 (N=6); +3 (N=7); +4 (N=17). O nível de significância estatística estabelecido foi de  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada com o teste Kruskal-Wallis, seguido pelo teste Dunn de comparação múltipla. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (vs. grupo 0). +++  $p < 0,001$  (vs. grupo +1).

## 5.5 DEFINIÇÃO DO VALOR DO PONTO DE CORTE (*CUT-OFF*) PARA O TESTE SOROLÓGICO ELISA ANTI-PGL-I

### 5.5.1 Método da curva ROC

Foi necessário estabelecer um ponto de corte para a variável resultado do teste ELISA anti-PGL-I ser definida como negativa e positiva. Adotou-se, como padrão-ouro, o diagnóstico clínico que definiu o grupo Hanseníase e o grupo Controle (sem sintomas clínicos de doenças) do Brasil.

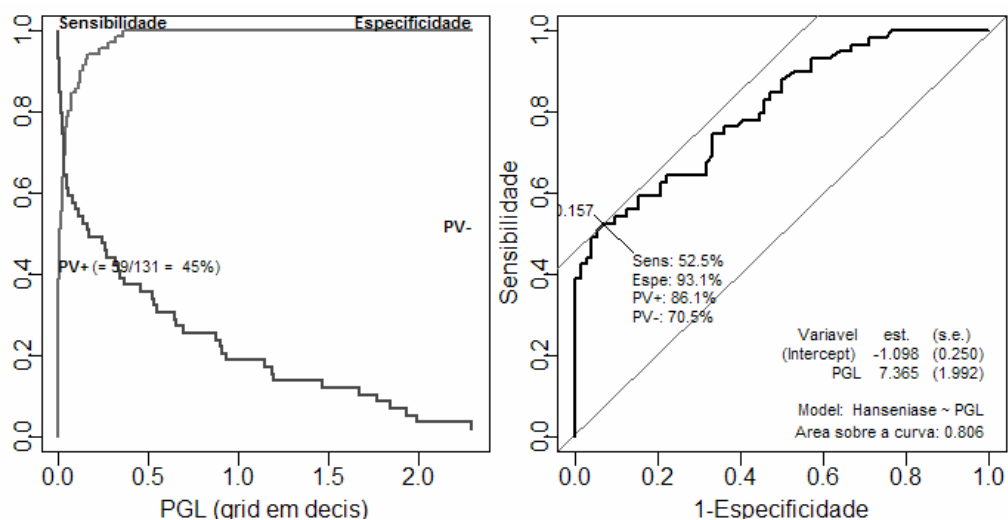


FIGURA 14: Curva ROC para o resultado do teste ELISA anti-PGL-I nos pacientes do grupo hanseníase versus os grupos controles sadios, Brasil, 2006

Foi considerado padrão-ouro o grupo Hanseníase. O valor de 0,157 foi estabelecido como ponto de corte (*Cut-off*).

Na análise da curva ROC, observou-se que o valor do teste ELISA anti-PGL-I que resultou em maior sensibilidade e especificidade, com maior área sobre a curva, foi de 0,157. Considerando 60 pacientes portadores de hanseníase, o valor médio do teste ELISA (PGL-I) foi de 0,486, sendo que metade dos pacientes apresentou valor de ELISA (PGL-I) inferior ou igual a 0,198. Observou-se uma variação alta, com desvio-padrão em torno de 0,619. Na análise univariada, somente idade e o número de nervos foram importantes para explicar a variação do ELISA (PGL-I) na população de pacientes de hanseníase.

#### 5.5.2 Método da média do grupo controle acrescido de três vezes o valor do desvio-padrão

Para análise do ponto de corte para o teste sorológico ELISA anti-PGL-I, um método alternativo que pode ser usado é o da média dos valores do ELISA acrescido de três vezes o valor do desvio-padrão do grupo controle do Brasil. Estima-se que 99% das observações da distribuição do anti-PGL-I está entre +3 e -3 desvio-padrão. Dessa forma, o valor do ponto de corte foi estabelecido em 0,251.

## 5.6 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA

### 5.6.1 Concordância entre as leituras do teste ML Flow

A concordância observada entre a primeira leitura, realizada pelos profissionais do serviço, e a segunda leitura, realizada pelo pesquisador, foi quase perfeita, com kappa de 0,98, conforme os critérios definidos por Landis & Koch (TABELA 13).

**TABELA 13**

Concordância entre as duas leituras do teste ML Flow na população estudada em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase, 2006

		PRIMEIRA LEITURA		Total
		POSITIVA	NEGATIVA	
SEGUNDA LEITURA	POSITIVA	56	1	57
	NEGATIVA	0	293	293
Total		56	294	<b>350</b>
<b>Índice de kappa = 0,98; Valor-p &lt; 0,001</b>				

\* Um paciente foi excluído porque não foi feita a 2ª leitura

### 5.6.2 Concordância entre os testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I

Para o estudo de concordância entre os testes ML Flow e ELISA (PGL-I), utilizou-se o índice kappa, de acordo com os critérios definidos por Landis & Koch. O índice Kappa foi utilizado para mensurar a concordância entre os resultados de

duas avaliações diferentes. O teste sorológico ML Flow foi categorizado em positivo e negativo. O teste sorológico ELISA (PGL-I) foi classificado em positivo e negativo, sendo que essa categorização foi realizada segundo os pontos de corte de 0,157, estabelecido pelo método da curva ROC, e de 0,251, estabelecido pelo método da média acrescido de três vezes o desvio-padrão. Assim, usou-se o Índice de Kappa para avaliar a concordância e os critérios de Landis & Koch para interpretação deste índice.

**TABELA 14**

Concordância entre os resultados dos testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I (*Cut-off*  $\geq$  0,157) nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

		ML Flow		Total
		Negativo	Positivo	
ELISA ( <i>Cut-off</i> $\geq$ 0,157)	Negativo	18	10	29
	Positivo	0	32	31
Total		18	42	<b>60</b>
<b>Índice de kappa = 0,685; IC95% (0,475; 0,840); Valor-p &lt; 0,001</b>				

A concordância entre os testes sorológicos ELISA (*Cut-off* = 0,157) e ML Flow nos portadores de hanseníase é mostrada na TABELA 14. Verificou-se concordância substancial (83,33%; índice de Kappa = 0,658).

**TABELA 15**

Concordância entre os resultados dos testes sorológicos ML Flow e ELISA anti-PGL-I  
(*Cut-off*  $\geq 0,157$ ) em todos os grupos estudados, 2006

		ML Flow		Total
		Negativo	Positivo	
ELISA ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,157$ )	Negativo	285	23	308
	Positivo	9	34	43
	Total	294	57	351

Índice de kappa = 0,628 IC95% (0,510 ; 0,746) p-valor = 0,000

**TABELA 16**

Concordância entre os resultados dos testes sorológicos ML Flow e ELISA anti-PGL-I  
(*Cut-off*  $\geq 0,251$ ) em todos os grupos estudados, 2006

		ML Flow		Total
		Negativo	Positivo	
ELISA ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,251$ )	Negativo	287	27	308
	Positivo	7	30	43
	Total	294	57	351

Índice de kappa = 0,585 IC95% (0,484 ; 0,687) p-valor = 0,05

A concordância entre os testes sorológicos ELISA (*Cut-off*  $\geq 0,157$  e  $0,251$ ) e ML Flow para todos os grupos estudados é mostrada na tabelas 15 e 16. Verificou-se concordância substancial (índice Kappa = 0,628) e moderada (índice Kappa = 0,585).

**TABELA 17**

Concordância entre os resultados dos testes ML Flow e ELISA anti-PGL-I (*Cut-off*  $\geq$  0,251) nos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

		ML Flow		<b>Total</b>
		Negativo	Positivo	
ELISA ( <i>Cut-off</i> $\geq$ 0,251)	Negativo	18	14	32
	Positivo	0	28	28
<b>Total</b>		18	42	<b>60</b>

**Índice de kappa = 0,545; IC95% (0,358; 0,731); Valor-p < 0,001**

De acordo com os critérios definidos por Landis & Koch, tem-se uma concordância moderada (76,7%; índice de Kappa = 0,545) entre o resultado do teste ML Flow e do teste ELISA quando se usa o ponto de corte de 0,251 para esse último nos portadores de hanseníase.

### 5.6.3 Concordância entre os resultados dos testes sorológicos e as covariáveis no grupo hanseníase

Nessa etapa, foi analisada a concordância entre os resultados do teste ML Flow e do teste ELISA anti- PGL-I e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase, que são: número de lesões cutâneas e baciloscopia.

**TABELA 18**

Concordância entre o resultado do teste ML Flow e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Variáveis	Categoria	Teste ML Flow		Índice Kappa (concordância)	IC 95%	Valor-p
		Negativo	Positivo			
Número de lesões cutâneas	≤ 5 lesões	16	23	0,256 (58,3%)	0,078; 0,434	0,011
	≥ 6 lesões	2	19			
Baciloscopia	Negativa	17	19	0,383 (66,7%)	0,192; 0,578	<0,001
	Positiva	1	23			

A concordância verificada entre o teste sorológico ML Flow e a contagem de lesões cutâneas foi considerada leve (58,3%; índice Kappa = 0,256); e entre ele e a baciloscopia, leve (66,7%; índice Kappa = 0,383).

**TABELA 19**

Concordância entre o resultado do teste ELISA anti-PGL-I (*Cut-off* ≥ 0,157) e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Variáveis	Categoria	ELISA ( <i>Cut-off</i> ≥ 0,157)		Índice Kappa (concordância)	IC 95%	Valor-p
		Negativo	Positivo			
Número de lesões cutâneas	≤ 5 lesões	22	17	0,248 (61,7%)	0,02 0,475	0,039
	≥ 6 lesões	6	15			
Baciloscopia	Negativa	25	11	0,539 (76,7%)	0,335 0,742	0,000
	Positiva	3	21			

A concordância verificada entre o teste ELISA, com ponto de corte de 0,157, conforme estabelecido pelo método da curva ROC e a contagem de lesões cutâneas foi considerada leve (61,7%; índice Kappa = 0,248) e entre ele e a baciloscopia, moderada (76,7%; índice Kappa = 0,539) (TABELA 19).



**TABELA 20**

Concordância entre o resultado do teste ELISA anti-PGL-I (*Cut-off*  $\geq 0,251$ ) e as covariáveis relacionadas aos portadores de hanseníase atendidos no Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil, 2006

Variáveis	Categoria	ELISA ( <i>Cut-off</i> $\geq 0,251$ )		Índice Kappa (concordância)	IC 95%	Valor-p
		Negativo	Positivo			
Número de lesões cutâneas	$\leq 5$ lesões	23	16	0,150 (58,3%)	-0,224; 0,525	0,233
	$\geq 6$ lesões	9	12			
Baciloscopia	Negativa	28	8	0,595 (80,0%)	0,391; 0,798	<0,001
	Positiva	4	20			

A concordância verificada entre o teste ELISA, com ponto de corte de 0,251, conforme estabelecido pelo método da média acrescido de três vezes o desvio-padrão e a contagem de lesões, muito leve (58,3%; índice Kappa = 0,150) e entre ele e a baciloscopia, moderada (80,0%; índice Kappa = 0,595) (TABELA 20).

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 INTRODUÇÃO

Este estudo foi desenvolvido com intuito de avaliar a especificidade e a sensibilidade dos testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase. Considerou o relato de alguns autores sobre uma possível não especificidade do PGL-I, ou seja, presença em outras micobactérias; tornou-se, portanto, necessário avaliar o desempenho de testes sorológicos que detectam anticorpos anti-PGL-I na classificação de pacientes com hanseníase (KAZDA; IRGENS; HOLK, 1990; VISSA; BRENNAN, 2001).

Os resultados desta investigação mostraram que, em área não endêmica de hanseníase, o ML Flow não apresentou resultado positivo nos participantes testados; o ELISA (PGL-I) foi positivo em 4 e 3 voluntários, quando se utilizou a curva ROC (ponto de corte 0,157) e a média + 3 dp (ponto de corte 0,251), respectivamente. Em área endêmica, o ML Flow apresentou resultados positivos em 70% dos pacientes com hanseníase; foi também observada baixa proporção de resultados positivos em todos os grupos estudados (Tabela 6), inclusive o dos participantes sadios (controles). Entre os pacientes com diagnóstico de hanseníase 53,3 e 46,7% testaram positivos ao ELISA (PGL-I) quando se utilizou os pontos de corte 0,157 e 0,251, respectivamente. Resultados positivos foram observados nos participantes do grupo controle (6,9 e 4,2%) e tuberculose, (10,7%) utilizando-se os mesmos pontos de corte (Tabela 7).

As duas leituras independentes do teste ML Flow identificaram apenas um caso discordante entre os 351 participantes testados, o que indica alta confiabilidade da interpretação do ML Flow (Tabela 13). A comparação do ML Flow com o ELISA (PGL-I) nos pacientes de hanseníase mostrou índices kappa de 0,628 (substancial) e 0,585 (moderado), considerando-se os pontos de corte 0,157 e 0,251. Entre todos os grupos estudados os índices kappa foram 0,685 e 0,545,

respectivamente. A análise da relação entre os valores semi-quantitativos do ML Flow e os títulos do ELISA (PGL-I) mostrou correlação positiva (Tabela 12); isto evidenciou que: (1) existe concordância (de moderada a substancial) entre os testes utilizados; (2) os testes comportaram de modo semelhante na detecção quantitativa de anticorpos anti-PGL-I.

## 6.2 FATORES ASSOCIADOS À SOROPOSITIVIDADE DO TESTE SOROLÓGICO ML FLOW

Observou-se soronegatividade do ML Flow em todos os participantes de área não endêmica; a proporção detectada de soropositividade do ML Flow em indivíduos sadios de área endêmica de hanseníase foi de 6,9%.

No grupo de pacientes com tuberculose em área não endêmica também foi observada a soronegatividade do teste ML Flow; em área endêmica foram detectados três resultados positivos em pacientes internados. A positividade do teste ML Flow em indivíduos sem hanseníase varia de acordo com o nível de endemicidade da hanseníase na área geográfica em que o teste foi utilizado (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). Estes achados sugerem que populações de área sem hanseníase, não desenvolvem anticorpos contra o antígeno PGL-I do *M. leprae*; em populações de área endêmica, a soropositividade indica contato com o bacilo. Modelos etiológicos atuais mostram que em doenças infecciosas o agente é necessário, mas não suficiente para a manifestação da doença (SOEBONO; KLASTAR, 1991).

A análise de regressão logística múltipla conduzida com os resultados da área endêmica mostrou associação da soropositividade do ML Flow com o número de lesões cutâneas maior que cinco e com a baciloscopia; isto evidencia a capacidade do teste em detectar pacientes multibacilares ( $\geq 6$  lesões e baciloscopia positiva). Não se evidenciou significância estatística com idade, sexo, modo de detecção, número de nervos comprometidos e grau de incapacidade. Em estudos com casos novos de hanseníase em Minas Gerais, foi relatada a

associação estatística da soropositividade com idade maior que 15 anos, número de lesões cutâneas maior que cinco, número de nervos acometidos maior que um e baciloscopia positiva (GROSSI, 2005). Outro estudo realizado no mesmo Centro de Referência, mostrou associação da soropositividade do ML Flow com o número de lesões cutâneas maior que cinco, com grau de incapacidade 1 ao diagnóstico e com baciloscopia positiva (LYON, 2005). No presente estudo, somente dois pacientes tinham idade inferior a 15 anos; as diferenças observadas com relação ao número de nervos acometidos e o grau de incapacidade poderiam ser explicadas por possíveis diagnósticos e encaminhamentos mais precoces para os Centros de Referência e uma provável melhoria nas ações de controle da hanseníase.

A soropositividade do ML FLOW em portadores de hanseníase foi de 70%, enquanto que, em outros estudos, foram encontrados 72,9% (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003), 57% (LYON, 2005), 50,7% (GROSSI, 2005). A maior proporção de pacientes positivos nesta investigação, quando comparado às investigações conduzidas em Minas Gerais, poderia ser explicada pelo fato de que todos os pacientes no presente estudo foram identificados em Centro de Referência, para onde são encaminhados, em geral, casos mais complexos, predominantemente multibacilares.

### 6.3 FATORES ASSOCIADOS À SOROPOSITIVIDADE DO TESTE SOROLÓGICO ELISA (PGL-I)

Foram definidos dois pontos de corte: o primeiro (0,157) utilizando-se a curva ROC; o segundo (0,251) média + 3 desvios-padrão. Esta escolha permitiu dois cenários distintos: (1) utilizando o ponto de corte 0,157 um número pequeno de pacientes MB deixaria de ser identificado (poucos falso-negativos); em compensação, uma maior proporção de pacientes PB seria classificada como MB (falso-positivos); (2) com o ponto de corte 0,251, a situação inverte-se: maior

proporção de falso-negativos e menor proporção de falso-positivos. Maior proporção de falso-positivos implicaria em tratamento com três medicamentos por maior período de tempo; isto poderia provocar maior número de eventos adversos e maior custo. Por outro lado, maior proporção de falso-negativos implicaria em tratamento com dois medicamentos por menor período de tempo; isto poderia estar associado ao aparecimento de recidivas e resistência bacteriana.

A proporção da soropositividade do teste ELISA (PGL-I) em área não endêmica foi baixa; a maioria dos participantes com teste positivo apresentou a mediana dos títulos (densidade ótica) abaixo dos pontos de corte utilizados, resultados compatíveis com estudos prévios (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 1998, 2003). Os poucos casos com títulos acima dos pontos de corte poderiam ser explicados, de acordo com relatos anteriores, por reações cruzadas com outros patógenos, antígenos com estrutura semelhante ao PGL-I ou genótipo das populações estudadas (KAZDA; IRGENS; HOLK; 1989; FINE, 1990, 1991; SOEBONO; KLATSER; 1992; CARTEL *et al.*, 1994).

Na área endêmica, a soropositividade do teste sorológico ELISA (PGL-I), considerando os pontos de corte utilizados, em pacientes do grupo controle, foi de 6,9 e 4,2%, indicando possível exposição prévia ao *M. leprae*; estas proporções foram menores quando comparadas àquelas relatadas no estudo realizado em área endêmica que mostrou percentuais de 12,0 e 17,9% em participantes sadios e com outras doenças de pele, respectivamente (BÜRHER-SÉKULA *et al.*, 2003). A diferença observada poderia ser atribuída aos diferentes pontos de corte utilizados e ao fato do estudo anterior ter sido conduzido em áreas com maiores prevalências.

O grupo de pacientes com hanseníase mostrou a mediana do título de ELISA (PGL-I) bem mais alto, quando comparado com os resultados de pacientes dos outros grupos estudados, similar à literatura (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). Quando foram excluídos do grupo hanseníase os pacientes que tinham o ML Flow negativo, a mediana do ELISA (PGL-I) aumentou consideravelmente. Isto poderia ser explicado pelo fato de que o ML Flow igual a zero, possivelmente identificaria pacientes que poderiam ser classificados como paucibacilares. Alguns trabalhos

mostraram que pacientes multibacilares têm valor de ELISA (PGL-I) bem superior quando comparado aos paucibacilares (BÜRHER-SÉKULA *et al.*, 1998; QINXUE *et al.*, 1999). Neste estudo, a análise múltipla identificou o número de nervos acometidos como associado à soropositividade do ELISA; maior número de nervos acometidos é característica de pacientes multibacilares.

#### 6.4 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE PACIENTES COM HANSENÍASE

Os achados clínicos e epidemiológicos indicam que a amostra estudada foi representativa dos pacientes com hanseníase. Este grupo apresentou média de idade de 46,4 anos, pouco maior que a média observada na literatura revisada. Há referências de que a hanseníase atinge predominantemente pessoas com média de idade variando de 42 a 44 anos (ANANIAS, 1998; CASTORINA-SILVA, 2003; GROSSI, 2005; LYON, 2005). A hanseníase é considerada uma doença do adulto (JOPLING, MCDUGALL, 1991), sendo observado maior número de casos na faixa etária de 20 a 50 anos (LANA *et al.*, 2000). O surgimento da hanseníase em menores de 15 anos indica a precocidade da exposição ao agente etiológico, determinada pelo maior nível de endemidade. (GROSSI, 2005).

A distribuição dos casos novos de hanseníase por sexo identificou maior prevalência em pacientes do sexo masculino. Existem trabalhos mostrando que realmente há um discreto predomínio da hanseníase no sexo masculino: 52% (CASTORINA-SILVA, 2003), 51,1% (GROSSI, 2005), 60,7% (LYON, 2005); entretanto, um estudo da situação epidemiológica da hanseníase no município de Belo Horizonte mostrou que 51,3% dos casos eram do sexo feminino (LANA *et al.*, 2000). A maior prevalência da infecção no sexo masculino poderia estar relacionada à maior exposição ao agente devido à diferenças no comportamento sócio-cultural entre os gêneros.

Quanto ao modo de detecção, a maior parte dos casos novos de hanseníase diagnosticados e estudados foi encaminhada ao Centro de

Referência. Estudos realizados no ano de 2005, em Minas Gerais, evidenciaram prevalência da demanda referenciada de 55,6 (LYON, 2005) e 62,4% (GROSSI, 2005). O predomínio de pacientes referenciados poderia decorrer da natureza do serviço, para onde são encaminhados pacientes para esclarecimento diagnóstico, avaliação de intercorrência clínica, ou para utilização de esquema terapêutico alternativo.

No que se refere ao número de lesões cutâneas, a maioria apresentou até cinco lesões (65%) e seria classificada como PB se fosse adotado o critério clínico de contagem de lesões cutâneas atualmente recomendado pela OMS e MS. Outro estudo realizado relatou 64,4% de pacientes com até 5 lesões (GROSSI, 2005) semelhante aos resultados do presente estudo. Entretanto, Lyon, em 2005, em trabalho conduzido no mesmo serviço de referência, encontrou percentual inferior (41,6%), mostrando uma minoria de pacientes com até cinco lesões. A classificação pelo número de lesões é utilizada em Unidades Básicas de Saúde como único critério classificatório. Em Centros de Referência a classificação é clínica e laboratorial (BAAR, ML Flow, histopatologia) para melhor acurácia. Existem pacientes MB com lesão única (foveolar), possivelmente dimorfo-dimorfo, com índice baciloscópico positivo. Há formas virchovianas subpolares com poucas manifestações cutâneas e formas iniciais com áreas de insensibilidade sem manifestações cutâneas.

## 6.5 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA

### 6.5.1 Concordância entre o ML Flow e o ELISA (PGL-I)

A análise da concordância entre os dois testes mostrou índices kappa substancial (ponto de corte 0,157) ou moderado (ponte de corte 0,251), indicando que os mesmos classificariam pacientes de hanseníase de modo semelhante. Tal fato, já havia sido referido por outros autores (BÜHRER-SÉKULA *et al.*, 2003). A comparação entre a leitura semi-quantitativa do ML Flow e os títulos do ELISA evidenciou que títulos mais altos correspondem a coloração mais intensa, fato este, ainda não referido pela literatura. Isto indicaria que os dois testes têm capacidade semelhante em identificar maior quantidade de anticorpos anti-PGL-I.

### 6.5.2 Concordância entre sorologia, número de lesões e baciloscopia

Ambos os testes mostraram concordância leve com o número de lesões cutâneas. Existem trabalhos mostrando concordâncias leve (LYON, K = 0,33) e moderada (GROSSI, K = 0,51) entre o ML Flow e a contagem do número de lesões cutâneas (GROSSI, 2005; LYON, 2005). Isto poderia ser explicado pela maior sensibilidade do ML Flow em relação à contagem do número de lesões cutâneas na detecção de MB. A utilização do número de lesões cutâneas como critério isolado para a classificação da hanseníase parece não ser apropriado, já que cerca de 30% dos pacientes não apresentam lesões anestésicas,



particularmente nos casos MB, que são a principal fonte de infecção e apresentam risco elevado de desenvolverem incapacidade (USTIANOWSKI; LOCKWOOD; 2003; MOSCHELLA, 2004; BRITTON; LOCKWOOD, 2004).

Bührer-Sékula *et al.* (2003) mostraram que a combinação de contagem de lesões e sorologia levou a diminuição significativa (9%) na subclassificação de pacientes MB, comparada apenas com a contagem de lesões. Esse estudo demonstrou que testes sorológicos positivos em pacientes com menos de 6 lesões poderia prevenir subtratamento.

A concordância com a baciloscopia foi considerada leve com o ML Flow e moderada com o ELISA em ambos os pontos de corte. Quanto à baciloscopia, os mesmos autores referem concordância moderada com o ML Flow (GROSSI, 2005, Kappa = 0,48); (LYON, 2005, Kappa = 0,49). Isso poderia ser explicado, porque, a baciloscopia é considerada um exame complementar de alta especificidade e baixa sensibilidade, dependendo ainda de laboratórios e técnicos bem treinados. A sorologia mede uma resposta imunológica do tipo Th2 (anticorpos anti-PGL-I), mais sensível e menos específica, do paciente frente à infecção.

## 7 CONCLUSÕES

1. Observou-se a soronegatividade do teste sorológico ML Flow em controles sadios de área não endêmica; a proporção de soropositividade deste teste em participantes sadios de área endêmica foi de 6,9%;
2. foi observada a soronegatividade do teste sorológico ML Flow em portadores de tuberculose, HIV e doenças inflamatórias em áreas não endêmicas de hanseníase; em área endêmica, 42 (70%) pacientes com hanseníase, dois (7,1%) com hepatite, um (3,4%) com HIV, três (11,1%) com tuberculose, dois (20,0%) do grupo com doenças tropicais e dois (33,3%) com psoríase testaram ML Flow positivo;
3. o teste ELISA (PGL-I) testou positivo em um voluntário sadio de área não endêmica, em ambos os pontos de corte utilizados (0,157 e 0,251); na área endêmica, cinco (6,9%) e três (4,2%) participantes do grupo controle testaram positivo nos pontos de corte 0,157 e 0,251, respectivamente;
4. o teste ELISA (PGL-I) testou positivo (ponto de corte 0,157) em três pacientes (um com tuberculose, um com HIV e um com doença inflamatória) e em dois pacientes (um com HIV e um com doença inflamatória) quando foi utilizado o ponto de corte 0,251 em área não endêmica. Na área endêmica testaram positivo, 32 (53,3%) e 28 (46,7%) portadores de hanseníase, três (10,7%) e três (10,7%) pacientes com tuberculose, quando foram utilizados os pontos de corte 0,157 e 0,251, respectivamente;
5. a concordância dos testes ML Flow e ELISA (PGL-I) foi substancial ou moderado (índices kappa 0,658 e 0,545), utilizando os pontos de corte 0,157 e 0,251, nos portadores de hanseníase; resultados semelhantes foram obtidos quando estudados todos os participantes (índices kappa 0,628 e 0,585);
6. a análise da relação entre os valores semi-quantitativos do ML Flow e os títulos do ELISA PGL-I mostrou uma correlação positiva, indicando que

títulos mais altos no ELISA (PGL-I) correspondiam a coloração mais intensa na leitura do ML Flow.

Conclusão final: os testes têm comportamento semelhante na detecção de anticorpos anti-PGL-I, possibilitando uma melhor acurácia na classificação de pacientes em paucibacilares ou multibacilares. A possível expressão do antígeno PGL-I em outros microorganismos não comprometeria o desempenho dos testes na alocação dos pacientes para tratamento. Contudo, o ML Flow mostrou ser um teste de mais fácil execução dispensando laboratório, mais barato e mais rápido, sendo possível sua utilização como ferramenta auxiliar para classificação dos pacientes para fins de tratamento nas Unidades Básicas de Saúde.

## **8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

- a) O grupo de doenças tropicais (tuberculose cutânea, leishmaniose, micoses profundas) não foi constituído por número suficiente de participantes; neste grupo, o desempenho dos testes estudados não pode ser avaliado adequadamente.
- b) Todos os pacientes de hanseníase nesta investigação foram identificados em um Centro de Referência, onde há predomínio de casos mais complexos, não refletindo a realidade das Unidades Básicas de Saúde.

## 9 PROPOSIÇÕES

- a) Ampliar a investigação do desempenho do ML Flow principalmente em pacientes portadores de tuberculose cutânea, leishmaniose e micoses profundas.
- b) Ampliar a investigação do desempenho do ML Flow em pacientes com hanseníase identificados em Unidades Básicas de Saúde.
- c) Que os resultados deste estudo sejam considerados para a tomada de decisão sobre a utilização do ML Flow como ferramenta auxiliar na classificação de pacientes de hanseníase em pauci e multibacilar na rotina nos Serviços de Saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520: informação e documentação: citações em documentos**: apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023: informação e documentação: referências** : elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

AGRESTI, A. **Categorical data analysis**. New York: John Wiley & Sons, 1990.

AGRICOLA A.; TUMA, M.; AZULAY, J. D.; CASTRO, L.; ALONSO, A. M.; FONTE, J. G.; TINOCO, D. G. **Manual de Leprologia**. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1960.

AMADOR, M. P. S. C. **Soroprevalência para hanseníase em áreas endêmicas do estado do Pará, Belém, 2004**. Dissertação. (Mestrado em Patologia das Doenças Tropicais) Universidade Federal do Pará.

ANANIAS, M.T. P. **Hanseníase: Estudo da reação tipo 1 e do anti – PGL – 1 sérico em pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de junho de 1996 a março de 1998**. Dissertação (Mestrado em Dermatologia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1998.

AROCHA, F.; VALERO, N.; HASSANHI, M.; DEWARD, J.; RODRIGUES, Z.; MALDONADO, M.; ESPINOSA, F.; ESPINA, M. **Anticuerpos séricos antiglicólípido fenótipo 1 em personal de centros de salud em contacto com pacientes com enfermedad de Hansen**. Kasmera vol. 34 n.2 Maracaibo Dec.2006.

AZULAY, R. D. **Histopathology of the skin lesion in leprosy**. Int Jlepr 1971; 39:244-50.

AZULAY, R. D. **Hanseníase: da imunologia à imunopatologia**. (Tese de docência para professor titular do Departamento de Clínica, disciplina de Dermatologia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1978.

BACH, M. A.; WALLACH, D.; FLAGEUL, B. COTTENOT, F. **Antibodies to phenolic glycolipid-I and to whole *Mycobacterium leprae* in leprosy patients: evolution during therapy**. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 1986; 54:256-67.

BAKKER, M. **Epidemiology and prevention of leprosy: a cohort study in Indonésia, 2005**, 165 f. Tese (Dourado). Departamento de Pesquisa Biomédica. Royal Tropical Institute.; Amsterdam, 2005.

BALINA, L. M.; GATTI, J.C.; CARDANA, J. E.; WILKINSON, F. F. **MANUAL DE LEPROLOGIA**. Editorial “El Ateneo”, Buenos Aires, 1963.

BARROS, R. P. C.; OLIVEIRA, M. L. W. **Detecção de anticorpos específicos para antígenos glicolípide fenólico-1 do *M. leprae* (anti PGL-I IgM): aplicações e limitações**. An Bras Dermatol, v. 75, n.6, p. 745-53, nov/dez 2000.

BEHELLI, L. M.; CURBAN, G. V. **Compêndio de Dermatologia**. Atheneu Editora São Paulo S. A, 4 ed. São Paulo, 1975.

BEERS, S. M.; MADELEINE, Y. L.; KLATSER, P. R. **The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight**. *Fems Microbiology*, v 136, p. 221-30, 1996.

BERA, A.; BANERGEE, A. **Studies on lipids in mycobacterial cell wall: their important structure and function relating to pathogenicity and their biological activity**. Indian J leprae, 61: 143-50, 1989.

BICA, N. A. ROMAN, J.; SAENZ, A. C. **El problema de la lepra en las Americas**. *Servicio de Enfermedades Transmisible., Oficina Sanitária Panamericana. Oficina regional de la Organización Mundial de la Salud*. Washington, D.C. 1957; 548-556.

BRASIL, M. T. L. R. F; OLIVEIRA, L. R.; NAKAMURA, P. M.; RIMOLI, N. S. **Aplicação do teste ELISA anti-PGL-I em localidade com alta endemicidade da hanseníase, na região norte do estado de São Paulo**. Hansen Int. v. 23, p. 35-38, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. **Legislação sobre o controle de hanseníase no Brasil**, 2000 Brasília, DF. 2000

BRASIL. Ministério da Saúde. Área Técnica de Dermatologia Sanitária **Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos**. Brasília, 2001.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para o controle da hanseníase**. Brasília 2002 (Caderno de Atenção Básica, n: 10).

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 33**, de 25 de fevereiro de 2003. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/33\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/33_03rdc.htm)> Acesso em março, 2006a.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sistema Nacional de Vigilância Sanitária: Legislação.** Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/institucional/snvs/index.htm>> Acesso em março/2006b.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em <<http://www.saude.gov.br>> Acesso em 11 de setembro de 2007.

BRENNAN, P. J.; BARROW, W. W.; **Evidence for species lipid antigens in *Mycobacterium leprae*.** Int J Lepr Other Mycobact Dis 1980; 48: 382-7.

BRENNAN, P.; NIKAIIDO, H. **The envelope of mycobacteria.** Annual Review Biochemical. v. 64, p 29-63, 1995.

BRETT, S. J.; PAYNE, S. N.; GIGG, J.; BUNGESS, P.; GIGG, R. **Use of Syntetic glycol-conjugates containing the *Mycobacterium leprae* specific and imunodominant epitope of phenolic glycolipid-1 in the serology of leprosy.** Clin exp. Immunol, 1986; 64: 476-83.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. **Leprosy.** The Lancet, 2004, 363:1209-19

BÜHRER-SÉKULA, S.; SMITS, H.L.; GUSSENHOGEN, G.C. **A simple dipstick assay for the antibodies to phenolic glycolipid-i *Mycobacterium leprae*.** Am J Trop Med Hyg, v. 58, n. 2, p. 133-6, Oct. 1998.

BÜHRER-SÉKULA, S. SARNO, E. N. ; OSKAM, L. ; KOOP, S.; WICHERS, I.; NERY, J. A. C.; VIEIRA, L. M.; MATOS, H. J.; FABER, W. R.; KLATSER, P. R. **The use of ML Dipstick as a tool to classify leprosy patients.** Int J Lepr Other Mycobact Dis, 68: 456-63, 2000

BÜHRER-SÉKULA, S. **A simple Dipstick assay for leprosy: development evaluation and application.** Department of Biomedical Research, Royal Tropical Institute. Amsterdam. Tese de Doutorado, 2000.

BÜHRER-SÉKULA, S.; SMITS, H. L.; GUSSENHOVEN, G. C.; LEEUWEN, J.; AMADOR, S.; FUJIWARA, T.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L. **Simple and fast lateral Flow Test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy.** J Clin Microbiol, v. 41, n. 5, p. 1991-5, May 2003.

BÜHRER-SÉKULA, S.; VISSCHEDIJK, J.; GROSSI, M.A.F; DHAKAL, K.P.; NAMADI, A.U.; KLATSER, P.R.; OSKAM, L. **The ML FLOW test as a point of care test for leprosy control programmes: potential effects on classification of leprosy patients.** Lepr. Rev. v.78, p.70-9, 2007.

CARTEL, J. L. ; CHANTEAU, S. ; BOUTIN, J. P. ; PLICHART, R. ; RICHEZ, P. ; ROUX, J. F. ; GROSSET, J. H. **Assessment of anti-phenolic glycolipid-1 IgM level using an ELISA for detection of *Mycobacterium leprae* infection in**



**populations of the south pacific islands.** International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases, Carville, v. 58, n.3, p.512-17, sep. 1990.

CASTORINA-SILVA, R. **Efeitos adversos mais freqüentes das drogas em uso para o tratamento da hanseníase e suas implicações no controle da endemia.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, UFMG, 2003.

CHANTEAU, S.; CARTEL, J. L.; ROUX, J.; PLICHART, R.; BACHI, M. A. **Comparison of synthetic antigens for detecting antibodies to phenolic glycolipid-1 in patients with leprosy and their household contacts.** J. Infect Dis, v. 157, p. 770-776, 1988.

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

CHO, S. N. YANAGIBARA, D. L.; HUNTER, S. W.; GELBER, R. H.; BRENNAN, P. J. **Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy.** Infect Immun 1983;41:1077-83.

CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA 6. Madrid, 1953. Memória. Madrid: Association de La Lepra, 1953.

CRUAUD, P.; YAMASHITA, J.T; CASABONA, N. M; PAPA, F. DAVID, H. L. **Evolution of a novel 2,3- diacyl – trehalose -2' sulphate (SL – IV) antígeno for case finding and diagnosis of leprosy and tuberculosis.** Res Microbiol, 141: 679-94, 1990

DE WIT, M. Y.; FABER, W. R.; KRIEG, S. R.; DOUGLAS, J. T.; LUCAS, S. B.; MONTREEWASUWAT, N.; PATTYN, S. R. HUSSAIN, R.; PONNIGHAUS, J. M.; HARTSKEERL, R. A. *et al.* **Application of a polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissues.** J Clin Microbiol, 1991; 29:906-10.

DIAZ, R. **Infección por *Mycobacterium leprae* em un habitante de la Isla de Pascua, Chile, 1993.** Rev Chil Tecnol Med; 17:797-799, ene. 1996-dic.1997.

DOUGLAS, J.T. **Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among house contacts.** Clin Diagn Lab Immunol. 2004, 11: 897-900.

DROWART, A.; CHANTEAU, S. HUYGEN, K. **Effects of chemotherapy on antibodies levels against PGL-I and 85A and 85B protein antigens in lepromatous patients.** International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases, V. 61, n.1, p.29-34, mar, 1993 Carville

DUTRA, M.A.L. **Estudo da prevalência dos anticorpos ANTI-PGL – 1 em escolares de áreas de alta, média e baixa endemicidade da hanseníase no estado de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2001.** Dissertação (Mestrado em dermatologia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

EITNER E.; **Ueber den nachweis von antikörpern im serum eines Leprakranken mittels komplimenta blenkunj.** Wien Klin Wochenschr 1906; 19: 1555-7.

FERREIRA, M. A. A. **Comportamento do teste ML Flow em pacientes e contatos de pacientes com hanseníase menores de 18 anos.** Belo Horizonte, 2007. Dissertação (Mestrado Ciências da Saúde) Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais.

FIGUEIREDO, I. A.; SILVA, A. A. M. **Aumento na detecção de casos de hanseníase em São Luís, Maranhão, Brasil, de 1993 a 1998. A endemia está em expansão?** Cad Saúde Públ, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 439-445, mar.-abr. 2003.

FINE, P. E. M. **Leprosy: The epidemiology of a slow bacterium.** Epidemiologic Reviews, V.4, p. 161-188, 1982.

FINE, P. E. M. PONNIGHAUS, J. M.; BURGESS, P. **Seroepidemiological studies of leprosy in Northern Malawi based on an enzyme-linked immunoabsorbent assay using synthetic glyconjugate antigen.** International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases, Carville, v. 56, n.2, p.243-254, 1988.

FLIESS, E. **La lepra en la historia II: El desarrollo de la endemia en America.** Rev, Hospital Nac. Baldouero Sommer, v.2, n 1; Marzo, 1999.

FOSS, N. T., CALLERA, F., ALBERTO, F. L. **Anti-PGL-I levels in leprosy patients and their contacts.** Braz. J. Med. Biol. Res, v.26,n.1, p.43-51,01993.

FRANCE, Paris. **Summary of the report of the international leprosy association Technical Forum .** Int. J. Lepr. other mycobact. Dis. v.70. n.1. (supp). Mar. 2002.

FUJIWARA, T.; HUNTER, S. W.; CHO, S. N.; ASPINALL, G. O.; BRENNAN, P. J. **Chemical synthesis and serology of disaccharides and trisaccharides of phenolic glycolipid antigens from the leprosy bacillus and preparation of a disaccharide protein conjugate for serodiagnosis of leprosy.** Infect Immunol, v. 43, p. 245-52, 1984.

GALLO, M. E. N.; RAMOS JR, L. A. N.; ALBUQUERQUE, E. C. A.; NERY, J. A. C.; SALES, A. M. **Alocação do paciente hanseniano na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos.** An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 415-424, jul/aug. 2003.

GELBER, R. H. **Leprosy (Hansen's Disease)** In: MANDELL, G. L. DOUGLAS, R. G. BENNET, J. E. Principles and practice of infectious disease. 3 ed. New York. Churchill Livingstone, 1990, v. 2, cap 231, p 2243-2250.

GONZALEZ-ABREU, E.; MORA, N.; PEREZ, M.. **Serodiagnosis of leprosy in patients contacts by enzyme-linked immunosorbent assay.** Leprosy Review, v.61, n.2, p.145-150, jan. 1990.

GOULART, I. M; PENNA, G. O.; CUNHA, G. **Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Uberaba, v. 35, supl 4, p. Ago, 2002.

GROSSI, M. A. F. **Hanseníase: aspectos médico-psicossocial e cultural.** Fascículo da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, ano 1, nº 2, março, 1985.

GROSSI, M. A. F. **Noções de hansenologia.** Informe Técnico de Hanseníase, 1987.

GROSSI, M. A. F. **Estudo das possíveis mudanças na classificação da hanseníase com utilização do teste ML FLOW e suas implicações no tratamento e controle da endemia em Minas Gerais.** Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

GUNDIAN, D. C. **La lepra em la Isla de Pascua.** Ver. Méd Chile, 68(2): 135-140, 1950.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression.** New York: John Wiley & Sons, 1989.

HUNTER, W.; BRENNAN, P. J. **A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity** J. Bacteriol, v. 147, n 3. p. 728-735, Sep 1981.

IZUMI, S.; FUJIWARA, T.; IKEDA, M. **Novel gelatin particle agglutination test for serodiagnosis of leprosy in field.** J. of Clinical Microbiol, v. 28 n 3 p 525-529. Mai, 1990

JOPLING, W. H.; HARMAN, R. R. M. **Leprosy.** In: ROOK, A. *et al.* Textbook of Dermatology. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986, p. 823-838.

JOPLING, W. H.; MCDOUGALL, A. C. **Manual de Hanseníase**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991.

KAZDA, J.; IRGENS, L. M.; KOLK, A. H. J.. **Bacilli found in sphagnum vegetation of coastal Norway containing *Mycobacterium leprae*-specific phenolic glycolipid-I**. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases, Carville, v.58, n.2,p.353-357, jun. 1990.

KIRSZTAJAN G. M.; NISHIDA S. K.; SILVA, M. S.; LOMBARDI C.; AJZEM H.; PEREIRA, A. B.; **Specific and nonspecific aspects of humoral immune response in leprosy**. Bras. J Med Biol Res, 1994; 27: 43-54.

KLATSER, P. R. **Laboratory techniques for diagnosis**. Trop. Geogr. Med. 1994; 46: 58-60.

KLATSER, P. R.; CHO, S. N.; BRENNAN, P. J. **The contribution of serological tests to leprosy control**. Int J Lepr Other Mycobact Dis, v. 64, n. 4, p. 563-566, Dec. 1996. Supplement.

LANA, F. C. F.; LIMA, R. F.; ARAÚJO, M. G.; FONSECA, P. T. S. **Situação epidemiológica da hanseníase no município de Belo Horizonte, MG – período de 92/97**. Hansen Int, v. 25, n. 2, p. 121-132, 2000.

LANDIS. J. R.; KOCH, G. G. **The measurement of observer agreement for categorical data**. Biometrics, v. 33, p. 159-74,1977

LEBOEUF, M. A. A.; GROSSI, M. A. F. **Prevalência oculta de hanseníase nas áreas de abrangência das diretorias regionais de saúde**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Minas Gerais, 2000.

LEHMAN, L. F.; ORSINI M. B. P.; GROSSI, M. A. F.; VILARROEL, M. F. **A mão na hanseníase** In: FREITAS, P.P.Reabilitação da mão. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 301-18.

LOMBARDI, C. (Coord.); FERREIRA, J.; MOTTA, C. P.; OLIVEIRA, M. L. W. **Hanseníase: epidemiologia e controle**. São Paulo: IMESP/SAESP, 1990.

LUNA-HERRERA, J.; ARCE-PAREDES, A.; ROJAS-ESPINOSA, O. **Antibodies to phenolic glycolipid -1 and sulfatide-1 in leprosy and tuberculosis**. Internacional Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases, Carville, v. 64, n.3, p.327-329, Sep 1996. Correspondence.

LYON, S. **Estudo comparativo da carga bacilar em casos novos de hanseníase e o resultado do teste Sorológico ML Flow Tese** (Doutorado em Ciências da Saúde). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

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

MARTINEZ, E. Z., LOUZADA-NETO, F., PEREIRA, B. B. A. **Curva ROC para testes de diagnósticos**. *Cadernos Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 11 (1): 7-31,2003.

MCCULLAGH, P. **Regression models for ordinal data**. *J Royal Statist Soc B*, v. 42, p. 109-142, 1980.

MEIMA, A.; IRGENS, L. M.; OORTMARSSSEN, G. J. VAN; RICHARDUS, J. H.; HABBEMA, J. D. **Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an experimental modeling approach**. *Inter. J. Epidemiol.*, v 31, p 991-1000, 2002.

MELSON. R; HARBOE, M; NAAFS, B.; **Class specific anti-*mycobacterium leprae* antibody assay in lepromatous (BL-LL) patients during the first two to four years of DDS treatment**. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 51:271-81.

MENZEL S, HARBOE M, BERGSVIK H, BRENNAN PJ. **Antibodies to a Synthetic Analog of Phenolic Glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* in Healthy Household Contacts of Patients with Leprosy**. *Int J Lepr*.1987;55:617-25

MILLER, O. **Laboratório para o clínico**. 5 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1984, cap 25. Provas imunológicas, p. 1-25-9

MILLER, R. A.; GORDER, D; HARNISCH, J.P. **Antibodies to phenolic glycolipid 1 during long-term therapy: serial measurements in individual patients**. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*; 55: 633-6, 1987

MINAS GERAIS, Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária. **Caderno do Seminário Estadual de Hanseníase: Integridade da Assistência**. Belo Horizonte, 2007.

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

MOSCHELLA, S. L. **An update on the diagnosis and treatment of leprosy**. *J. Academy American Dermatology* 51: 417-26, 2004

MUIR, E. **Lepra: Diagnóstico, tratamento e profilaxia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1947. 135 p.

NELDER, J. A.; WEDDERBUM R. W. M. **Generalized linear moldes**. J R Stat Soc A 1972; 135:370-84.

NIPPON-FOUNDATION. **Of Elimination leprosy**. Who Goodwill Ambassador's Newsletter, n. 10, October, 2004. Disponível em < <http://.nippon-foundation.or.jp/eng/data/n110.pdf>> Acesso em 19/02/2008.

NOORDEEN, S. K. **The epidemiology of leprosy**. In: Hastings, R.C.; OPROMOLLA, D.V.A. Leprosy Edimburgh: Churchill-Livingstone, 1985, cap 2, p 15-30.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Situation report: Leprosy in the Américas, 2007**. Disponível em < <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/lep-sit-reg-2007.pdf>> Acesso em 20 de fevereiro de 2008

OPROMOLLA, D. V. A. **Terapêutica multidroga**. An Bras Dermatol. V 65, n 1, p 37-40, 1990

OPROMOLLA, D. V. A. **Recidiva ou reação reversa?** Hansen Int, v 19, n 1, p 10-16, 1994.

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

OSKAM, L.; SLIM, E.; BÜHRER- SÉKULA, S. **Serology: recente developments, strengths, limitations and prospects: a state of the overview**. Lepr Rev. 74: 196-205, 2003

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Principles of Bioestatistics**, Duxury Press, 1993.

PAOA, P. P. E. **Alcade de Pascua descuncia ocho muertes por tardio traslado de enfermos al continente**. Estrella Valpo. Ano 82, n. 23924; Abril, 2002. Disponível em <[www.estrellavalpo.cl/site/edic/20020412095304/pags/20020412131121.html](http://www.estrellavalpo.cl/site/edic/20020412095304/pags/20020412131121.html)> Acesso em 19/02/2008

PATTYN, S. R.; URSI, D.; LEVEN, M. GRILLONE, S.; RAES, V. **Detection of *Mycobacterium leprae* by the polymerase chain reaction in nasal swabs of leprosy patients and the their contacts**. Int Jlepr Other Mycobact Dis 1993; 61:389-93.

PAYNE, S. N.; DRAPPER, P.; REES R. J. W. **Serological activity of purified glycolipid from *Mycobacterium leprae***. Int J. Lepr Other Mycobact Dis, v. 50, p. 220-221, 1982.

PORICHHA, D. A. **Plea to revive skin smear examination**. Int J Lepr other Micobact Dis v 69, n.1, p. 116-119, 2001.

QINXUE, W. ; XINYU, L.; , YUEPING, Y.; QI, L.; LILIN, Z. . **A Study on the methods for early serological diagnosis of leprosy and potencial use.** International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Disesases, Carville, v.67, n.3, p.302-305, Sep 1999. Letter.

REA, T. H.; MODLIN, R. L. In FTZPATRICK, T. B.; EISEN, A. Z.; WOLFF, K.; FREEDBERG, I. L.; AUSTEN, K. F.; **Tratado de Dermatologia. 5. ed Revinter Ltda., 2005: v. 2**

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

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. **Classification of leprosy for research purposes.** Lepr. Rev, v. 331, p. 119-128, 1962

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. **Classification of leprosy according to immunity: five group sistem.** Int. J Lepr, v. 34, p. 255-273, 1966

ROCHE, P. W. FAILBUS, S. S.; BRITTON, W. J.; COLE, R.; **Rapid method for diagnosis of leprosy by measurements of antibodies to the leprae 35-Kda protein: comparison with PGL-I antibodies detected by ELISA and "Dispstick" methods.** Int J. Lepr, 1999; 67: 279-86.

RODELLAS, A.; SOLER, R. B.; VALDÉS, P. C. **Immunologia de la lepra.** Rev Leprologia, v. XX1, n. 1, ene., 1997.

RODRIGUEZ GRUNERT, L.; CASTELLAZZI, Z.; ORTLIEB, V. P. **Estúdio inmunologico de la población de Isla de Pascua para detectar infección hanseniasica.** Rev. Med. Chile, 1985; vol 113, n° 3, pp. 183-185 (3 ref.)

RUTHERFORD, A.. **Indroucing Anova and Ancova: A GLM Aproach.** 2001. Gage Publications Ltd.; London: pp.179

SAAD, M. H. F.; MEDEIROS, M. A., GALLO, M. E. N. *et al.* **The Dot – ELISA test for detection of anti-PGL1 in leprosy patients and their contacts.** Brazilian Journal Med Biol Research, v. 24., n.5, p.41-448,1991.

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

SANTOS, A. R.; MIRANDA A. B.; SARNO, E. N., SUFFYS, P. N.; DEGRAVE, W. M.; **Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different tupes of clinical samples for the diagnosis of leprosy.** J Med Microbiol, 1993; 39:298-304

SENGUPTA, U. **Experience and lessons from the use of lepromin and *Mycobacterium leprae*-specific serology.** In: Association Française Raoul Folleau. Workshop Proceeding Leprosy research of the new millennium; june 26-28 p. 562-5, Paris, 2000

SHEPARD, C. C. **The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into footpads of mice.** *J Exper Med*, v. 112, p. 445- 454, 1960.

SHEPARD, C. C. ***Mycobacterium leprae* in mice: minimal infections \* relation ship between staining quality and infectivity and effect of cortisone.** *J Bacteriol*, v. 89, p. 365-372, 1965(a)

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

SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G. **Statistical Methods.** Iowa State University Press. 8<sup>a</sup> ed. 1989.

SOARES, J. F., SIQUEIRA, A. L. **Introdução à Estatística Médica.** 2. ed. Belo Horizonte. *Coopmed*, p. 181-186 e 189-190, 2002.

SOEBONO, H.; KLATSER, P. R. A. **Seroepidemiological Study of Leprosy in High – and Low-endemic Indonesian Villages.** International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases, Carville, v. 59, n.3, p.416-425,sep 1991.

TALHARI, S.; NEVES, R. G.; PENNA, G. O.; OLIVEIRA, M. L. W. **Dermatologia Tropical: Hanseníase.** 4.ed. Manaus, 2006.

THE LEONARD WOOD MEMORIAL: **Leprosy Briefs, 7(11):43, 1956**

USTIANOWSKI, A. P.; LOCKWOOD, D. N. J. **Leprosy: current diagnostic and treatment approaches.** *Curr. Opin. Infect. Dis.*, v 16, n 5, p 421-7, Oct. 2003

VACHULA, M.; HOLZER, T. J.; ANDERSEN, B. R. **Supression of monocyte oxidative response by phenolic glycolipidic 1 of *Mycobacterium leprae*.** *J. immunol*, 142 (10): 1696-701, 1989.

VISSA, D. V.; BRENNAM, P. **The Genome of *Mycobacterium leprae* a minimal mycobacterial.** *Genome Biology*, v. 2, n .8, 2001.



WATERS, M. F. R. **To smear or not to smear?** *Leprosy Rev*, u73, p. 211-214, 2002.

WILLIAMS, D. L.; GILLS, T. P.; BOOTH, R. J.; LOOKER, D.; WATSON, J. D. **The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*.** *J Infect Dis* 1990; 162:193-200.

W.H.O. XIV Conferência Sanitária Panamericana. Washington, 1954

W.H.O. **A guide to leprosy control.** Geneve, 1997.

W.H.O. **LEPROSY: the disease.** Geneva. Nov/1999.

W.H.O. **Global leprosy situation 2006.** *Weekly epidemiological record* 2006; 81 (32): 309-16

WHO – *Weekly epidemiological record* 225.; **Global leprosy situation, 2006.** n: 25, 82 225-232. Disponível em < [www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)> Acesso em setembro/2007.

WIKIPEDIA. 2007. Disponível em: < [http://pt.wikipedia.org/wiki/Isla\\_de\\_Pascua](http://pt.wikipedia.org/wiki/Isla_de_Pascua)> Acesso em 20/02/2008.

XIV CONFERÊNCIA SANITÁRIA PANAMERICANA. Memória. In BICA, N. A. ROMAN, J.; SAENZ, A. C. **El problema de la lepra en las Americas.** *Servicio de Enfermedades Transmisibles., Oficina Sanitária Panamericana. Oficina regional de la Organización Mundial de la Salud.* Washington, D. C. 1957; p. 548.

YAMASHITA, J. T; MAEDA, S. M.; JABUR, R.; ROTTA, O. **Hanseníase: novos métodos e recursos diagnósticos.** *An bras. Dermatol* 71 (4): 343-9, 1996.

**ANEXOS**

ANEXO A – PORTARIA 1073 DE 26 DE SETEMBRO DE 2000 – MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL.....	129
ANEXO B – FICHA DO PACIENTE .....	149
ANEXO C – FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DO SINAN SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO.....	150
ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO CHILE.....	152
ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – BRASIL .....	153
ANEXO F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – BRASIL (GRUPO CONTROLE) .....	155
ANEXO G – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES – FHEMIG .....	157
ANEXO H – DECISÃO Nº ETIC 393/07 – COEP UFMG.....	159

**ANEXO A****PORTARIA 1.073 DE 26 DE SETEMBRO DE 2000 – MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL****PORTARIA 1.073/GM DE 26 DE SETEMBRO DE 2000**

O Ministro de Estado da Saúde, interino, no uso de suas atribuições, considerando a necessidade de viabilizar a efetiva inserção das ações de controle da hanseníase na atenção básica de saúde; e as recomendações oriundas da reunião nacional deste Ministério com os coordenadores estaduais de controle da hanseníase e com o comitê assessor, entre as quais figura a adoção de medidas que facilitem a implantação e implementação do diagnóstico e tratamento dos doentes em unidades básicas de saúde, resolve:

Art. 1º Expedir as instruções normativas destinadas a orientar o desenvolvimento das ações de controle e de eliminação da hanseníase em todo o Território Nacional, com ênfase na atenção básica de saúde, as quais regulamentam as diretrizes estabelecidas pela Portaria nº 816, de 26 de julho de 2000.

Parágrafo único. As instruções normativas de que trata este Artigo constam do Anexo desta Portaria e dela é parte integrante.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação e revoga a Portaria n.º 817, de 27 de julho de 2000.

BARJAS NEGRI

ANEXO  
INSTRUÇÕES NORMATIVAS  
O CONTROLE E A ELIMINAÇÃO DA HANSENÍASE SERÁ ORIENTADO,  
NA ATENÇÃO BÁSICA DE SAÚDE, PARA OS SEGUINTE OBJETIVOS

**1 - DETECÇÃO PRECOCE DE CASOS****Definição de caso**

Um caso de hanseníase é uma pessoa que apresenta uma ou mais de uma das seguintes características e que requer quimioterapia:

- lesão(ões) de pele com alteração de sensibilidade
- acometimento de nervo(s), com espessamento neural
- baciloscopia positiva.

A detecção de casos é feita por intermédio do atendimento da demanda espontânea, a busca ativa e da vigilância de contatos.

Classificação operacional de doentes para tratamento com Poliquimioterapia padrão OMS:

A classificação operacional, visando o tratamento, é baseada no número de lesões, de acordo com os seguintes critérios:

PAUCIBACILARES (PB) – casos com até 5 lesões de pele e/ou apenas um tronco nervoso acometido.

MULTIBACILARES (MB) – casos com mais que 5 lesões de pele e ou mais de um tronco nervoso

acometido.

A baciloscopia de pele, quando disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos em PB e MB. Baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões.

## 2 - VIGILÂNCIA DOS CONTATOS

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 dos 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 (considerada a cicatriz por BCG-ID prévia como 1ª dose, independente do tempo de aplicação). Na dúvida, aplicar as duas doses recomendadas.

## 3 – TRATAMENTO

### 3.1 - Tratamento Específico

O tratamento da hanseníase é ambulatorial, mediante o esquema terapêutico padronizado a seguir:

#### ESQUEMA POLIQUIMIOTERAPIA PADRÃO(PQT/OMS)

DROGA	PAUCIBACILAR	MULTIBACILAR
	PQT/PB – 6 doses	PQT/MB – 12 doses
RIFAMPICINA (RFM)	600 mg uma vez por mês, supervisionada, num total de 6 doses, em até 9 meses	600 mg uma vez por mês, supervisionada, num total de 12 doses, em até 18 meses
DAPSONA (DDS)	100 mg uma vez ao dia, auto-administrada	100 mg uma vez ao dia, auto-administrada
CLOFAZIMINA (CFZ)		300 mg uma vez por mês, supervisionada, num total de 12 doses,

		em até 18 meses + 100 mg em dias alternados ou 50 mg diários, auto-administrada
Seguimento De casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para a medicação supervisionada num total de 6 doses</li> <li>• Revisão dermatoneurológica na 6ª dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para a medicação supervisionada, num total de 12 doses</li> <li>• Revisão dermatoneurológica na 6ª e 12ª doses</li> </ul>
Critério de alta por cura	Receberão alta, por cura, os pacientes que completaram as 6 doses de poliquimioterapia supervisionada, em até 9 meses, independentemente do número de faltas consecutivas.	Receberão alta, por cura, os pacientes que completaram as 12 doses de poliquimioterapia supervisionada, em até 18 meses, independentemente do número de faltas consecutivas

Casos multibacilares que iniciam o tratamento com numerosas lesões ou extensas áreas de infiltração cutânea podem ter um risco maior de desenvolver reações e dano neural após completarem as 12 doses. Esses casos poderão apresentar uma regressão mais lenta das lesões de pele. A maioria desses doentes continuará a melhorar após a conclusão do tratamento com 12 doses. É possível, no entanto, que alguns desses casos não demonstrem qualquer melhora e por isso poderão necessitar de 12 doses adicionais de PQT-MB.

#### ESQUEMA POLIQUIMIOTERAPIA (PQT/OMS) - 24 doses

	MULTIBACILAR
RIFAMPICINA (RFM)	600 mg uma vez por mês, supervisionada, num total de 24 doses, em até 36 meses
DAPSONA (DDS)	100 mg uma vez ao dia, auto-administrada
CLOFAZIMINA (CFZ)	300 mg uma vez por mês, supervisionada, num total de 24 doses, em até 36 meses + 100 mg em dias alternados, ou 50 mg diários auto-administrada
Seguimento dos casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para a medicação supervisionada num total de 24 doses</li> <li>• Revisão dermatoneurológica nas 12ª e 24ª doses</li> </ul>
Critério de alta por cura	Receberão alta, por cura, os pacientes que completaram as 24 doses, em até 36 meses, independentemente do número de faltas consecutivas.

#### 3.1.1 - DOSES (em mg) POR FAIXA ETÁRIA

##### PAUCIBACILARES

IDADE	DAPSONA (DDS) DIÁRIA	RIFAMPICINA (RFM)	MENSAL
-------	----------------------	-------------------	--------

EM ANOS	AUTO-ADMINISTRADA	SUPERVISIONADA
0 - 5	25 mg	150 - 300 mg
6 - 14	50 - 100 mg	300 - 450 mg

### MULTIBACILARES

IDADE EM ANOS	DAPSONA (DDS) DIÁRIA AUTO-ADMINISTRADA	RIFAMPICINA (RFM) MENSAL SUPERVISIIONADA	CLOFAZIMINA (CFZ)	
			AUTO-ADMINISTRADA	SUPERVISIIONADA MENSAL
0 - 5	25 mg	150 - 300 mg	100 mg/Semana	100 mg
6 - 14	50 - 100 mg	300 - 450 mg	150 mg/Semana	150 - 200 mg

### 3.1.2 - ESQUEMAS ALTERNATIVOS

Esses esquemas deverão ser utilizados nos Centros Colaboradores (de Referência) que detenham, em seus quadros, dermatologista ou clínico com experiência em hanseníase, bem como técnicas auxiliares para o diagnóstico, acompanhamento e seguimento dos pacientes pós alta, ou em outras Unidades de Saúde, sob orientação dos Centros Colaboradores (de Referência).

#### 3.1.2.1 - Esquema ROM

O Ministério da Saúde/ATDS recomenda a adoção do esquema ROM (RIFAMPICINA, MINOCICLINA e OFLOXACINA) para pacientes paucibacilares com lesão única de pele, sem envolvimento de tronco nervoso. Esse esquema deverá ser utilizado nas mesmas condições operacionais do item 3.1.2.

DROGA	DOSE ADULTO	DOSE CRIANÇA	TEMPO DE TRATAMENTO
Rifampicina	600 mg	300 mg	PB - Dose única
Ofloxacina	400 mg	200 mg	
Minociclina	100 mg	50 mg	

O esquema ROM não é recomendável para gestantes e crianças menores de 5 anos de idade. Os pacientes que fizerem o tratamento com o esquema ROM receberão alta, por cura, após a tomada da dose única.

## 3.1.2.2 - Na impossibilidade absoluta de utilizar Dapsona.

DROGA	PAUCIBACILAR	MULTIBACILAR
Rifampicina (RFM)	600 mg uma vez por mês, supervisionada 50 mg diárias ou 100 mg, em dias alternados	600 mg uma vez por mês, supervisionada e
Clofazimina (CFZ)		300 mg uma vez por mês supervisionada, 100 mg em dias alternados ou 50mg diárias, auto-administradas
Seguimento dos casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para medicação supervisionada, num total de 6 doses</li> <li>• Revisão dermatoneurológica na 6ª dose</li> <li>• Para alta, aplicar os critérios de cura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para medicação supervisionada, num total de 12 doses</li> <li>• Revisão dermatoneurológica na 12ª dose</li> <li>• Para alta, aplicar os critérios de cura</li> </ul>
Critérios de alta por cura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receberão alta, por cura, os pacientes que completarem as 6 doses de poliquimioterapia, supervisionada, em até 9 meses, independentemente do número de faltas consecutivas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receberão alta, por cura, os pacientes que completarem as 12 doses de poliquimioterapia, supervisionada, em até 18 meses, independentemente do número de faltas consecutivas.</li> </ul>

## 3.1.2.3 - Na impossibilidade absoluta de utilizar Rifampicina, Dapsona e Rifampicina. Esse esquema deverá ser utilizado nas mesmas condições operacionais do item 3.1.2.

PAUCIBACILAR	MULTIBACILAR
6 meses Ofloxacina - 400 mg diários auto-administrado Minociclina - 100 mg diários auto-administrado Clofazimina - 50 mg diários auto-administrado	6 meses Ofloxacina - 400mg diários auto-administrado Minociclina - 100 mg diários auto-administrado Clofazimina - 50 mg diários auto-administrado
	18 meses Ofloxacina - 400 mg diários auto-administrado Clofazimina - 50 mg diários auto-administrado Ou Minociclina - 100 mg diários auto-administrado

	Clofazimina - 50 mg diários auto-administrado
<p>Seguimento do caso</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para a avaliação</li> <li>• Revisão dermatoneurológica na 6ª dose para a alta por cura</li> <li>• Para alta, necessária ausência de sinais de atividade clínica</li> </ul>	<p>Seguimento do caso</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparecimentos mensais para a avaliação</li> <li>• Revisão dermatoneurológica e baciloscopia na 12ª e 24ª doses (alta)</li> </ul>

#### 3.1.2.4 - Na impossibilidade absoluta de utilizar CLOFAZIMINA (Pacientes Multibacilares)

Ofloxacina - 400mg diários, auto-administrados, ou Minociclina - 100mg diários, auto-administrados  
 Dapsona - 100mg diários, auto-administrados  
 Rifampicina - 600 mg mensal, supervisionada  
 Tempo de duração - 12 meses

Ou

Rifampicina - 600mg mensal, supervisionada  
 Ofloxacina - 400 mg mensal, supervisionada  
 Minociclina - 100 mg mensal, supervisionada  
 Tempo de duração - 24 meses

### 3.1.3 - ESQUEMA TERAPÊUTICO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

#### 3.1.3.1 - Tratamento de Gestantes

Em que pese a recomendação de se restringir a ingestão de drogas no primeiro trimestre da gravidez, os hansenostáticos (Rifampicina, Clofazimina e Dapsona) devem ser usados. Vale ressaltar a ocorrência de surtos reacionais e, às vezes, a eclosão da doença durante a gravidez, exigindo a instituição da terapêutica específica para reações.

#### 3.1.3.2 - Em pacientes com hanseníase e tuberculose

- Instituir tratamento para tuberculose. As drogas para tratamento da hanseníase são complementares. Alertar que a rifampicina deve ser dada na dose requerida no tratamento da tuberculose.

#### 3.1.3.3 - Em pacientes com hanseníase e infectados com HIV ou com AIDS.

- Esquema padrão/OMS deve ser ministrado como em qualquer outro paciente.



A rifampicina, na dose de 600 mg/mês, não interfere na ação de antiretrovirais.

### 3.1.4 - SEGUIMENTO DOS CASOS

#### 3.1.4.1 - Regularidade do paciente durante o tratamento poliquimioterápico.

A regularidade na tomada mensal supervisionada e na tomada diária auto-administrada das drogas é fundamental para o êxito terapêutico.

O paciente será apazado, para a tomada da dose supervisionada, no ambulatório, a cada 28 dias. Se o paciente faltar no dia apazado, a dose supervisionada será administrada no dia em que o paciente vier à Unidade de Saúde; a dose seguinte será agendada para 28 dias a contar desta data.

#### 3.1.4.2 - Intercorrências durante o tratamento

Tratamento específico dos estados reacionais.

Reação do tipo 1 ou reação reversa.

Quando houver comprometimento de nervos, recomenda-se o uso de Prednisona na dose diária de 1 a 2 mg/kg/dia, até a melhora acentuada do quadro reacional; a partir daí, a dose deverá ser reduzida, gradual e lentamente. A dose de manutenção deve ser mantida pelo menos por 2 meses. No caso de utilização de outro corticosteróide, observar a tabela de equivalência.

Para melhora dos demais sintomas, quando não houver comprometimento neural, recomenda-se o uso de outros antiinflamatórios não esteróides (AINES) nos esquemas usuais.

Exemplo: Ácido Acetil Salicílico (AAS) 2g ao dia, em doses divididas, após às refeições.

Reação tipo 2 ou eritema nodoso hansenótico

Recomenda-se o uso da Talidomida na dose de 100 a 400mg/dia, conforme avaliação clínica, mantendo a mesma dose até a remissão clínica do quadro reacional. Está totalmente proibido o uso da Talidomida em mulheres gestantes e em idade fértil (da menarca à menopausa, independente do uso de métodos contraceptivos), devido a seus conhecidos efeitos teratogênicos (Portaria n.º 354 de 15/08/1997, publicada no DOU de 18/08/1997, seção I, páginas 17844 a 17847).

Indica-se o uso de corticosteróides, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia apenas nas seguintes situações:

- 1 - comprometimento de troncos nervosos e lesões oculares;
- 2 - mão e pé reacionais;
- 3 - lesões infiltradas em trajeto de nervos;
- 4 - orquite/orquiepididimite;
- 5 - outras situações em que a Talidomida não possa ser usada;
- 6 - eritema nodoso ulcerado;
- 7 - irite/iridociclite

Em casos de eritema nodoso severo crônico e subintrante, a OMS recomenda o uso da Clofazimina na dosagem de 300mg/dia, por 30 dias, 200 mg/dia por mais 30 dias, seguidos de 100mg/dia por mais 30 dias, associada a corticosteróides.

Recomenda-se, como alternativa, o uso da pentoxifilina em mulheres em idade fértil com reações tipo 2. Pentoxifilina - 1 comprimido de 400mg, de 8 em 8 horas, associado a prednisona (1 a 2mg/kg/dia). Após melhora do quadro, reduzir a dose da prednisona em prazo médio de 30 dias, mantendo a pentoxifilina por 2 a 3 meses, dependendo da evolução do quadro clínico.

Medidas gerais para o tratamento dos estados reacionais:

- dar atenção especial aos nervos acometidos e olhos;

- realizar atendimento freqüente do paciente e orientá-lo adequadamente;
- efetuar hospitalização do paciente sempre que houver comprometimento do seu estado geral e ou complicação neural;
- só suspender a medicação específica naqueles casos em que o comprometimento geral do paciente assim o recomende.

Os casos que apresentarem episódios reacionais e ou seqüelas, no momento da alta, por cura, ou após alta por cura, também deverão sair do registro ativo, desde que satisfaçam os critérios estabelecidos para alta, devendo, no entanto, continuar a receber a atenção requerida.

#### Ocorrências pós tratamento

##### Recidiva

A ocorrência de sinais de atividade clínica da hanseníase, após a alta, por cura, afastada a possibilidade de estados reacionais, é considerada recidiva. Esses casos, após terem sido discutidos com o centro colaborador, deverão reiniciar o tratamento com esquema padrão OMS, seguindo as normas e procedimentos já descritos.

Não é considerado recidiva a ocorrência de episódios reacionais após alta, por cura. Nesses casos, os pacientes deverão receber somente o tratamento indicado para a reação.

Critérios para a suspeição de recidiva

#### PAUCIBACILARES (PB)

##### Clínico

- Pacientes que após alta, por cura, apresentarem dor em nervo, novas alterações de sensibilidade, lesões novas e ou exacerbação de lesões anteriores que não respondem ao tratamento com corticosteróide.
- MULTIBACILARES (MB)
- Clínico
- Pacientes que apresentarem lesões cutâneas e ou exacerbação de lesões antigas, após alta, por cura, e que não responderem ao tratamento com talidomida e ou corticosteróide nas doses e prazos recomendados.
- Pacientes que apresentarem novas alterações neurológicas após alta, por cura, e que não responderem ao tratamento com corticosteróide.

Critérios para a confirmação de recidiva.

As recidivas são raras. Para confirmação de recidiva o caso suspeito deve ser discutido com a Unidade de Referência.

#### PAUCIBACILARES (PB)

a) Clínico/Terapêutico – serão considerados recidivas os casos que não responderam à corticoterapia, conforme as doses preconizadas.

#### MULTIBACILARES (MB)

a) Clínico/Terapêutico – serão considerados recidivas os casos que não responderam à corticoterapia, conforme doses preconizadas, para o diagnóstico diferencial com reação reversa.

## b) Baciloscópico

Se o exame baciloscópico for positivo, com presença de bacilos íntegros (lâminas reavaliadas pelas Unidades de Referência) considerar recidiva. Quando houver resultado de baciloscopia no momento da alta, por cura, considerar como recidiva aqueles casos com aumento de pelo menos 2 +, no índice baciloscópico em qualquer sítio.

c) Histopatológico - presença de padrão multibacilar em atividade, acompanhado de quadro clínico sugestivo.

## Condução

Todo caso considerado como recidiva deve ser notificado e reintroduzido no esquema PQT/OMS.

Observações:

QUADRO COMPARATIVO PARA AUXILIAR A  
DIFERENÇA ENTRE REAÇÃO REVERSA E RECIDIVA

CARACTERÍSTICAS	REAÇÃO REVERSA	RECIDIVA
Intervalo de tempo	ocorre geralmente durante a quimioterapia ou dentro de seis meses após completado o tratamento.	ocorre normalmente muito depois do término da quimioterapia, em geral depois de um intervalo de um ano.
Aparecimento	súbito e inesperado	Lento e insidioso
Distúrbios sistêmicos	podem vir acompanhados de febre e mal-estar	Geralmente não vêm acompanhados de febre e mal-estar
Lesões antigas	algumas ou todas se tornam eritematosas, brilhantes e consideravelmente inchadas, com infiltração	Algumas podem apresentar bordas eritematosas
Lesões novas	em geral várias	Poucas, ex: hansenomas, placas, etc
Ulceração	muitas vezes as lesões se agravam e ficam ulceradas	Raramente há ulceração
Regressão	com descamação	não há descamação
Envolvimento dos nervos	muitos nervos podem estar envolvidos rapidamente ocorrendo dor, alteração da sensibilidade e perturbações motoras	Pode ocorrer em um único nervo. Perturbações motoras ocorrem muito lentamente
Resposta a corticosteróides	excelente	não pronunciada

FONTE: Adaptado do Manual para o Controle da Lepra, OMS 2ª ed. 1989.

- Os casos reintroduzidos em PQT/OMS, e que não responderam favoravelmente ao tratamento, deverão ser referenciados para avaliação de possível resistência medicamentosa.
- Sempre que houver dúvidas entre reação reversa e recidiva, introduzir corticosteróide, conforme as doses preconizadas para os estados reacionais. Em caso de melhora do quadro, considerar o caso como reação. Toda atenção deverá ser dada ao uso indiscriminado de corticoterapia prolongada, com observação dos efeitos adversos da mesma.

- Para a confirmação de recidiva nos casos paucibacilares, basta o critério clínico. Nos casos multibacilares, serão necessários, além dos critérios clínicos, a baciloscopia positiva com presença de bacilos íntegros.

### 3.2 - PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INCAPACIDADES FÍSICAS

São ações de prevenção de incapacidades:

- diagnóstico precoce e tratamento PQT/OMS regular;
- detecção precoce e tratamento adequado das reações e neurites;
- prática regular de auto-cuidados pelo paciente;
- reabilitação em todos os níveis de complexidade do SUS.

3.2.1 - Deverão ser realizados a avaliação e o registro do grau de incapacidade física no momento do diagnóstico e da alta.

3.2.2 - Toda a atenção deverá ser dada ao diagnóstico precoce do comprometimento neural provocado pela hanseníase, por ocasião dos comparecimentos mensais ao serviço para a dose supervisionada.

3.2.3 - Essas atividades não devem ser dissociadas do tratamento quimioterápico, devendo ser integradas na rotina dos serviços, de acordo com o grau de complexidade dos mesmos.

3.2.4 - Recomenda-se a organização de um sistema estadual de referência e contra-referência, de maneira a permitir a todos os doentes de hanseníase o acesso ao tratamento, de acordo com os seguintes níveis de complexidade:

3.2.4.1 - ações simples de prevenção e tratamento de incapacidades físicas por técnicas simples deverão ser executadas pelos serviços básicos de saúde;

3.2.4.2 - ações de média complexidade para prevenção e tratamento de incapacidades físicas, além das descritas acima, deverão ser executadas pelos serviços de saúde que disponham de recursos adequados;

3.2.4.3 - ações complexas, tais como cirurgias, readaptação profissional, deverão ser executadas por serviços especializados.

### 4 - DESCENTRALIZAÇÃO DAS AÇÕES DE CONTROLE DA HANSENÍASE

A implantação das ações de controle da hanseníase em todas as unidades de saúde da rede básica é a principal diretriz para o alcance da meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.

4.1 - As atividades de controle da hanseníase devem ser implantadas em toda a rede de serviços de saúde para que a população tenha acesso à atenção integral, de acordo com as suas necessidades. Os serviços devem estar organizados para atender os diferentes níveis de complexidade de atenção ao paciente, respeitando as realidades locais e regionais.

4.2 - À esfera federal compete: exercer a gestão do SUS, no âmbito federal; promover as condições e incentivar o gestor estadual a desenvolver os sistemas municipais, conformando o SUS-Estadual; fomentar a harmonização, a integração e a modernização dos sistemas estaduais, compondo assim o SUS-Nacional; exercer as funções de normalização e de coordenação no que se refere à gestão nacional do SUS.

4.3 - À esfera estadual compete: exercer a gestão do SUS no âmbito estadual; promover as condições e incentivar o poder municipal para que assuma a gestão da atenção à saúde dos seus municípios; assumir, em caráter transitório, a gestão da atenção à saúde das populações que pertencem aos municípios que ainda não a exercem; ser promotor da harmonização, da integração e da modernização dos sistemas municipais, compondo assim o SUS-Estadual.

4.4 - À esfera municipal compete: gerenciar e executar as ações de controle da hanseníase, considerando a sua esfera administrativa e a ação integrada com outras áreas técnicas de interface (PSF/PACS, PNI, Educação em Saúde, assistência Farmacêutica, Rede de Laboratórios, Atenção à Pessoa Portadora de Deficiência, Saúde do Trabalhador, entre outros) e parcerias.

4.5 - Para a atenção ao paciente de hanseníase, a organização de serviços locais de saúde deve contemplar os seguintes elementos, de acordo com os níveis de complexidade existentes no município ou fora dele: divulgação de sinais e sintomas, suspeição diagnóstica e encaminhamento, confirmação diagnóstica, tratamento integral, compreendendo: quimioterapia específica, diagnóstico e tratamento das intercorrências e ou complicações durante e após o tratamento, exame e vacinação dos contatos e reabilitação física e psicossocial.

4.6 - A programação das atividades de diagnóstico, tratamento e reabilitação da hanseníase deve ser efetuada nas esferas municipal e estadual do SUS, estar inserida nos Planos municipais e estaduais de saúde e negociada por intermédio da Programação Pactuada Integrada (PPI), visando o financiamento de ações previstas.

4.7 - O atendimento dos pacientes de hanseníase deve ser ambulatorial. Quando necessário, contudo, a internação deverá ser realizada em hospitais gerais.

4.8 - Deverá ser elaborada uma política de reestruturação dos antigos hospitais colônia, em articulação com o Ministério da Saúde, Ministério da Previdência e Assistência Social, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e de Assistência Social, assim como entidades de caráter social, observando-se os princípios constitucionais do SUS e da Seguridade Social, em consonância com os planos estaduais e municipais de saúde, de acordo com a área de abrangência de cada um deles.

4.9 - No processo de reestruturação, será garantida moradia e assistência aos usuários ex-pacientes moradores antigos da colônia; albergados ou egressos do período de internação compulsória, em uma ação conjunta entre Conselhos de Saúde, Secretarias de Saúde e Secretarias de Assistência Social, MORHAN e demais entidades afins.

4.10 - A integração progressiva dessas áreas à comunidade circundante deverá efetuar-se por meio de um trabalho articulado com a esfera municipal, para que esta assumam os encargos assistenciais dessa comunidade.

## 5 - DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS

5.1 - Apoio à capacitação de pessoal para a execução de todas as atividades de controle da hanseníase juntamente com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

5.2 - Implementação e acompanhamento conjunto, com as Universidades e Centros Formadores, de proposta de integração ensino-serviço, na área de controle da hanseníase, com vistas à adequação de conteúdos e cargas horárias mínimas, teóricas e práticas, sobre hanseníase, nos currículos de cursos ligados às áreas biomédica e social, de acordo com as especificidades das diversas categorias profissionais e as realidades regionais.

5.3 - Apoio à realização de cursos de especialização, atualização e outros treinamentos específicos para o pessoal de todos os níveis do setor saúde, envolvido na execução das atividades de controle da hanseníase, assim como seminários, ciclos de conferências e outras atividades similares para a atualização do pessoal de saúde em geral.

5.4 - Compete ao município identificar, planejar, executar e avaliar a capacitação dos profissionais da rede básica para o desenvolvimento das atividades de controle.

5.5 - O Ministério da Saúde, por intermédio da Área Técnica de Dermatologia Sanitária e a Coordenação Geral de Desenvolvimento de Recursos Humanos para o SUS, fará gestões junto ao Ministério da Educação e Desporto (MEC) e Universidades, para inclusão da hanseníase nos conteúdos programáticos das universidades, com definição de carga horária, teórica e prática, de acordo com a especificidades dos diversos cursos e as realidades regionais.

5.6 - O Ministério da Saúde, em parceria com as áreas de extensão das Universidades e Instituições de estudo e pesquisa, fomentará o desenvolvimento de capacitação de profissionais de saúde e grupos organizados da comunidade, por intermédio de Universidade Aberta, Canal Saúde, entre outros, para o aprimoramento das práticas educativas nos serviços e na comunidade.

5.7 - As Gerências estaduais e municipais de hanseníase junto às Secretarias Estaduais de Educação deverão desenvolver um trabalho em nível de municípios, visando contemplar o estudo da hanseníase dentro das nosologias existentes, nas escolas de ensino fundamental.

5.9 - O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde deverão estimular pesquisas sobre os aspectos psicossociais e educacionais relacionados com a hanseníase, por intermédio de apoio financeiro e gestões junto aos órgãos competentes.

5.10 - As equipes de saúde devem ser instrumentalizadas de forma descentralizada, de acordo com as necessidades do serviço e, dentro dos princípios do SUS, com metodologia participativa e problematizadora, para o desempenho de sua função educativa, nos serviços e com o usuário, que permita às equipes de saúde, usuários e grupos sociais a reflexão crítica sobre a sua realidade e a atuação conjunta para transformá-la.

## 6 - ABASTECIMENTO DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA DIAGNÓSTICO

6.1 - Cabe ao Ministério da Saúde definir o elenco dos medicamentos, esquemas terapêuticos e outros insumos utilizados no diagnóstico e tratamento da hanseníase; analisar e consolidar as programações estaduais; coordenar os processos de aquisição e distribuição em tempo hábil e monitorar o controle dos estoques estaduais.

6.2 - Cabe às Secretarias Estaduais de Saúde a análise e consolidação das programações municipais e encaminhamento em tempo hábil ao Ministério da Saúde. Cabe-lhes também o armazenamento, a estocagem e distribuição dos medicamentos para todos os municípios respectivos, além do monitoramento e controle de estoques.

6.3 - Cabe ao município programar e enviar em tempo hábil às Secretarias Estaduais de Saúde, segundo fluxo do estado, as necessidades de medicamentos e insumos. Cabe também o armazenamento, a estocagem e o abastecimento das Unidades de Saúde.

6.4 - Cabe à Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, juntamente com as respectivas gerências de hanseníase, controlar a distribuição e dispensação da talidomida, segundo a portaria n.º 344, de 28 de fevereiro de 1999.

6.5 - Medicamentos específicos e anti-reacionais deverão ser distribuídos para todas as unidades de saúde públicas, devendo os mesmos serem fornecidos gratuitamente aos pacientes, observando-se as seguintes condições:

- Compromisso da instituição com o seguimento das normas de controle estabelecidas e o fluxo de informação do município e da unidade federada.
- Obrigatoriedade da notificação dos casos novos à autoridade competente, e de outras informações de acompanhamento para a avaliação da endemia hansenica na região.

## 7 - ATIVIDADES ADMINISTRATIVAS

7.1 - Ratificar, em todos os níveis de atuação, os princípios constitucionais do setor saúde, com ênfase para o processo de municipalização das ações de controle de hanseníase, de acordo com as diretrizes do SUS.

7.2 - Definição de instâncias de gerenciamento do Programa de Controle e Eliminação da Hanseníase, nos níveis federal, estadual e municipal, visando a definição conjunta de responsabilidades e níveis de atuação dos diferentes órgãos e instituições envolvidas no desenvolvimento de atividades de controle da hanseníase, tais como:

- prefeituras municipais e suas respectivas secretarias de saúde;
- secretarias estaduais de saúde;
- organismos nacionais e internacionais, bem como outras entidades públicas e privadas;
- entidades representativas de pacientes de hanseníase;
- ministérios da Saúde, Educação, Trabalho e Ação Social.

7.3 - Implementação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), como subsídio para o processo de avaliação, nos níveis nacional, estadual e municipal, utilizando-se os indicadores essenciais normalizados: epidemiológicos e operacionais.

7.4 - Outros instrumentos de programação e financiamento existentes entre as gerências do programa, nas três esferas e respectivas parcerias, com vistas às especificidades dos Planos de Eliminação da Hanseníase (Planos Municipais) também poderão ser utilizados (convênios com as esferas federal e estaduais e ONGs).

## 8 - EDUCAÇÃO EM SAÚDE

A Educação em Saúde, entendida como uma prática transformadora, deve ser inerente a todas as ações de controle da Hanseníase, desenvolvidas pelas equipes de saúde e usuários, incluindo familiares, e nas relações que se estabelecem entre os serviços de saúde e a população.

8.1 - O processo educativo nas ações de controle da hanseníase deve contar com a participação do paciente ou de seus representantes, dos familiares e da comunidade, nas decisões que lhes digam respeito, bem como na busca ativa de casos e no diagnóstico precoce, na prevenção e tratamento de incapacidades físicas, no combate ao estigma e manutenção do paciente no meio social.

8.2 - Em todos os níveis de atendimento ao paciente de hanseníase, devem ser discutidos e analisados com eles os efeitos e para-efeitos dos medicamentos. Além disso, deve-se orientar o paciente sobre a possibilidade do surgimento de episódios reacionais, mesmo após a alta, por cura, quando deve procurar imediatamente a atenção do serviço de saúde para evitar seqüelas.

8.3 - A prática educativa nas ações de controle de hanseníase no SUS deve ter como referência as experiências municipais de controle social.

8.4 - O Ministério da Saúde coordenará, dando apoio às demais instituições, um programa nacional, sistematizado e contínuo, de divulgação de massa, garantindo informação e esclarecimentos à população sobre a hanseníase dentro de um programa global de saúde, cabendo a cada unidade federada – estados e municípios – desenvolver o seu próprio processo de educação e comunicação.

8.5 - A Área Técnica de Dermatologia Sanitária/MS e as Secretarias Estaduais e Municipais da Saúde

encaminharão documentos informativos sobre a hanseníase para as diversas entidades e meios de comunicação de massa, visando maximizar os conhecimentos científicos atuais sobre a doença, de modo a evitar o uso de informações equivocadas e ou termos inadequados.

8.6 - O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde devem estimular a produção de materiais de apoio no nível local, com a participação dos usuários e das organizações comunitárias, que subsidiem o processo educativo nas ações de controle da hanseníase.

8.7 - Sempre que se fizer necessário, visando a construção e reconstrução do conhecimento e devida compreensão do que é hanseníase, poderá ser feita sua relação com os termos existentes na terminologia popular, adequando-a à clientela.

## 9 - ASPECTOS SOCIAIS DA HANSENÍASE

Por ser a hanseníase doença incapacitante, levando à estigmatização do paciente, recomenda-se:

9.1 - efetuar, por parte dos serviços de saúde, assistência adequada nos níveis individual e familiar, sem discriminação, promovendo o acesso do paciente a equipes multiprofissionais; esses profissionais deverão estar devidamente capacitados e alicerçados nos recentes conhecimentos técnicos e científicos da área;

9.2 - promover ações junto ao núcleo familiar, objetivando a sua compreensão e participação no apoio ao doente, especialmente na regularidade do tratamento, no controle de comunicantes e demais atividades de controle da hanseníase;

9.3 - apoiar a atividade laborativa do paciente por meio de ações junto às empresas, instituições empregadoras, classes trabalhadoras e população em geral; Evitar a discriminação do paciente na manutenção e no acesso ao trabalho e à capacitação ou readaptação profissional; essa recomendação aplica-se também às Forças Armadas;

9.4 - promover o acesso do paciente aos direitos previdenciários em igualdade de condições com os demais cidadãos;

9.5 - promover a readaptação profissional dos pacientes em outras funções compatíveis, quando indicado; para tanto, deve-se contatar instituições como os Centros de Reabilitação Profissional (CRPs), Núcleos de Reabilitação Profissional (NRPs) e outros, efetivando parcerias.

9.6 - reabilitar o paciente visando principalmente a sua integração no processo produtivo, sempre que este apresente capacidade total ou parcial de trabalho, garantindo a assistência social necessária de acordo com as necessidades individuais;

9.7 - objetivando o contínuo combate às práticas delituosas ou não, realizadas tanto por pessoas físicas quanto por entidades que se utilizam de conceitos inadequados para a solicitação de donativos, colaborando assim na perpetuação do estigma da doença, recomenda-se às Secretarias Estaduais e Municipais da Saúde e órgãos afins a adoção das seguintes ações:

9.7.1 - esclarecer a população sobre o que é hanseníase, seu tratamento e cura, por meio de seminários, cursos, treinamentos e mensagens nos meios de comunicação de massa;

9.7.2 - encaminhar aos órgãos competentes as denúncias de práticas delituosas, com vistas à adoção das medidas legais que se fizerem necessárias.

9.8 - Hospitais colônia

O Ministério da Saúde, por intermédio da Área Técnica de Dermatologia Sanitária, acompanhará a



reformulação do funcionamento dos antigos hospitais colônias, obedecidos os preceitos preconizados pela recomendação n.º 37/98, do Conselho Nacional de Saúde.

Essa reformulação obedecerá as diretrizes da Secretaria de Políticas de Saúde e da Secretaria de Assistência à Saúde.

9.8.1 - manter a articulação entre a Secretaria de Políticas de Saúde com a Secretaria de Assistência à Saúde para definição de critérios e parâmetros de remuneração dos serviços existentes e os que vierem a ser instituídos;

9.8.2 - estimular e apoiar a criação de grupos de trabalho nos Conselhos Estaduais de Saúde, conforme estabelecidos na Resolução n.º 288, de 5 de outubro de 1999, do CNS, que deverão acumular, Segundo a recomendação 37/98 – CNS, as seguintes funções:

9.8.2.1 - estabelecer medidas e competências para transformação dos antigos hospitais colônia, de acordo com a sua estrutura, demanda e necessidades locais e integração do SUS;

9.8.2.2 - acompanhar a implantação das políticas preconizadas e reportar seus resultados ao plenário do Conselho Estadual de Saúde;

9.8.2.3 - redefinir o modelo assistencial para o modelo de lar abrigado, centro de convivência, ou projeto que melhor se adeque às transformações necessárias para atender a demanda local.

## 10 - SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM HANSENÍASE

### 10.1 - Notificação

A hanseníase é doença de notificação compulsória em todo o território nacional e de investigação obrigatória. Cada caso deve ser notificado, utilizando-se, para tanto, a ficha de notificação e investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), enviando-a em papel ou em meio magnético ao órgão de vigilância epidemiológica hierarquicamente superior, segundo fluxo e periodicidade estabelecidos e em conformidade com o Manual de Procedimentos do SINAN.

### 10.2 - Atualização dos dados de seguimento dos casos de hanseníase

Além dos dados referentes à notificação e investigação, é necessário o registro de informações relativas ao acompanhamento dos casos, para avaliar a efetividade do tratamento e monitorar o comportamento da epidemia.

Os dados de acompanhamento são registrados nas unidades de saúde (prontuário e boletim de acompanhamento) e enviados ao órgão de vigilância epidemiológica hierarquicamente superior, utilizando o relatório de acompanhamento (papel) ou disquete (digitação dos dados na tela de acompanhamento do SINAN). Esses dados devem ser enviados segundo fluxo e periodicidade estabelecidos pela UF e em conformidade com os procedimentos preconizados para o referido sistema (ver SINAN: Manual de Procedimentos).

Os dados de acompanhamento dos casos devem ser atualizados com uma periodicidade mínima de 6 meses. A partir desses dados, são construídos indicadores epidemiológicos e operacionais indispensáveis à análise epidemiológica da doença, ao acompanhamento e à avaliação operacional do Programa de Controle da Hanseníase e planejamento de suas ações.

### 10.3 – Indicadores

A listagem básica de indicadores epidemiológicos e operacionais, bem como os dados necessários a sua construção, sua utilidade e seus parâmetros para avaliação dos resultados encontram-se nos anexos 1, 2 e 3. Os níveis local, municipal e estadual poderão, de acordo com suas necessidades, construir outros indicadores. Entre os indicadores da listagem básica referida acima, são considerados essenciais para descrição sintética da epidemia nas análises de nível nacional, os seguintes:

- coeficiente de detecção anual de casos novos;
- coeficiente de prevalência;
- percentagem de casos com incapacidades físicas entre os casos novos detectados e avaliados no ano;
- percentagem de casos novos diagnosticados no ano com grau de incapacidade física avaliado;
- percentual de curados entre os casos novos diagnosticados nos anos das coortes de paucibacilares e multibacilares, em separado.

## ANEXO 1 – INDICADORES BÁSICOS

### QUADRO 1 – INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS

INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS	CONSTRUÇÃO ( * )		UTILIDADE	PARÂMETROS
1. Coeficiente de detecção anual de casos novos, por 10.000	Casos novos residentes diagnosticados no ano	X 10.000	Determinar a tendência secular da epidemia e medir a intensidade das atividades de detecção dos casos	Hiperendêmico $\square$ 4,0/10.000 hab. Muito Alto 4,0 $\square$   2,0/10.000 hab. Alto 2,0 $\square$   1,0/10.000 hab. Médio 1,0 $\square$   0,2/10.000 hab. Baixo < 0,2/10.000 hab.
	População total residente em 01/07/ano			
Coeficiente de detecção anual de casos novos na população de 0 a 14 anos por 10.000 hab.	Casos novos residentes com 0 a 14 anos de idade diagnosticados no ano	X 10.000	Determinar a tendência secular da epidemia	Hiperendêmico $\square$ 1,0/10.000 hab. Muito Alto 1,0 $\square$   0,5/10.000 hab. Alto 0,5 $\square$   0,25/10.000 hab. Médio 0,25 $\square$   0,05/10.000 hab. Baixo < 0,05/10.000 hab.
	População residente com idade entre 0 e 14 anos em 01/07/ano			
Coeficiente de prevalência por 10.000 habitantes	Casos existentes residentes (em registro ativo) em 31/12/ano	X 10.000	Medir a magnitude da doença	Hiperendêmico $\square$ 20,0/10.000 hab. Muito Alto 20,0 $\square$   10,0/10.000 hab. Alto 10,0 $\square$   5,0/10.000 hab. Médio 5,0 $\square$   1,0/10.000 hab. Baixo < 1,0/10.000 hab.
	População total residente em 31/12/ano			

Percentagem da casos com incapacidades físicas entre os casos novos detectados e avaliados no ano (**)  	Casos novos residentes diagnosticados no ano com grau de incapacidade física II ou III	X 100	Estimar a efetividade das atividades para a detecção precoce de casos; estimar a endemia oculta	Alto <input type="checkbox"/> 10% Médio 5 <input type="checkbox"/>   10% Baixo < 5%
	Casos novos residentes diagnosticados no ano com grau de incapacidade física avaliado			
Percentagem de curados no ano com incapacidades físicas (***)  	Casos paucibacilares/multibacilares curados no ano com grau de incapacidade II ou III	X 100	Avaliar a transcendência da doença. Subsidiar a política de ação para seqüelas. Programar insumos para a prevenção e tratamento das incapacidades pós-alta.	Alto <input type="checkbox"/> 10% Médio 10 <input type="checkbox"/>   5% Baixo < 5%
	Casos paucibacilares/multibacilares com grau de incapacidade avaliado por ocasião da cura			

FONTE: SINAN; SES

ANEXO 2 – INDICADORES BÁSICOS  
 QUADRO 2 – INDICADORES OPERACIONAIS

INDICADORES OPERACIONAIS	CONSTRUÇÃO ( *)	UTILIDADE	PARÂMETROS			
1. Percentagem de casos novos diagnosticados no ano que iniciaram poliquimioterapia padrão OMS	<table border="1"> <tr> <td>Casos novos diagnosticados que iniciaram PQT/OMS no ano</td> <td rowspan="2">X 100</td> </tr> <tr> <td>Total de casos novos diagnosticados no ano</td> </tr> </table>	Casos novos diagnosticados que iniciaram PQT/OMS no ano	X 100	Total de casos novos diagnosticados no ano	Medir a qualidade do atendimento dos serviços de saúde	Bom <input type="checkbox"/> 98% Regular 90 <input type="checkbox"/>   98% Precário < 90%
Casos novos diagnosticados que iniciaram PQT/OMS no ano	X 100					
Total de casos novos diagnosticados no ano						
<ul style="list-style-type: none"> <li>Percentagem de casos novos diagnosticado</li> </ul>	Casos novos diagnosticados no ano com grau de incapacidade avaliado	X 100	Medir a qualidade do atendimento dos serviços de saúde	Bom <input type="checkbox"/> 90% Regular 75 <input type="checkbox"/>   90% Precário < 75%		

s no ano com grau de incapacidade física avaliado	Total de casos novos diagnosticados no ano			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de cura entre casos novos diagnosticados nos anos das coortes(**)</li> </ul>	Casos novos diagnosticados nos anos das coortes e curados até 31/12/ano de avaliação	X 100	Avaliar a efetividade dos tratamentos	Bom <input type="checkbox"/> 90% Regular 75   <input type="checkbox"/> 90% Precário < 75%
	Total de casos diagnosticados nos anos das coortes			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de casos curados no ano com grau de incapacidade físico avaliado</li> </ul>	Casos curados no ano com grau de incapacidade física avaliado por ocasião da cura	X 100	Medir a qualidade do atendimento dos serviços de saúde	Bom <input type="checkbox"/> 90% Regular 75   <input type="checkbox"/> 90% Precário < 75%
	Total de casos curados no ano			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de abandono de tratamento entre os casos novos diagnosticados nos anos das coortes (**)</li> </ul>	Casos novos diagnosticados nos anos das coortes que abandonaram o tratamento ou estão em situação ignorada em 31/12 do ano de avaliação	X 100	Medir a capacidade dos serviços em assistir aos casos de hanseníase	Bom <input type="checkbox"/> 10% Regular 10   <input type="checkbox"/> 25% Precário > 25%
	Total de casos novos diagnosticados nos anos das coortes			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de abandono do tratamento na prevalência do período</li> </ul>	Casos existentes residentes (em registro ativo) não atendidos no ano de avaliação + saídas administrativas no ano de avaliação	X 100	Medir a capacidade dos serviços em assistir aos casos de hanseníase	Bom <input type="checkbox"/> 10% Regular 10   <input type="checkbox"/> 25% Precário > 25%

	Total de casos existentes residentes (em registro ativo) em 31/12 do ano de avaliação + total de saídas do registro ativo no ano de avaliação			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentagem de examinados entre os contatos</li> </ul>	Contatos intradomiciliares de casos novos diagnosticados no ano, que foram examinados	X 100	Avaliar a execução da atividade de	Bom <input type="checkbox"/> 75% Regular 50   <input type="checkbox"/> 75% Precário < 50%
intradomiciliares de casos novos diagnosticados no ano	Total de contatos intradomiciliares de casos novos diagnosticados no ano		vigilância de contatos	
8. Proporção de municípios com ações de controle implantadas	Número de municípios com ações de controle implantadas	X 100	Medir a cobertura territorial das ações de controle	Bom <input type="checkbox"/> 75% Regular 75   <input type="checkbox"/> 60% Precário < 60%
	Número total de municípios			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporção da população coberta pelas ações de controle (**)</li> </ul>	População coberta pelas ações de controle	X 100	Medir a cobertura populacional das ações de controle	Bom <input type="checkbox"/> 90% Regular 75   <input type="checkbox"/> 90% Precário < 75%
	População total residente			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporção de unidades de saúde da rede básica que desenvolvem ações de controle</li> </ul>	Número de centros de saúde, postos de saúde e unidades de saúde da família, cadastrados no SUS, que desenvolvem ações de controle da hanseníase	X 100	Medir a cobertura institucional das ações de controle	A definir
	Número total de centros de saúde, postos de saúde e unidades de saúde da família cadastrados no SUS			

FONTE: SINAN SES

### ANEXO 3 - DEFINIÇÕES DE TERMOS IMPORTANTES PARA A CONSTRUÇÃO DOS INDICADORES

Saída administrativa (antiga alta estatística) - retirada do paciente do registro ativo de hanseníase, devido ao abandono ao tratamento, desde que pacientes multibacilares tenham permanecido no registro ativo por pelo menos 4 anos (48 meses) a contar da data do diagnóstico e pacientes paucibacilares tenham permanecido no registro ativo por pelo menos 2 anos (24 meses) a contar da data do diagnóstico.

Abandono do tratamento - Considera-se que o paciente de hanseníase abandonou o tratamento quando não foi administrada nenhuma dose do tratamento preconizado durante 12 meses do ano de avaliação.

Ações de Controle - Atividades relacionadas à detecção de casos de hanseníase, tratamento integral, prevenção e tratamento de incapacidades físicas e vigilância de contatos intradomiciliares (exame dermatoneurológico e vacinação BCG) e educação em saúde.

Município com ações de controle implantadas - Aquele que possui pelo menos uma unidade de saúde, nele sediada, que realize diagnóstico e tratamento (PQT/OMS) dos casos, vigilância dos contatos, prevenção de incapacidade e que disponha de um sistema de referência e contra referência para tratamento de incapacidade, de intercorrências e de complicações, em município vizinho. Consideram-se também como município com ações de controle implantadas, aqueles sem profissional médico e que possuem pelo menos um agente de saúde, ou profissional mais graduado, no município, e capaz de realizar pelo menos suspeição diagnóstica, vigilância de contatos, ministrar tratamento PQT/OMS e que disponha de um sistema de referência estabelecido que assegure a confirmação do diagnóstico, o tratamento de intercorrências e complicações e a prevenção e tratamento de incapacidades físicas em município vizinho. A definição acima se aplica inclusive aos municípios que não diagnosticaram nem trataram nenhum caso de hanseníase durante o ano de avaliação (município em silêncio epidemiológico).

## ANEXO B

## FICHA DO PACIENTE

Ficha do paciente		
Unidade de saúde:	Município:	
1- Data do atendimento:	2- Código do paciente/PQT n°. _ _ _ _ _	
3- Nome: _ _ _ _ _		
4- Endereço: _ _ _ _ _		
5- Data de nascimento:	6- Idade:	7- Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/>
8- Como foi detectado: (1) exame de contato (2) demanda espontânea (3) outros		
9- Classificação: PB <input type="checkbox"/> MB <input type="checkbox"/>	10- N°. de lesões cutâneas: 0 1 2 3 4 5 >5	
11- N°. de nervos acometidos:	12- Grau de incapacidade: 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	
13- Fluxo lateral POS <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> Não Realizado <input type="checkbox"/>	14-Baciloscopia: POS <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> Não realizado <input type="checkbox"/> IB = __, __	
15- Nome e assinatura profissional responsável:	16 – Classificação Madrid: I <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>	
	17- Código Serviço de Saúde: _ _ _ _	

FONTE: INTRODUÇÃO do teste ML Flow no controle da hanseníase. Manual geral do projeto, 2002.

**ANEXO C**  
**FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DO SINAN**  
**- SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO**  
**ANVERSO**

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº <b>2526829</b>	
		FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO		<b>HANSENÍASE</b>	
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2- Individual		2 Data da Notificação	
	3 Município de Notificação			Código (IBGE)	
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código	
Dados do Caso	5 Agravos	<b>HANSENÍASE</b>		Código (CID10) A 3 0 9	
	7 Nome do Paciente			6 Data do Diagnóstico	
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado	
	13 Número do Cartão SUS			8 Data de Nascimento	
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida,...)			Código	
	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Ponto de Referência	19 UF		
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	Distrito		
	21 Bairro	Código (IBGE)	22 CEP		
	23 (DDD) Telefone	24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)	Código	
	<b>Dados Complementares do Caso</b>				
Ocupação	26 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica				
Dados Clínicos	27 Nº de Lesões Cutâneas	28 Nº de Troncos Nervosos Acometidos	29 Forma Clínica 1 - I 2 - T 3 - D 4 - V 5 - Não Classificado		
	30 Avaliação da Incapacidade no Diagnóstico 1 - Grau Zero 2 - Grau I 3 - Grau II 4 - Grau III 5 - Não Avaliado 9 - Ignorado	31 Classificação Operacional 1 - PB 2 - MB 9 - Ignorado			
Atendimento	32 Modo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Transferência do Mesmo Município 3 - Transferência de Outro Município ( mesma UF ) 4 - Transferência de Outro Estado 5 - Transferência de Outro País 6 - Recidiva 7 -Outros Reingressos 9 - Ignorado				
Dados Lab.	33 Modo de Detecção do Caso Novo 1 - Encaminhamento 2 - Demanda Espontânea 3 - Exame de Coletividade 4 - Exame de Contatos 5 - Outros Modos 9 - Ignorado				
	34 Baciloscopia 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 9 - Ignorado				
Tratamento	35 Data do Início do Tratamento	36 Esquema Terapêutico Inicial 1 - PQT/PB/6 doses 2 - PQT/MB/12 doses 3 - PQT/MB/24 doses 4 - ROM 5 - Outros Esq. Alternativos 9 - Ignorado			
Med. Contr.	37 Número de Contatos Registrados	38 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
Observações:					
Investigador	39 Município/Unidade de Saúde			40 Código da Unid. de Saúde	
	41 Nome	42 Função	43 Assinatura		



**FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO DO SINAN**  
**- SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO**

VERSO

**HANSENÍASE**  
**REGISTRO DO GRAU DE INCAPACIDADES FÍSICAS**

GRAUS	OLHO			MÃO			PÉ		
	Sinais e/ ou sintomas	D	E	Sinais e/ ou sintomas	D	E	Sinais e/ ou sintomas	D	E
<b>0</b>	Sem nenhum problema com os olhos devido à Hanseníase			Sem nenhum problema com as mãos devido a Hanseníase			Sem nenhum problema com os pés devido a Hanseníase		
<b>1</b>	Diminuição ou perda da sensibilidade			Diminuição ou perda da sensibilidade			Diminuição ou perda da sensibilidade		
<b>2</b>	Lagoftalmo e/ou ectrópio			Lesões traumáticas			Úlceras tróficas e Lesões traumáticas		
	Triquíase			Garras			Garra dos artelhos		
	Opacidade corneana central			Reabsorção			Pé caído		
	Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m			Mão			Reabsorção Contratura		

Maior Grau atribuído 0  1  2  NA

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

GRÁFICA SES/MS

## ANEXO D

## TERMO DE CONSENTIMIENTO – CHILE

## Consentimiento Informado

## Información para los pacientes

La Lepra es una enfermedad que afecta la piel y los nervios, que inicialmente da muy pocos síntomas. Con el tiempo aparecen lesiones cutáneas más evidentes y los nervios se pueden dañar de manera importante resultando en graves secuelas. Cuanto más se demora el diagnóstico y el tratamiento mayor es el daño. Actualmente se considera a Chile como un país libre de Lepra, sin embargo, aún es frecuente en otros países como Brasil y su diagnóstico adecuado es fundamental ya que tiene cura. En Brasil, a todos los pacientes con Lepra y a sus contactos se les realiza un test llamado ML Flow, con el objetivo de ver cuanto tiempo de tratamiento recibirán (6 meses o 1 año). El test consiste en obtener una gota de sangre del pulpejo de un dedo. Según el resultado, los pacientes son inmediatamente orientados en caso de que el resultado indique que hay Lepra, recibiendo el tratamiento y los controles médicos necesarios.

Como medida de seguridad, para garantizar que el examen detecta correctamente la enfermedad en cuestión, es necesario realizar el test en un país donde no existan casos de Lepra (como Chile). Es por esta razón que se le solicita a usted participar en un estudio que investigará la confiabilidad del test ML Flow. Se realizará una punción con aguja del pulpejo de un dedo de la mano para conseguir la gota de sangre necesaria para efectuar el ML Flow, y se obtendrá una muestra de sangre mediante punción con jeringa de una vena de las extremidades superiores para ser analizada mediante ELISA (examen que asegura que los resultados del ML Flow son correctos) en Brasil. Estos procedimientos pueden causar leve dolor al momento de ser realizados, mas no tienen riesgos para la salud, ni costos económicos para usted.

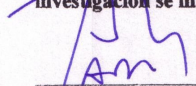
La investigación probablemente no le traerá beneficios, pero su participación es fundamental para validar el uso del examen ML Flow en países que lo necesitan, como Brasil. En el improbable caso de que le fuere diagnosticada Lepra, el tratamiento y los controles médicos necesarios serán aportados en forma gratuita por los responsables de la investigación, que en el caso de Chile es el Dr. Rafael Araos Bralić, teléfono 3404344, dirección Avenida Salvador 340, Providencia, Santiago. Se recalca el hecho de que todos los resultados obtenidos en la investigación serán mantenidos en absoluta confidencialidad.

**Declaro que tuve tiempo suficiente para leer y entender la información expuesta. Declaro también que todo el vocabulario técnico utilizado en esta investigación me fue satisfactoriamente explicado y que fueron resueltas todas mis dudas. Confirmando también que recibí una copia del consentimiento. Comprendo, además, que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento, sin pérdida de los beneficios y sin ninguna penalidad.**

**Doy mi consentimiento libre y espontáneo para participar como paciente de este estudio.**

Nombre del Participante	Firma del participante (o representante legal)	Fecha

Afirmo que expliqué cuidadosamente la naturaleza y objetivo de este estudio, los posibles riesgos y beneficios de la participación en el mismo, junto al participante y/o su representante legal. Acredito que el participante y/o su representante recibieron todas las informaciones necesarias, que fueron explicadas en lenguaje adecuado y comprensible, y que el/ella comprendió la explicación, quedando claro que en todo momento de la investigación se mantendrá un sigilo absoluto de los datos y resultados del paciente.

  
Nombre del investigador

  
Fecha

## ANEXO E

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Brasil

Estudo do comportamento dos Testes Sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmica e não endêmica de Hanseníase

#### Informações para 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 os nervos podem ser irreversivelmente danificados resultando em graves seqüelas. Quanto maior a demora para diagnosticar a doença e o tratamento for 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.

Todos os pacientes e contatos de hanseníase em tratamento no Hospital Eduardo de Menezes fazem o teste sorológico ML Flow ao diagnóstico da doença, com o objetivo de verificar a carga bacilar de cada um deles e para definir o tempo de tratamento (6 meses ou 1 ano). O teste consiste em retirar uma gota de sangue da ponta do dedo da mão (podendo ocorrer sensação de dor semelhante à da retirada de sangue para exames rotineiros), o resultado é dado em cinco minutos, não implicando em riscos para sua saúde. Quanto ao resultado, se for de interesse, poderá obtê-lo logo em seguida, bem como será informado e orientado caso apresente algum diagnóstico para hanseníase ou outra doença, recebendo tratamento no ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, dentro da sua rotina com agendamentos de consultas garantidos.

Você esta sendo convidado para realizar este mesmo teste que existe possibilidade de dar positivo em outras doenças que não seja somente a hanseníase. A pesquisa poderá ou não trazer benefícios a você, mas as informações obtidas por meio deste estudo poderão ser importantes para a confiabilidade e validade do teste sorológico ML Flow e para que a hanseníase possa ser diagnosticada precocemente e assim melhor controlada. Os procedimentos relacionados ao estudo serão inteiramente gratuitos. Quaisquer dúvidas ou esclarecimentos que julgar necessário no decorrer da pesquisa, poderá contactar a responsável pelo projeto Dra. Rozana Castorina da Silva pelo telefone (31) 32270092 ou no endereço Avenida do Contorno, 4852, sala 601, Bairro Funcionários, Belo Horizonte/MG. **Ressalto que em todo o momento da pesquisa será mantido sigilo absoluto dos dados e resultados do paciente, bem como, está livre para não concordar com esse termo e para se retirar do projeto a qualquer momento sem penalidades.**

Outras informações sobre projetos de pesquisa podem ser obtidas junto ao Comitê de Ética em Pesquisa - **COEP-UFMG** Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Campus Pampulha – Belo Horizonte, telefone (31)3499 4592.

Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia do formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo a qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

**Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar como sujeito deste estudo.**

-----  
Nome do participante (em letra de forma)

-----  
Data

**Como responsável legal por \_\_\_\_\_ dou  
consentimento de livre e espontânea vontade para que participe como sujeito deste estudo**

-----  
Assinatura do responsável legal para menores de 18 anos

-----  
Data

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante e/ou seu representante autorizado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu essa explicação, ficando claro que **em todo o momento da pesquisa será mantido sigilo absoluto dos dados e resultados do paciente.**

-----  
Nome do pesquisador

-----  
Data

### DECLARAÇÃO

Eu, Rozana Castorina da Silva, na qualidade de pesquisadora responsável pelo, ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO TESTE SOROLOGICO ML FLOW NA POPULAÇÃO ENDÊMICA E NÃO ENDÊMICA DE HANSENÍASE, reafirmo meu compromisso assumido na folha de rosto, quanto ao cumprimento dos termos da resolução 196 DE 10 DE OUTUBRO DE 1996, DO Conselho Nacional da Saúde, durante todas as fases da pesquisa.

Belo Horizonte, .....

Rozana Castorina da Silva  
Aluna de Doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical  
Departamento de Clínica Médica  
Universidade Federal de Minas Gerais

## ANEXO F

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (GRUPO CONTROLE)

Estudo do comportamento dos Testes Sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmica e não endêmica de Hanseníase

Conforme foi explicado no início desta pesquisa, o teste ao qual foi submetido tinha possibilidade de dar positivo em outras doenças que não fosse somente a hanseníase, bem como seria informado e orientado caso apresentasse algum diagnóstico para hanseníase ou outra doença, recebendo tratamento no ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, dentro da sua rotina com agendamentos de consultas garantidos.

Comunicamos que seu teste foi positivo para \_\_\_\_\_ e que o (a) Senhor (a) será orientado e encaminhado para realização de novos exames que poderão confirmar ou não o diagnóstico apresentado. Reafirmamos que caso seu exame venha a ser confirmado, o ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, que dispõe de equipe de profissionais capacitada para prestar Assistência Especializada, irá oferecer atendimento gratuito, informando e esclarecendo todas as suas dúvidas sobre o diagnóstico e opções de tratamento, além de encaminhá-lo às clínicas e/ou serviços que se fizerem necessários para o seu acompanhamento. **Ressalto que será mantido sigilo absoluto dos seus dados e resultados, bem como, está livre para não concordar com esse termo e para escolher os profissionais de sua confiança e o local onde deseja fazer o tratamento e controle necessário.**

**Advertimos que toda doença quanto mais cedo for diagnosticada e o tratamento for iniciado, menor será o dano para a saúde do paciente.**

Declaro que tinha conhecimento sobre os riscos e benefícios deste estudo e da possibilidade de meu teste ser positivo para hanseníase e/ou para outras doenças e que recebi as informações e esclarecimentos sobre meu resultado. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição do diagnóstico e nas possibilidades de sua confirmação foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia do formulário de consentimento, no qual aceito de livre e espontânea vontade realizar o tratamento e controle proposto pelo Serviço de Assistência Especializada do Hospital Eduardo de Menezes, dentro da sua rotina de trabalho, com agendamento de consultas garantido. Compreendo que sou livre para optar a qualquer momento pelos profissionais e o local onde desejo dar continuidade ao meu controle, sem perda de meus direitos e/ou aplicação de quaisquer penalidades, assim como tenho total direito de opinar e indagar sobre condutas e procedimentos adotados. Por outro lado, tenho

conhecimento de que devo me adequar às normas e rotinas do serviço, além de tratar e ser tratado com ética e respeito.

**Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para que o controle de meu resultado seja feito no serviço de assistência especializada do hospital Eduardo de Menezes**

-----  
Nome do participante (em letra de forma)

-----  
Data

**Como responsável legal por \_\_\_\_\_ dou consentimento de livre e espontânea vontade para que o controle de seu resultado seja feito no serviço de assistência especializada do hospital Eduardo de Menezes ou encaminhado para o serviço especializado**

-----  
Assinatura do responsável legal para menores de 18 anos

-----  
Data

Atesto que expliquei cuidadosamente sobre o resultado do teste ao qual foi submetido a necessidade de acompanhamento e de tratamento especializado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu essa explicação, ficando claro que **em todo o momento será mantido sigilo absoluto dos dados e resultados do sujeito da pesquisa.**

-----  
Nome do pesquisador

-----  
Data

### DECLARAÇÃO

Eu, Rozana Castorina da Silva, na qualidade de pesquisadora responsável pelo, ESTUDO DO COMPORTAMENTO DO TESTE SOROLOGICO ML FLOW NA POPULAÇÃO ENDÊMICA E NÃO ENDÊMICA DE HANSENÍASE, reafirmo meu compromisso assumido na folha de rosto, quanto ao cumprimento dos termos da resolução 196 DE 10 DE OUTUBRO DE 1996, DO Conselho Nacional da Saúde, durante todas as fases da pesquisa.

Belo Horizonte, .....

Rozana Castorina da Silva  
Aluna de Doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical  
Departamento de Clínica Médica  
Universidade Federal de Minas Gerais



## ANEXO G

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA – HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES – FHEMIG ANVERSO

#### HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES – FHEMIG COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

#### PARECER CONSUBSTANCIADO

##### I- IDENTIFICAÇÃO

- Título do Projeto:  
“Estudo do Comportamento do Teste Sorológico ML Flow na população endêmica e não endêmica de hanseníase”
- Pesquisador responsável: Rozana Castorina da Silva.
- Instituição onde realizará a pesquisa: Hospital Eduardo de Menezes – FHEMIG (MG).
- Data de apresentação ao CEP: 15/02/2006

##### II- OBJETIVO GERAL

- Estudar o comportamento do teste sorológico ML Flow em portadores de enfermidades infecciosas e não infecciosas de áreas endêmicas e não endêmicas de hanseníase.

##### III- SUMÁRIO

- A hanseníase é uma doença endêmica e tem constituído grande problema de saúde pública no Brasil. O diagnóstico precoce e a classificação dos doentes em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB) determinam o tempo de tratamento em 6 ou 12 meses, com cura clínica. A Organização Mundial da Saúde e o Ministério da Saúde do Brasil, visando o controle da hanseníase na rede básica, preconizam considerar somente a contagem do número de lesões no paciente para classificação clínica da hanseníase. Assim, pacientes com até 5 lesões cutâneas são considerados PB e aqueles com mais de 5 lesões cutâneas são classificados como MB.  
Atualmente utiliza-se o teste ML Flow como auxílio na classificação dos pacientes com diagnóstico de hanseníase em PB ou MB. Trata-se de um teste sorológico específico para hanseníase, simples, de baixo custo e de fácil operacionalização nas diversas unidades de saúde. Estudos realizados no Brasil em pacientes com formas PB e MB de hanseníase e em contatos intradomiciliares de portadores da doença demonstraram soropositividade variável nos diversos grupos testados. Além disso, outros estudos demonstraram que pacientes portadores de outras doenças infecciosas, que não a hanseníase, podem ter resultado positivo do exame, principalmente em áreas endêmicas de hanseníase. Assim, faz-se necessário investigar o teste sorológico ML Flow em portadores de hanseníase e de outras enfermidades infecciosas e não infecciosas, comparando com casos das mesmas enfermidades em áreas com níveis não endêmicos de hanseníase, a fim de avaliar o comportamento do teste sorológico ML Flow em área endêmica e não endêmica de hanseníase.
- Participarão deste estudo pacientes diagnosticados ou referenciados ao Centro de Dermatologia Sanitária do Hospital Eduardo de Menezes num total de 300

## VERSO

pacientes entre casos novos de hanseníase e portadores de outras patologias infecto-contagiosas. A população sadia de área endêmica de hanseníase testada consistirá de alunos de escolas, faculdades e funcionários do hospital em Belo Horizonte/MG e a população de área não endêmica será formada por alunos de escolas e faculdades de outras regiões, ainda a serem definidas.

- O material necessário para realização dos testes sorológicos será integralmente cedido pelo Royal Tropical Institute de Amsterdã, através da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. Os testes serão realizados no Hospital Eduardo de Menezes, sob a responsabilidade da pesquisadora.
- A pesquisadora se compromete a dar assistência aos participantes da pesquisa durante o estudo e o tratamento necessário. O paciente que apresentar algum diagnóstico positivo para hanseníase ou outra patologia receberá tratamento e toda propedêutica no ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, dentro da sua rotina com agendamentos de consultas garantidos.
- Há termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O mesmo atende ao determinado pela Resolução 196/96.
- O projeto faz parte do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
- O projeto tem previsão para início em Março de 2006 e término em Dezembro de 2006.

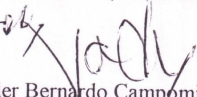
#### IV- CONCLUSÃO


Trata-se de uma pesquisa relevante uma vez que os resultados poderão auxiliar no diagnóstico precoce e classificação dos pacientes de hanseníase, evitando tratamento excessivo nos paucibacilares ou insuficiente nos multibacilares. Além disso, a pesquisa pretende evidenciar a confiabilidade do teste sorológico ML Flow na hanseníase e a viabilidade de utilização nos serviços de saúde.

Solicitamos envio de relatório semestral da pesquisa ao CEP/HEM para acompanhamento.

Propomos sua aprovação.


Belo Horizonte, 12 de abril de 2006.

*A. D. ...*  
  
 Jader Bernardo Campomizzi  
 Presidente do CEP/HEM

  
 Marta Parker Andrade Oliveira  
 Relatora do CEP/HEM



**ANEXO H****DECISÃO Nº ETIC: 393/07- COEP UFMG**

	<p>Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP</p>
---	--

**Parecer nº. ETIC 393/07**

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

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de outubro de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo do comportamento do teste sorológico ML Flow na população endêmica de Hanseníase**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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



**Profª. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**