

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

ISABELA DE CAUX BUENO

**INFLUÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE INFECÇÃO PARA
PREDIÇÃO DO ADOECIMENTO EM HANSENÍASE EM UMA POPULAÇÃO DE
UMA REGIÃO ENDÊMICA**

Belo Horizonte

2019

ISABELA DE CAUX BUENO

**INFLUÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE INFECÇÃO PARA
PREDIÇÃO DO ADOECIMENTO EM HANSENÍASE EM UMA POPULAÇÃO DE
UMA REGIÃO ENDÊMICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos à Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Félix Lana

Belo Horizonte

2019

B928i Bueno, Isabela de Caux.
Influência de marcadores sorológicos de infecção para
predição do adoecimento em hanseníase em uma população de uma
região endêmica [manuscrito]. / Isabela de Caux Bueno. - - Belo
Horizonte: 2019.
88f.: il.
Orientador (a): Francisco Carlos Félix Lana.
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Escola de Enfermagem.

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

NLM: WA 950

Escola de Enfermagem da UFMG
Colegiado de Pós-Graduação em Enfermagem
Av. Alfredo Balena, 190 | 30130-100
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
+ 55 31 3409-9836 | 31 3409-9889
caixa postal: 1556 | colpgrad@enf.ufmg.br



UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

ATA DE NÚMERO 588 (QUINHENTOS E OITENTA E OITO) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA ISABELA DE CAUX BUENO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM ENFERMAGEM.

Aos 19 (dezenove) dias do mês de fevereiro de dois mil e dezenove, às 14:00 horas, realizou-se no Anfiteatro da Pós-Graduação- 432 da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação *"INFLUÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE INFECÇÃO PARA PREDIÇÃO DO ADOECIMENTO EM HANSENÍASE EM UMA POPULAÇÃO DE UMA REGIÃO ENDÊMICA"*, da aluna *Isabela de Caux Bueno*, candidata ao título de "Mestra em Enfermagem", linha de pesquisa "Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Francisco Carlos Félix Lana (orientador), Fernanda Penido Matozinhos e Ana Paula Mendes Carvalho, sob a presidência do primeiro. Abrindo a sessão, o Senhor Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADA;
 REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Senhor Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 19 de fevereiro de 2019.

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

Profa. Dra. Fernanda Penido Matozinhos
(EEUFMG)

Profa. Dra. Ana Paula Mendes Carvalho
(SES/MG)

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação

HOMOLOGADO em reunião do CPG
em 20, 02 / 2019

Prof. Dra. Kénia Lara S.
Coordenadora do Colegiado de Pós-Graduação em Enfermagem
Escola de Enfermagem da UFMG

Dedico este trabalho a todos que me apoiaram
e me incentivaram ao longo desta caminhada,
em especial aos meus pais, Lúcia e Newton.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me guiar, iluminar e me dar a força necessária para seguir e vencer os desafios.

Ao Chico, pelas orientações e exemplo profissional, que me incentivam na busca constante do conhecimento e me conduziu para a realização deste trabalho. Além disso, pela amizade e confiança em mim depositada durante todos esses anos de convivência.

Aos colegas do NEPHANS, pelas inúmeras trocas de experiências e colaborações que vão além do desenvolvimento desse estudo. Pela amizade, carinho e companheirismo mesmo que muitas vezes distantes. Todos vocês têm uma participação muito especial nesse momento e despertaram em mim grande admiração.

Em especial agradeço a Ana Paula, Eyleen, Gabriela, Heloisy, Ísis, Juliana, Karine, Kleane, Nayara e Rayssa. Sinto falta da nossa convivência diária.

Aos amigos da faculdade, muitos desde a graduação, agradeço pela aprendizagem coletiva, dificuldades compartilhadas e, claro saídas e momentos de descontração.

Thais, Juliana e Nathália, vocês sempre serão as melhores duplas.

Aos professores da Pós-Graduação em Enfermagem da UFMG, em especial às professoras Tércia e Mariana, pela aprendizagem proporcionada.

Aos funcionários da Escola de Enfermagem, pela atenção e disponibilidade em ajudar. Em especial ao André, pela companhia sempre agradável nas coletas de dados e viagens de internato rural.

Aos municípios da microrregião de Almenara, pela receptividade, apoio, carinho e participação no estudo.

À equipe da Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais por dar suporte à pesquisa em hanseníase, disponibilizando dados que foram fundamentais para este estudo.

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

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

À minha mãe, que nunca mediu esforços para ajudar e ao meu pai, que sua superação me fortalece a cada dia. O carinho e amor de vocês me dão força e me inspiram seguir em frente às dificuldades.

Aos meus irmãos, Lourenço e Mariana, que me incentivam, apoiam, acreditam e lutam ao meu lado, cada um da sua forma. Muitas semelhanças que nos aproximam e muitas outras diferenças que nos somam.

À toda família, queridos tios, primos e cunhado, por todo amor, apoio, conselhos, incentivos e por serem uma sólida base para minha vida.

Ao Fabio, um companheiro que escolhi para a vida, pelo amor, carinho, atenção, dedicação, paciência, compreensão e incentivo em todos, todos, os momentos. Tudo se tornou mais leve e contribuiu para a superação desse desafio.

Aos amigos, que estão ao meu lado muito além dos momentos de diversão, os quais são imprescindíveis e deixam tudo mais divertido e leve, mas também dividem comigo os problemas e superações. Admiro cada um de vocês. Tenho os melhores.

Clarissa e Izabela Takenaka, minhas Keris, eu amo vocês.

Imaculinas, CBnui, Sindicato e Recalque, vocês coloreem a minha vida.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse sonho.

Meus agradecimentos!

RESUMO

BUENO, I. C. **Influência de marcadores sorológicos de infecção para predição do adoecimento em hanseníase em uma população de uma região endêmica.** Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa que apresenta longo período de incubação, em média 2 a 7 anos. O diagnóstico é essencialmente clínico e, apesar da redução do número de casos, persiste como um problema de saúde pública. Os testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos do *Mycobacterium leprae* têm se mostrado úteis na identificação dos indivíduos que apresentam maior risco de adoecer e da infecção subclínica, que pode também estar envolvida ativamente na disseminação e propagação do bacilo para indivíduos suscetíveis. Assim, o uso de marcadores sorológicos específicos da hanseníase pode contribuir na estratégia de vigilância epidemiológica da doença e na detecção precoce de novos casos. O estudo tem como objetivo analisar a influência de marcadores sorológicos específicos para predição do adoecimento em hanseníase em uma população de uma região endêmica de Minas Gerais. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado com uma amostra populacional de 2.553 indivíduos em sete municípios da microrregião de Almenara. Foram realizadas visitas domiciliares para aplicação de questionário e coleta de sangue para análise de marcadores sorológicos de infecção em hanseníase, realizada pela técnica *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*. Para análise estatística foi realizada, inicialmente, a análise univariada via teste Qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher e Mann-Whitney e, posteriormente, modelos multivariados de Regressão Logística. Para verificar se os quatro modelos ajustados testados estavam adequados e se possuíam boa capacidade preditiva foram calculadas medidas de qualidade de ajuste. O *software* utilizado nas análises foi o Stata e o R. O estudo foi aprovado pelo COEP-UFMG, parecer nº ETIC 158/09. Na análise univariada, as variáveis soropositividade, presença de cicatriz BCG, idade, estado civil, escolaridade e renda familiar se associaram significativamente ao adoecimento por hanseníase. Estas compuseram o modelo inicial da análise multivariada, que mostrou uma melhor qualidade na predição do adoecimento quando comparado aos demais modelos testados. O modelo final, o qual foi composto somente pela idade, teve associação significativa na análise multivariada, porém apresentou uma queda na qualidade da predição do adoecimento e menor homogeneidade na sensibilidade e especificidade. O modelo alternativo 1, composto pelas variáveis sorologia e idade, apresentou melhora da qualidade quando comparado ao modelo final. Já o modelo alternativo 2, composto somente pela sorologia, apresentou a pior qualidade em comparação aos demais modelos testados. Assim, o uso de marcadores sorológicos específicos da hanseníase pode melhorar o potencial de predição do adoecimento em uma população de uma região endêmica. Entretanto, faz-se necessário o uso concomitante das ações de vigilância epidemiológica, melhora das condições socioeconômicas da população e vacinação da BCG para alcançar a meta de eliminação da hanseníase.

Palavras-Chave: Hanseníase. Vigilância epidemiológica. Testes Sorológicos. *Mycobacterium leprae*.

ABSTRACT

BUENO, I. C. **Influence of serological markers of infection for prediction of disease in leprosy in a population of an endemic region.** Dissertation (Masters in Nursing) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

Leprosy is a contagious infectious disease that has a long incubation period, 2 to 7 years on average. The diagnosis is essentially clinical and, despite the reduction in the number of cases, it persists as a public health issue. Serological tests for the detection of *Mycobacterium leprae*'s specific antibodies have been shown to be useful in identifying individuals at higher risk of disease and subclinical infection, which may also be actively involved in the dissemination and propagation of bacilli to susceptible individuals. Thus, the use of specific serological markers of leprosy may contribute to the strategy of epidemiological surveillance of the disease and the early detection of new cases. The objective of this study was to analyze the influence of specific serological markers to predict disease in leprosy in a population of an endemic region of Minas Gerais. This is a retrospective cohort study done with a population sample of 2,553 individuals in seven counties in the Almenara microregion. Home visits were done with a questionnaire application and blood collection for the analysis of serological markers of leprosy infection, performed by the Enzyme-linked Immunosorbent Assay technique. For statistical analysis, initially, was performed the univariate analysis using Chi-square test of Pearson, Fisher's exact test and Mann-Whitney test, and later, multivariate Logistic Regression models. In order to verify if the four adjusted models tested were suitable and if they had a good predictive capacity, adjustment quality measures were calculated. The software used in the analyzes was Stata and R. The study was approved by COEP-UFMG, opinion no. ETIC 158/09. In the univariate analysis, the variables seropositivity, the presence of BCG scar, age, marital status, schooling, and family income were significantly associated with leprosy. These variables composed the initial model of the multivariate analysis, which showed better quality in the prediction of illness when compared to the other models tested. The final model, which was composed only by age, had a significant association in the multivariate analysis but showed a decrease in the quality of the prediction of illness and lower homogeneity in sensitivity and specificity. The alternative model 1, composed of the variables serology and age, showed improvement of quality when compared to the final model. The alternative model 2, composed only by the serology, presented the worst quality in comparison to the other models tested. Thus, the use of specific serological markers of leprosy may improve the predictive potential of disease in a population in an endemic region. However, it is necessary to concomitantly use of epidemiological surveillance actions, improve the socioeconomic conditions of the population and vaccinate BCG to reach the goal of eliminating leprosy.

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Mapa de <i>clusters</i> de detecção de casos novos de hanseníase no Brasil 2011 - 2013	24
Figura 2	- Desenho metodológico da pesquisa	27
Figura 3	- Fluxograma de uma amostra populacional de municípios da microrregião de Almenara, segundo soropositividade e diagnóstico da hanseníase	36

LISTA DE TABELAS

1 - Caracterização da população de estudo segundo municípios de residência, indicadores epidemiológicos, soropositividade e diagnóstico de hanseníase	38
2 - Caracterização da população de estudo segundo variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município	39
3 - Caracterização dos indivíduos diagnosticados com hanseníase no período de 2011 a 2017, segundo soropositividade e marcadores específicos do <i>Mycobacterium leprae</i>	41
4 - Análise univariada das variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município	42
5 - Análise multivariada dos fatores que influenciam o diagnóstico de hanseníase no período de 2011 a 2017	45
6 - Análise multivariada dos modelos alternativos que influenciam o diagnóstico da hanseníase no período de 2011 a 2017	46
7 - Análise da capacidade preditiva do adoecimento em hanseníase	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACH	-	Ações de Controle da Hanseníase
APS	-	Atenção Primária à Saúde
AUC	-	Área sob a curva ROC
BB	-	Borderline-Borderline
BCG	-	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BL	-	Borderline-Lepromatoso
BT	-	Borderline-Tuberculoide
CEDS	-	Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária
CNPq	-	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
CPqRR	-	Centro de Pesquisas René Rachou
CREDESH	-	Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e Hanseníase
DATASUS	-	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DO	-	Densidade Ótica
DP	-	Desvio Padrão
ELISA	-	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EP	-	Erro Padrão
ESF	-	Estratégia Saúde da Família
ESP	-	Especificidade
FAPEMIG	-	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FIOCRUZ	-	Fundação Oswaldo Cruz em Minas Gerais
IB		Índice Bacilar
IBGE	-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	-	Intervalo de Confiança
IDRI	-	<i>Infectious Disease Research Institute</i>
IE	-	Índice ELISA
IgG	-	Imunoglobulina G
IgM	-	Imunoglobulina M
LICM	-	Laboratório de Imunologia Celular e Molecular
LID-1	-	<i>Leprosy IDRI diagnostic 1</i>
LL	-	Lepromatoso-Lepromatoso
MB	-	Multibacilar
<i>M. leprae</i>	-	<i>Mycobacterium leprae</i>
MS	-	Ministério da Saúde

NDO-HSA	-	<i>Natural disaccharide linked to human serum albumin via octyl</i>
NDO-LID	-	<i>Natural disaccharide octyl - Leprosy IDRI Diagnostic 1</i>
NEPHANS	-	Núcleo de Estudos e Pesquisas e Hanseníase
NOAS	-	Norma Operacional da Assistência à Saúde
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
OR	-	<i>Odds ratio</i>
PB	-	Paucibacilar
PGL-1	-	<i>Phenolic Glycolipid 1</i>
PQT	-	Poliquimioterapia
SEN	-	Sensibilidade
SES/MG	-	Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais
SINAN	-	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
STATA	-	<i>Data Analysis and Statistical Software</i>
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TT	-	Tuberculoide-Tuberculoide
UFMG	-	Universidade Federal de Minas Gerais
VPN	-	Valor Preditivo Negativo
VPP	-	Valor Preditivo Positivo
WHO	-	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Objetivos.....	17
1.1.1 Objetivo Geral	17
1.1.2 Objetivos Específicos	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Características clínicas da hanseníase.....	18
2.2 Vigilância epidemiológica da hanseníase	20
2.3 Características que influenciam o adoecimento por hanseníase.....	25
2.4 Contribuições dos marcadores sorológicos na vigilância epidemiológica	26
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1 Delineamento do estudo.....	28
3.2 Cenário do estudo	28
3.3 População e período do estudo	29
3.3.1 Amostra populacional.....	29
3.4 Coleta de dados.....	31
3.5 Análise laboratorial.....	31
3.6 Variáveis do estudo.....	32
3.6.1 Variável dependente	32
3.6.2 Variáveis independentes	32
3.7 Fonte de dados	33
3.7.1 Dados da amostra populacional.....	33
3.7.2 Dados de morbidade	33
3.7.3 Dados demográficos	34
3.8 Tratamento dos dados	34
3.9 Análise dos dados	35
3.10 Aspectos éticos e financeiros	36
4 RESULTADOS	37
5 DISCUSSÃO.....	49
6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	57
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
REFERÊNCIAS	60
ANEXOS.....	75

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) e que apresenta longo período de incubação. É capaz de infectar grande número de indivíduos (alta infectividade), embora poucos adoçam (baixa patogenicidade) (BRASIL, 2017; JOPLING, 1983).

A forma mais admitida como via de transmissão do bacilo é a via aérea superior (JOPLING, 1983) que se dá por meio do contato entre pessoas doentes não tratadas, com convívio frequente e prologado, e pessoas susceptíveis (BRASIL, 2017). A conversão de infecção para doença depende da relação do agente etiológico e o hospedeiro, da carga bacilar do caso índice, do tempo de exposição ao bacilo (DOUGLAS *et al.*, 2004), do estado imunológico do indivíduo (JOPLING, 1983; LOCKWOOD *et al.*, 2012) e das condições socioeconômicas e demográficas desfavoráveis (PESCARINI *et al.*, 2018), o que vai influenciar nas diferentes formas de manifestações clínicas.

Manifesta-se, principalmente, por sinais e sintomas dermatoneurológicos, acometendo, preferencialmente, a pele e os nervos periféricos e pode provocar deformidades e incapacidades físicas se não diagnosticadas precocemente (BRASIL, 2017; JOPLING, 1983), contribuindo para o estigma e preconceito relacionados à doença (GROOT; BRAKEL; VRIES, 2011; HARRIS, 2011; SILVA; ALBUQUERQUE; ANTUNES, 2014).

Apesar da redução do número de casos no mundo, a hanseníase persiste como um relevante problema de saúde pública em diversos países. Em 2017, foram registrados 210.671 casos novos da doença em 150 países, sendo 22 países indicados como prioritários. A Índia apresenta maior número de casos novos, com 126.164 casos, seguido do Brasil com 26.875 casos e a Indonésia com 15.910 casos, representando uma taxa de detecção de 9,42; 12,94 e 6,03 para cada 100 mil habitantes, respectivamente (WHO, 2018a).

Além disso, o Brasil está incluído na lista dos 7 países que apresentaram aumento no número de casos novos detectados (WHO, 2018a) e prevalência de 1,09 casos de hanseníase para cada 10 mil habitantes, índice acima do estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para alcançar o nível de eliminação, o qual se refere a menos de um caso para cada 10 mil habitantes (WHO, 2017a).

As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste do país possuem maiores taxas de detecção e de prevalência da doença. Porém, alguns estados do Sudeste também apresentam regiões endêmicas, no qual se insere Minas Gerais, com notificação de 1.972 casos novos de hanseníase no ano de 2017, representando uma taxa de detecção de 5,23 casos novos por 100

mil habitantes e uma taxa de prevalência de 0,41 casos por 10 mil habitantes (BRASIL, 2019).

A principal estratégia brasileira para alcançar baixos níveis endêmicos da hanseníase baseia-se na organização de uma rede de atenção com a integração das ações de controle - diagnóstico precoce, tratamento oportuno, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação, vigilância de contatos e educação comunitária com ênfase na desmistificação do estigma e na divulgação sobre sinais e sintomas da doença. Vale salientar ainda que, em 2016, na nova diretriz proposta pelo Ministério da Saúde (MS), foram incluídos na vigilância de contatos, além daqueles contatos domiciliares, os contatos sociais – representados por aqueles que convivam ou tenham convivido com algum caso de hanseníase sem tratamento de uma forma próxima e prolongada, em relações familiares ou não (BRASIL, 2016a).

A manutenção de indivíduos infectados, assintomáticos e não diagnosticados na população é influenciada pelo longo período de incubação do bacilo, que dura em média de 2 a 7 anos, e cronicidade das manifestações clínicas (BRASIL, 2017; JOPLING, 1983). Esta situação ainda é agravada pela dificuldade operacional dos serviços de saúde (LANZA, 2014; LANZA, LANA, 2011), fatores socioeconômicos (CURY *et al.*, 2012; FEENSTRA *et al.*, 2011), desconhecimento por parte da população quanto às manifestações clínicas da doença e estigma.

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, realizado pela análise da história e das condições de vida do paciente e pelo exame dermatoneurológico, que visa identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos. A classificação operacional dos casos é dividida em paucibacilar (PB), cujos casos apresentem até cinco lesões de pele, e multibacilar (MB), que apresentam mais de cinco lesões de pele (BRASIL, 2016a).

Exames complementares, como a baciloscopia de esfregaço intradérmico e a biópsia da pele, preconizado pelo MS, podem ser utilizados nos serviços de saúde para auxiliar no diagnóstico e na classificação dos pacientes (BRASIL, 2016a). No entanto, o resultado negativo não exclui o diagnóstico clínico de hanseníase e, muitas vezes, são inconclusivos (JOSHI, 2014). Portanto, as tecnologias disponíveis não garantem o diagnóstico em fase subclínica da doença.

A pesquisa de novos meios diagnósticos é um dos princípios-chave da Estratégia Global para Hanseníase – Plano 2016 a 2020 – da Organização Mundial da Saúde que aponta a necessidade de desenvolver e aperfeiçoar as técnicas diagnósticas que identifiquem

indivíduos e comunidades de alto risco para hanseníase e do incentivo e prioridade a pesquisas com implicações para a saúde pública (OMS, 2016).

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos para o *M. leprae* têm se mostrado úteis entre os contatos de casos de hanseníase e populações de áreas endêmicas na identificação da infecção subclínica e dos indivíduos que apresentam maior risco de adoecer (ARAÚJO *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2014; DUTHIE *et al.*, 2014a). Estes podem estar envolvidos na manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase em áreas endêmicas, (ARAÚJO *et al.*, 2012; FABRI *et al.*, 2016), podendo, assim, sugerir a existência de focos de infecção ativa do *Mycobacterium leprae* circulante na população.

Dentre os testes mais utilizados, destacam-se aqueles envolvendo os antígenos PGL-1 nativo – *Phenolic Glycolipid 1*- e sintético NDO-HSA – *Natural disaccharide linked to human serum albumin via octyl*, o LID-1 – *Leprosy IDRI diagnostic 1* e NDO-LID *Natural disaccharide octyl - Leprosy IDRI Diagnostic 1* (FABRI *et al.*, 2016). Os resultados destes testes são influenciados por fatores como a carga bacilar do caso de hanseníase (LOBATO *et al.*, 2011), tempo de exposição e condições socioeconômicas desfavoráveis, bem como precárias condições de moradia (CARVALHO *et al.*, 2015) e situação vacinal com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) (BAGSHAWE *et al.*, 1989; SEHGAL; SARDANA, 2007).

Estudos apontam que a prevalência da soropositividade dos testes pode refletir, aproximadamente, a taxa de infecção em uma determinada população (BAUMGART *et al.*, 1993), além de poder contribuir para o diagnóstico da hanseníase de seis a oito meses antes das manifestações dos primeiros sintomas da doença (DUTHIE *et al.*, 2014a; DUTHIE *et al.*, 2007). Além disso, os contatos de casos de hanseníase, soropositivos aos testes, apresentam maior risco de desenvolver a doença (DUPPRE *et al.*, 2012; GOULART *et al.*, 2008, PENNA *et al.*, 2016). Porém, faz-se necessário maior investigação de seu comportamento, sobretudo em uma população de uma região endêmica, por se tratar de uma região que apresenta alta infectividade e circulação ativa do bacilo e com maior risco para o desenvolvimento da doença, visando sua contribuição no diagnóstico da doença tendo como foco a vigilância epidemiológica.

Questiona-se: O uso de marcadores sorológicos específicos da hanseníase contribui para predição do adoecimento em uma população de uma região endêmica?

A hipótese é que o uso de marcadores sorológicos específicos para a hanseníase, somados a características sociais, econômicas, demográficas e epidemiológicas, contribuem para a predição do adoecimento em uma população de uma região endêmica.

Evidencia-se a relevância deste estudo para identificar possibilidades de utilização dos marcadores sorológicos específicos da hanseníase direcionado às populações residentes de região endêmica de hanseníase como estratégia de vigilância epidemiológica da doença, contribuindo para a detecção precoce de novos casos.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar a influência de marcadores sorológicos específicos para predição do adoecimento em hanseníase em uma população de uma região endêmica de Minas Gerais.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Caracterizar a ocorrência da hanseníase em uma amostra populacional de uma microrregião endêmica de Minas Gerais, segundo a soropositividade a marcadores sorológicos específicos para hanseníase e a variáveis sociais, econômicas, demográficas e epidemiológicas.
- b) Associar a ocorrência de casos novos de hanseníase com a soropositividade dos marcadores sorológicos específicos e a variáveis sociais, econômicas, demográficas e epidemiológicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Características clínicas da hanseníase

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica e causada pelo *M. leprae*, parasita intracelular obrigatório que infecta principalmente macrófagos na pele e células de Schwann nos nervos (LOCKWOOD *et al.*, 2012). Assim, se manifesta principalmente por sinais e sintomas dermatoneurológico. Possui alta infectividade e baixa patogenicidade sendo, portanto, capaz de infectar um número elevado de pessoas, mas apenas 30% chegam a manifestar a doença (BRASIL 2017a; OPROMOLLA, 2000).

A via aérea superior é considerada como a principal via de transmissão e infecção que se dá por meio do contato entre pessoas doentes não tratadas, que apresentem as formas contagiosas da doença e pessoas susceptíveis, com o convívio frequente e prolongado de uma pessoa susceptível (MONOT *et al.*, 2005; MARTINEZ *et al.*, 2011). O bacilo possui uma evolução lenta e com longo período de incubação, o qual resulta no aparecimento das primeiras manifestações clínicas com 2 a 7, em média, após esse contato (BRASIL, 2017). Por isso, é menos frequente na infância, mas a sua exposição precoce aumenta a incidência de casos nessa faixa etária, sobretudo em áreas mais endêmicas e entre contatos domiciliares.

Assim como em outras doenças infecciosas, a conversão de infecção em doença depende da relação do agente etiológico e o hospedeiro, da carga bacilar do caso índice, do tempo de exposição ao bacilo (DOUGLAS *et al.*, 2004), do estado imunológico do indivíduo (JOPLING, 1983; LOCKWOOD *et al.*, 2012), das condições socioeconômicas e demográficas desfavoráveis (DUPPRE *et al.*, 2008). Estas características, influenciam diferentes formas de manifestações clínicas, desde uma ou poucas lesões cutâneas sem alterações funcionais até uma resposta intensa com nítidas alterações da função neural.

O diagnóstico de hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da anamnese e do exame dermatoneurológico. São considerados casos de hanseníase aqueles que apresentam um ou mais dos sinais da doença: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos *M. leprae*, confirmada pelos exames de baciloscopia de esfregaço intradérmico ou biopsia de pele (BRASIL, 2016a).

Porém, esses testes laboratoriais são complementares ao diagnóstico, sendo que o resultado negativo da baciloscopia não descarta o diagnóstico da doença e a biópsia da pele só

revela a doença quando já é identificável por suas características clínicas (JOSHI, 2014). Portanto, não são suficientes em diagnosticar a hanseníase de forma isolada e nem capazes de diagnosticá-la em sua fase subclínica.

O tratamento da hanseníase é realizado por meio da poliquimioterapia (PQT), baseado na classificação operacional da doença. Os classificados como paucibacilares (PB) apresentam até cinco lesões de pele e os classificados como multibacilares (MB) correspondem aos indivíduos que apresentam mais de cinco lesões de pele e/ou baciloscopia positiva (BRASIL, 2016a).

Os casos PB recebem dose supervisionada de rifampicina (dose mensal de 600 mg) e de dapsona (dose mensal de 100 mg), além de dose autoadministrada de dapsona (dose diária de 100 mg). O tratamento é concluído após seis doses supervisionadas em até nove meses. Para os pacientes MB, acrescenta-se a dose supervisionada (dose mensal de 300 mg) e autoadministrada (dose diária de 50 mg) de clofazimina. Neste caso, a duração do tratamento equivale a 12 doses supervisionadas em no máximo 18 meses (BRASIL, 2016a).

Além da classificação operacional para fins terapêuticos, outras classificações utilizadas são de Madri e a de Ridley e Jopling que consideram o tipo de resposta imune do hospedeiro ao bacilo. A classificação de Madri leva em conta o polo imunológico de resposta do hospedeiro, sendo o grupo indeterminado e dimorfo com resposta estável e o grupo tuberculóide e lepromatosa com resposta instável (BRASIL, 1960). Já a classificação de Ridley e Jopling sugere a possibilidade das formas de resposta do hospedeiro caminharem do polo de resistência para o polo de susceptibilidade, dividindo-se então em Tuberculoide-Tuberculoide (TT), Borderline-Tuberculoide (BT), Borderline-Borderline (BB), Borderline-Lepromatosa (BL) e Lepromatosa-Lepromatosa (LL) (RIDLEY; JOPLING, 1966; ARAÚJO, 2003).

A evolução da hanseníase sem tratamento pode possibilitar a ocorrência de incapacidades físicas e deformidades irreversíveis, as quais podem gerar prejuízos psicológicos, sociais e econômicos (BRASIL, 2002). Os profissionais de saúde devem atentar para a avaliação da sensibilidade dos olhos, mãos e pés e realizar o teste da força muscular dos olhos, membros superiores e inferiores, para assim classificar a incapacidade física em uma escala de 0 a 2. O grau 0 corresponde a ausência de comprometimento nas mãos, nos olhos e nos pés devido a hanseníase; o grau 1 caracteriza-se por diminuição da força muscular e/ou diminuição ou perda da sensibilidade dos olhos, das mãos e dos pés; e o grau 2 refere-se às deficiências visíveis nessas áreas (BRASIL, 2016a).

A prevenção e o tratamento dessas incapacidades físicas são realizadas pelas unidades de saúde por meio da educação em saúde, exercícios preventivos e adaptações de instrumentos de trabalho. Os casos que necessitam de técnicas mais complexas devem ser encaminhados para os serviços especializados (BRASIL, 2016a).

As reações hansênicas, episódios imunoinflamatórios que podem ocorrer de forma localizada ou sistêmica, também favorecem a ocorrência de incapacidades físicas e deformidades, se não detectadas e tratadas precocemente. Mas, também, podem ocorrer antes, durante ou depois do tratamento e são mais frequentes nas formas clínicas mais graves (ANDRADE; NERY, 2014).

2.2 Vigilância epidemiológica da hanseníase

No Brasil, a assistência em hanseníase foi realizada por anos em unidades especializadas em um modelo vertical, cujas atividades eram basicamente voltadas para a realização do diagnóstico e tratamento da doença (SAVASSI, 2010). A descentralização das ações de saúde com a implantação da ESF foi fator determinante para a integração das Ações de Controle da Hanseníase (ACH) na Atenção Primária à Saúde (APS), favorecendo o acesso da população à assistência à saúde (GROSSI, 2008a).

A Norma Operacional da Assistência à Saúde (NOAS) do Sistema Único de Saúde (SUS) 01/2001 (BRASIL, 2001) ampliou e regulamentou a autonomia dos municípios para que houvesse o aumento do acesso pela população com equidade a todos os serviços de saúde em todos os níveis de atenção, e na APS, definiu a eliminação da hanseníase como uma das áreas prioritárias de atuação dos serviços de saúde (BRASIL, 2007). Além disso, também garantiu a universalidade e a descentralização da assistência à saúde de algumas ações estratégicas, entre elas, as de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (BRASIL, 2001).

A OMS e o MS ao longo dos anos lançaram planos que estabeleciam metas com o objetivo de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública. Os principais processos identificados na “Estratégia Global da Hanseníase 2016-2020: Acelerando em direção a um mundo livre da hanseníase” incluem diminuir a carga da doença com base na detecção precoce dos casos e tratamento adequado, o reconhecimento da necessidade de desenvolver estratégias e planos de ações específico para cada país, o foco no acesso a serviços de hanseníase de qualidade em conformidade com os princípios de equidade e justiça social,

melhor monitoramento da hanseníase; ações para eliminar a discriminação contra pessoas afetadas pela hanseníase e seus familiares (OMS, 2010).

As diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, no Brasil, aprovada pela portaria 149 (BRASIL, 2016a; BRASIL 2016b) no ano de 2016 reafirmam o papel desejado da APS no controle da doença, com o suporte da atenção secundária e terciária, para reduzir os níveis endêmicos da doença e garantir a qualidade da assistência. As ações de prevenção e controle da doença incluem as atividades de educação em saúde; investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos; tratamento até a cura; prevenção e tratamento de incapacidades; vigilância epidemiológica; e exame de contatos, orientações e aplicação de BCG (BRASIL, 2016a).

A vigilância epidemiológica envolve coleta, processamento, análise e interpretação dos dados referentes aos casos de hanseníase e seus contatos. Tem como objetivo detectar e tratar precocemente os casos novos, para interromper a cadeia de transmissão e prevenir as incapacidades físicas; examinar e orientar contatos de casos novos de hanseníase, com enfoque na detecção em fase inicial da doença e redução das fontes de transmissão; e examinar e orientar os indivíduos que residem em áreas de elevada endemicidade (áreas territoriais de maior risco), com enfoque na detecção precoce e redução das fontes de transmissão (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017).

Deve ser organizada em todos os níveis de complexidade da Rede de Atenção à Saúde, de modo a garantir informações sobre a distribuição, a magnitude e a carga da doença, nas diversas áreas geográficas. A descoberta do caso de hanseníase é feita por meio da investigação epidemiológica que tem como objetivo a descoberta de novos casos e é realizada de modo ativo e passivo. A detecção ativa realiza a investigação epidemiológica de contatos e exame de coletividade, como inquéritos e campanhas e a detecção passiva realiza a demanda espontânea e encaminhamento (BRASIL, 2017; BRASIL, 2016a).

A investigação epidemiológica de contatos tem por finalidade a identificação de casos novos entre contatos domiciliares e sociais, independentemente da classificação operacional do caso. Consiste em anamnese, exame dermatoneurológico de todos os contatos, orientações sobre a doença e vacinação com BCG para os contatos com ausência de sinais e sintomas de hanseníase no momento da avaliação. Sugere-se que todos os contatos sejam avaliados anualmente, durante cinco anos e orientados sobre a possibilidade de aparecimento de sinais e sintomas sugestivos da hanseníase (BRASIL, 2016a).

Considera-se contato domiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase até 5 anos antes do seu diagnóstico. Já o contato social é qualquer

pessoa que conviva ou tenha convivido de forma próxima e prolongada com o caso de hanseníase não tratado, em relações familiares ou não, incluindo vizinhos, colegas de trabalhos e de escola, entre outros – devem ser investigados de acordo com o grau e tipo de convivência (BRASIL, 2016a)

A vacina BCG é indicada para prevenir as formas graves da tuberculose e o esquema de vacinação na rotina corresponde à dose única administrada em crianças até 4 anos, 11 meses e 29 dias (BRASIL, 2014). Embora a vacina BCG tenha sido desenvolvida originalmente contra a tuberculose, seu potencial de proteção também é reconhecido para a hanseníase (RICHARDUS; OSKAM, 2015). Estudos demonstraram variação de proteção da vacina de 20% a 48% para a população em geral e de 80% para indivíduos que tiveram contato com um caso de hanseníase (MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010).

No caso de contato intradomiciliar de paciente com diagnóstico de hanseníase que não apresente sinais e sintomas, o esquema de vacinação é recomendada para aqueles que não apresentam cicatriz da vacina ou apresentam apenas uma. Contatos com menos de um ano de idade já vacinados e doentes em tratamento para tuberculose e/ou já tratados para esta doença não necessitam da vacinação BCG profilática para hanseníase (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2014).

Para os casos novos de hanseníase, tratando-se de uma doença de notificação compulsória, é preenchida a Ficha de Notificação/Investigação da Hanseníase do SINAN e, para o devido acompanhamento e seguimento da evolução clínica dos doentes é realizado, também, o Boletim de Acompanhamento de Hanseníase. Assim, esses instrumentos vão possibilitar o acompanhamento, investigação epidemiológica dos contatos e monitoramento da doença. Além disso, são essenciais para a composição e a atualização dos indicadores epidemiológicos e operacionais, os quais subsidiam as avaliações das intervenções e embasam o planejamento de novas ações (BRASIL, 2017; BRASIL, 2016a).

Estes indicadores, epidemiológicos e operacionais, possibilitam o monitoramento e avaliação da magnitude indicando, respectivamente: o perfil epidemiológico da doença e a qualidade das ações e serviços de saúde. Entre eles, destacam-se a taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes, a taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase na população de zero a 14 anos por 100 mil habitantes e a proporção de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico entre os casos novos detectados e avaliados no ano (BRASIL, 2016a).

A taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes é um indicador de probabilidade da taxa de incidência, pois não reflete a situação real no período de

referência e não permite detectar variações de tendência em um curto espaço de tempo, devido a hanseníase possuir um longo período de incubação e evolução lenta. É utilizada para avaliar a transmissibilidade da doença e medir a força de morbidade, magnitude e tendência da endemia (BRASIL, 2016a).

A taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase na população de zero a 14 anos por 100 mil habitantes é utilizada para medir a transmissão recente da doença (BRASIL, 2016a; WHO, 2015) e sua tendência (BRASIL, 2016a). Em virtude do *M. leprae* possuir um longo período de incubação, a hanseníase é considerada uma doença que atinge predominantemente adultos. Portanto, quando a doença se manifesta em menores de 15 anos de idade indica exposição precoce ao bacilo e presença de fonte de infecção na comunidade (BRASIL, 2010; OMS, 2016).

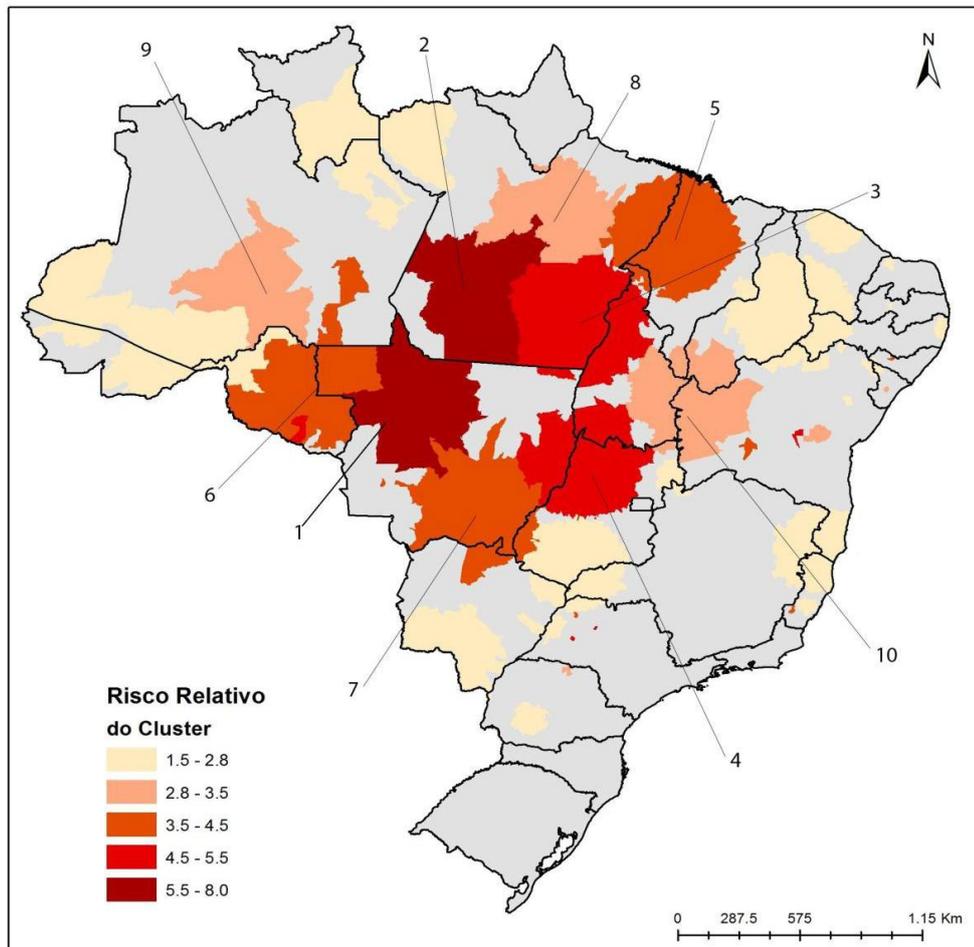
A proporção de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico entre os casos novos detectados e avaliados no ano permite avaliar a efetividade das atividades de detecção precoce e/ou oportuna de casos (BRASIL, 2016a; OMS, 2016), uma vez que as incapacidades físicas ocorrem com o avanço da doença sem tratamento. Portanto, sua presença prediz diagnóstico tardio (OMS, 2016; WHO, 2015) e, indiretamente, o desconhecimento sobre os primeiros sinais e sintomas da hanseníase e dificuldade dos serviços de saúde para diagnosticar e tratar a doença precocemente (WHO, 2015).

Observa-se tendência de declínio gradual da hanseníase no mundo, com redução de 249.007 casos em 2008 para 210.671 em 2017, sendo o Brasil responsável por 12,8% desses casos (WHO, 2018). A doença permanece sendo diagnosticada em todos os estados brasileiros e as diferenças na distribuição ocorrem entre estados, microrregiões e municípios. Tal fato atribui-se principalmente às influências de condições socioeconômicas, culturais e acesso aos serviços de saúde, peculiares a cada localidade (LANA *et al.*, 2009; LANA *et al.*, 2007).

Em Minas Gerais a situação epidemiológica é caracterizada por uma queda acentuada da prevalência, mais abrupta nos primeiros anos após a introdução da poliquimioterapia e na taxa de detecção de casos novos, de forma mais lenta, sendo de 10,30 por 100.000 habitantes em 1986 de 5,23 por 100.000 habitantes em 2017, e com grandes oscilações (MINAS GERAIS, 2013; BRASIL, 2019). Apesar destas reduções, a proporção de casos novos em menores de 15 anos, o percentual de grau 2 de incapacidade física no diagnóstico indicam a ocorrência de diagnóstico tardio e a existência e persistência de fontes de infecção na população geral (MINAS GERAIS, 2013).

A microrregião de Almenara é uma área historicamente endêmica para a hanseníase. No período de 2007 a 2009 um dos *clusters* identificados a partir da análise dos casos notificados no Brasil apresentou um risco relativo de 2,09 (BRASIL, 2010). Novo estudo realizado no período de 2011 a 2013 detectou os 10 *clusters* mais endêmicos, que compreendiam 621 municípios localizados principalmente nos estados de Mato Grosso, Pará, Maranhão, Tocantins, Goiás, Rondônia e Bahia. Outros *clusters* foram identificados com riscos menores e estão localizados em áreas historicamente consideradas endêmicas. Destaca-se que, entre eles, dois englobam municípios de Minas Gerais, nos quais o risco relativo varia de 1,5 a 2,8 (WHO, 2018b) (Figura 1), evidenciando queda do risco relativo.

Figura 1 – Mapa de *clusters* de detecção de casos novos de hanseníase no Brasil 2011-2013



Fonte: WHO, 2018b.

2.3 Características que influenciam o adoecimento por hanseníase

A distribuição da hanseníase tem padrões de transmissão complexo e, além de estarem relacionados ao perfil epidemiológico da região, também estão associados às condições sociais, econômicas, demográficas (MARTINS *et al.*, 2016; OMS, 2010; PESCARINI *et al.*, 2018; WHO, 2012) e imunológicas (NATH; SAINI; VALLURI, 2015). A hanseníase sofre grande influência do contexto social em que a pessoa está inserida, sendo a exposição das pessoas ao adoecimento resultantes de um conjunto de aspectos não apenas individuais, mas também de contextos ou condições coletivas.

As condições socioeconômicas estão relacionadas com a piora da qualidade de vida dos indivíduos e podem acarretar em uma baixa adesão ao tratamento, evoluindo para deformidades ou até incapacidades físicas. Estas características afetam direta ou indiretamente a saúde do indivíduo, diminuem a sua resistência imunológica e contribuem para a ocorrência da doença entre os contatos domiciliares e extradomiciliares.

A baixa escolaridade, frequente entre aqueles com piores condições socioeconômicas (KERR-PONTES *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2016), dificulta o reconhecimento das manifestações clínicas da doença, o acesso ao sistema de saúde e a compreensão das orientações de educação em saúde (GUTHI; AREPALLI; GANAPA, 2016; NARDI *et al.*, 2012), contribuindo para a manutenção da cadeia de transmissão da doença.

As piores condições de moradia e um número maior de moradores por domicílio, também associados às condições de vida menos favoráveis, favorecem a propagação de doenças infecciosas. Para a hanseníase, intensificam a exposição ao bacilo entre os contatos domiciliares de casos da doença, sobretudo aqueles com mais de 5 anos e convívio com o caso de hanseníase sem tratamento (MURTO *et al.*, 2013) e pode contribuir, inclusive, para a reinfecção e a recidiva (FERREIRA *et al.*, 2011). Além disso, a aglomeração de pessoas dificulta as ações de controle da doença, uma vez que a principal via de contágio é o convívio prolongado com pessoas doentes sem tratamento (LANA *et al.*, 2009).

A hanseníase faz parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas (esquistossomose, filariose, geohelmintíases, oncocercose e tracoma), por serem associadas, dentre outros fatores, à pobreza e persistem principalmente em ambientes tropicais (WHO, 2010), que tendem a coexistir em áreas com precárias condições de vida. A melhoria nas condições nas condições de vida, proporcionada pelos programas de transferência de renda, pode ter impactado positivamente na redução da carga das doenças, incluindo a hanseníase (NERY *et al.*, 2014).

2.4 Contribuições dos marcadores sorológicos na vigilância epidemiológica

As diferentes formas de manifestações clínicas também têm sido relacionadas aos padrões imunológicos distintos. Os casos PB apresentam uma resposta imune celular parcialmente eficaz no controle da disseminação da infecção e da proliferação do *M. leprae*. Já os pacientes MB apresentam uma depressão neste tipo de resposta e um predomínio da resposta imune humoral específica que não é efetiva para a eliminação dos bacilos, o que favorece a sua replicação e proliferação no organismo (FOSS, 1997).

Esses pacientes MB apresentam altos títulos de anticorpos específicos contra o PGL-1, antígeno específico do *M. leprae* (CHIN-A-LIEN *et al.*, 1992; SIELING; MODLIN, 1992) que é responsável por desencadear a resposta imune humoral precocemente e por estimular a produção de imunoglobulinas, principalmente da imunoglobulina M (IgM) (CHIN-A-LIEN *et al.*, 1992). Portanto, a resposta imunológica do indivíduo irá influenciar no resultado do teste, já que aquelas que apresentam uma resposta humoral, referentes aos casos MB, serão facilmente identificadas ao contrário daquelas com melhor resposta celular, referentes aos PB. Quando avaliada a especificidade e sensibilidade da reação antígeno-anticorpo em pacientes com hanseníase, o PGL-1 apresentou para os casos MB 98% e 80 a 100%, respectivamente e para os casos PB uma sensibilidade de 15% a 40% (OSKAM; SLIM; BÜHRER- SÉKULA, 2003).

Após a identificação do PGL-1, outros marcadores de infecção foram identificados, com o intuito de aumentar espectro de imunoglobulinas detectáveis. O NDO-HSA, é um antígeno sintético do PGL1 e também desencadeia a produção da IgM (MADEIRA, 2000). O LID-1 é uma proteína de fusão específica do *M. leprae* que tem maior reatividade com a Imunoglobulina G (IgG) (DUTHIE *et al.*, 2011; DUTHIE *et al.*, 2007). Esta proteína de fusão apresentou sensibilidade de 89% e especificidade de 42% para o diagnóstico da hanseníase em uma área hiperendêmica, sendo a sua baixa especificidade relacionada, provavelmente, à presença de um grande número de indivíduos assintomáticos infectados com o *M. leprae* (SOUZA *et al.*, 2014).

Já para o NDO-LID, conjugado do PGL-1 e LID-1, foram observadas reatividade das classes IgM e IgG (CARDOSO *et al.*, 2013; DUTHIE *et al.*, 2014b). O conjugado apresentou uma sensibilidade de 95,7% para os MB e 73,7% para os PB e uma especificidade de 93,3% para ambas classificações (DUTHIE *et al.*, 2014a).

Os testes sorológicos, capazes de detectar tais antígenos considerados marcadores de infecção pelo *M. leprae*, pode se constituir em uma ferramenta complementar para identificar

indivíduos com risco de adoecer, trazendo contribuições positivas nos programas de controle da hanseníase. Entre os casos de hanseníase são usados para facilitar o diagnóstico diferencial; auxiliar a classificação operacional e a definição do tratamento com poliquimioterapia, avaliar a eficácia do tratamento e a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações após poliquimioterapia. Para os contatos de casos de hanseníase e populações de áreas hiperendêmicas, consideradas de risco, estes testes sorológicos têm sido utilizados para avaliar a exposição e identificar indivíduos com maior risco de adoecer ou com infecção subclínica e assintomática (FABRI *et al.*, 2016).

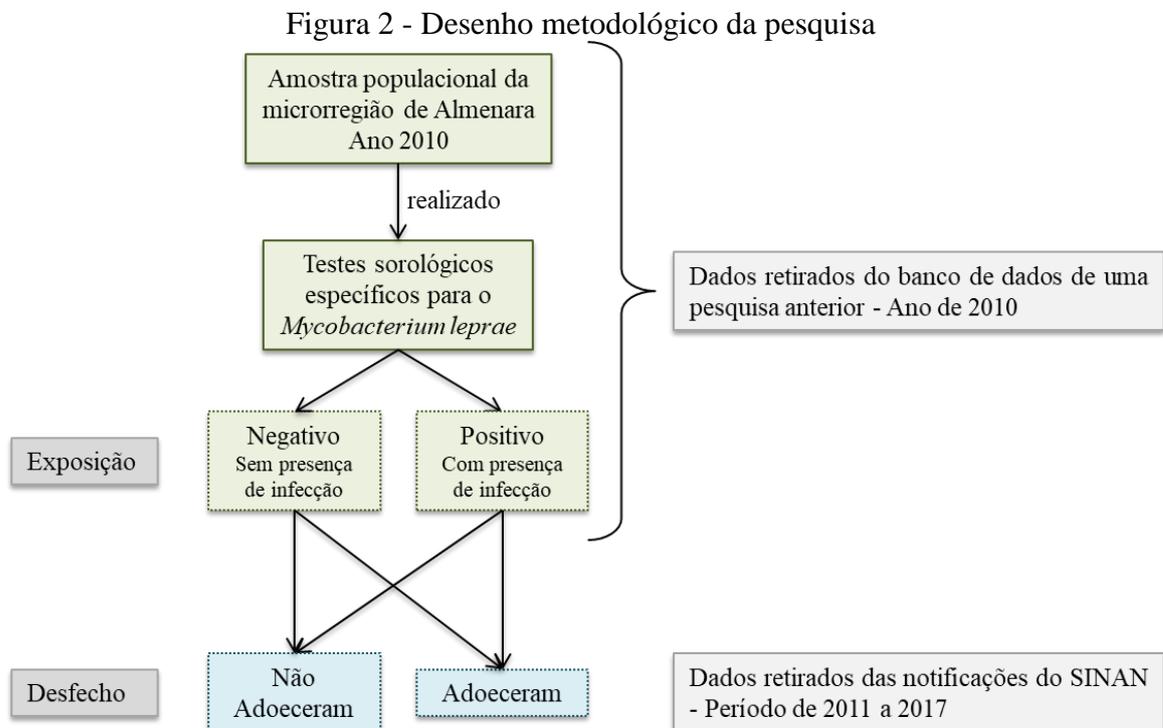
Ao identificar esses indivíduos com maior risco de adoecer ou com infecção subclínica e assintomáticas, novas estratégias de prevenção vêm sendo direcionadas para identificação de medidas profiláticas que sejam efetivas na hanseníase. Assim, destaca-se a avaliação do uso de quimioprofilaxia, que vem se mostrando efetiva na prevenção da hanseníase em áreas endêmicas (ARAÚJO *et al.*, 2012) e, portanto, pode contribuir para a redução de novos casos da doença (DOUGLAS *et al.*, 2004; RICHARDUS; OSKAM, 2015; SMITH ; SMITH, 2000). Tal estratégia está em fase de teste e ainda não foi instituída na rotina dos serviços de saúde do Brasil (BRASIL, 2015).

Dessa forma, desenvolver e aperfeiçoar técnicas diagnósticas que identifiquem indivíduos e comunidades com alto risco para hanseníase e do seu uso com implicações para a saúde pública, trazendo contribuições para os programas e controle da hanseníase são considerados prioridade em pesquisa (OMS, 2016). Ações integradas focadas em áreas endêmicas são necessárias para melhorar a detecção precoce de casos e tratamento imediato com o objetivo de reduzir a carga de doenças na população (ALENCAR *et al.*, 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que detectou os casos novos diagnosticados de hanseníase no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017 de uma amostra populacional da microrregião de Almenara, Minas Gerais, não diagnosticada de hanseníase que se submeteu a testes sorológicos específicos para o *M. leprae* em 2010 (Figura 2).



Fonte: Elaborado para fins deste estudo.

3.2 Cenário do estudo

O estudo foi realizado em sete municípios da microrregião de Almenara, situada no nordeste de Minas Gerais. A microrregião é composta por 16 municípios e apresenta uma população total estimada de 189.212 habitantes (IBGE, 2018).

Trata-se de uma região importante para o problema da hanseníase no estado de Minas Gerais. Em 2017 apresentou uma taxa de detecção de 19,03 casos para cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2019), índice considerado hiperendêmico segundo parâmetros do MS

(BRASIL, 2016a). Além disso, a hanseníase não se distribui de forma homogênea na região, apresentando grandes variações entre os municípios e no mesmo município ao longo dos anos em suas taxas de detecção da hanseníase (AMARAL; LANA, 2008).

Então, para a seleção dos municípios que constituiu o cenário dessa pesquisa foram considerados os seguintes critérios: apresentar altas taxas de detecção de casos novos de hanseníase (Almenara, Felisburgo, Jacinto e Santa Maria do Salto); ou ser município silencioso, sem registro de casos há mais de 10 anos (Monte Formoso); ou ter maior capacidade operacional com menor número de casos (Jequitinhonha e Santo Antônio do Jacinto) (FABRI, 2015).

3.3 População e período do estudo

A população de estudo foi constituída a partir de um estudo prévio intitulado “Análise comparativa da reatividade anti-LID-1, NDO-LID, NDO-HSA e PGL-1 em hanseníase”, por uma amostra populacional dos municípios selecionados da microrregião de Almenara, Minas Gerais no ano de 2010. Composta por indivíduos com mais de 07 anos de idade, residentes nas zonas urbanas e sem o diagnóstico de hanseníase confirmado no banco de dados do SINAN até dezembro de 2010.

Foram considerados os indivíduos com mais de 07 anos de idade devido ao longo período de incubação da doença e pelas dificuldades na coleta de sangue em crianças. Foram selecionados aqueles residentes em zona urbana pela facilidade operacional, devido as zonas rurais terem uma maior extensão geográfica e dificuldade de acesso, e por ter 70% da população concentrada na zona urbana (IBGE, 2007). Foram excluídos os indivíduos que apresentaram histórico de hanseníase anterior ao ano de 2011, confirmado nas notificações do SINAN. Com isso, a amostra final do estudo foi de 2.553 indivíduos.

3.3.1 Amostra populacional

Para o cálculo amostral da população foram levados em consideração: número de casos novos de hanseníase diagnosticados e notificados no período de 1998 a 2006, taxa de detecção de casos novos no período, taxa de detecção esperada para município silencioso no período de 1998 a 2006 (AMARAL; LANA, 2008), população geral e população de crianças/adolescentes de 07 a 17 anos residentes na zona urbana dos sete municípios da microrregião de Almenara no ano 2000 (FABRI *et al.*, 2014).

Considerando que o número de casos novos de hanseníase não se distribui de forma homogênea na região, o cálculo amostral foi dividido em dois grupos, baseados em dados populacionais e número de setores censitários urbanos. Procurou-se assegurar a mesma probabilidade de soropositividade naqueles municípios maiores, quando comparado aos municípios menores.

Assim, para os municípios maiores e com maior número de setores censitários: Almenara, Jequitinhonha e Jacinto, a amostra foi calculada por setores censitários. Para estes, foram considerados dados do estudo de Amaral e Lana (2008) para dividir os setores dessas cidades em quatro estratos de acordo com os quartis da taxa de detecção de hanseníase na população geral por setores censitários no período de 1998 a 2006. Em seguida, foram estimadas as taxas médias de detecção de hanseníase dentro de cada um dos quatro estratos.

Já para os municípios menores e com reduzido número de setores censitários: Santo Antônio do Jacinto, Santa Maria do Salto, Felisburgo e Monte Formoso, manteve-se o cálculo por município e considerou a taxa de detecção da hanseníase na população geral por município no período de 1998 a 2006.

Todos os dados populacionais e dos domicílios do ano 2000 - desagregados por setores censitários - foram retirados das bases de dados do Censo 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2003).

Considerando essas proporções, uma margem de erro de aproximadamente 2%, um nível de significância de 5% (erro tipo I) e poder de 80% (erro tipo II), estimou-se uma amostra de 698 domicílios para a cidade de Almenara, 639 para Jequitinhonha, 320 para Jacinto, 158 para Felisburgo, 50 para Santa Maria do Salto, 138 para Santo Antônio do Jacinto e 92 para Monte Formoso. Portanto, a amostra final de aproximadamente 2.096 domicílios. Em cada domicílio sorteado foram entrevistados um adulto de 18 anos ou mais e uma criança ou adolescente com idade entre 7 e 17 anos. A amostra de adolescentes foi estimada em 532 com base no dado populacional do censo 2000 (IBGE, 2003).

O número de domicílios selecionados em cada setor foi proporcional ao seu tamanho. Dentro de cada setor, para sorteio dos domicílios entrevistados foi utilizada uma amostragem sistemática e, com o intuito de garantir a variabilidade da amostra, dentro de cada domicílio foi utilizada uma tabela com números aleatórios para o sorteio dos participantes (FABRI *et al.*, 2014).

3.4 Coleta de dados

A entrada no cenário para coleta de dados foi realizada pelo projeto já mencionado e ocorreu no ano de 2010. Foi precedida de reuniões com o Secretário Municipal de Saúde, com o profissional da Referência Técnica em Hanseníase de cada município e com os enfermeiros e gerentes das Unidades Básicas de Saúde.

O percurso no setor censitário teve como objetivo a aleatorização dos domicílios. Contaram-se apenas domicílios particulares, excluindo-se aqueles abandonados, em construção ou utilizados para fins estritamente comerciais.

Para a seleção dos participantes, foi feita uma listagem de todos os moradores e identificado aqueles presentes no momento da entrevista. Assim, foi possível a realização do sorteio aleatório dos participantes, divididos em dois grupos: adultos, com 18 anos ou mais, e crianças, com idade entre 7 e 17 anos.

Aqueles indivíduos selecionados foram convidados a participar da pesquisa e orientados quanto aos objetivos, às etapas de coleta de dados e da garantia do anonimato. Foi precedida a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo entrevistado e/ou responsável (ANEXO A).

A coleta de dados nas visitas domiciliares envolveu a aplicação de questionário semiestruturado específico no qual havia questões relativas a informações sociais, econômicas, demográficas e clínicas (ANEXO B).

A coleta de material biológico ocorreu a partir da coleta de três gotas de sangue da polpa digital em cartões 3 x 5cm de papel de filtro Watman número 3. Cada cartão foi identificado com etiqueta contendo numeração única, correspondente ao município e à pessoa participante da pesquisa e seguiram o protocolo utilizado para a coleta de sangue por meio de punção digital descrito no Anexo C.

3.5 Análise laboratorial

A técnica *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) foi realizada em 2011 pelo projeto já mencionado no Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR) da Fundação Oswaldo Cruz em Minas Gerais (FIOCRUZ) com apoio técnico e científico dos pesquisadores da instituição. A análise da reatividade de anticorpo contra os antígenos NDO-HSA, LID-1 e NDO-LID por meio da técnica ELISA foi realizado conforme protocolo de procedimento previamente padronizado no Centro de Referência Nacional de Dermatologia Sanitária e

Hanseníase (CREDESH) da Universidade Federal de Uberlândia (FABRI, 2015), descrito no anexo D.

Todas as amostras e os controles foram testados em duplicatas e a reatividade dos anticorpos foram expressas em índice ELISA (IE). A fórmula utilizada para o cálculo foi $IE = \text{Densidade Ótica (DO) da amostra} / \text{Densidade ótica do cut-off}$. O valor do cut-off foi calculado pela média da DO dos três controles negativos mais três vezes o valor do desvio padrão (CARVALHO *et al.*, 2017; FABRI *et al.*, 2015; LOBATO *et al.*, 2006). Valores de IE superiores a 1,1 foram considerados positivos (CARVALHO *et al.*, 2017; LOBATO *et al.*, 2006).

3.6 Variáveis do estudo

3.6.1 Variável dependente

A variável dependente do estudo foi a ocorrência de casos novos de hanseníase diagnosticados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017 da amostra populacional de 7 municípios da microrregião de Almenara.

3.6.2 Variáveis independentes

a) Variáveis relacionada à identificação da população e à moradia

- Sexo: categórica (feminino e masculino);
- Idade: contínua em anos;
- Escolaridade: categórica (analfabeto, ensino fundamental e ensino médio e superior);
- Estado Civil: categórica (solteiro, casado/união estável e viúvo/divorciado);
- Renda familiar por salário mínimo: categórica (< 01 salário, 01 a 02 salários e > 02 salários);
- Número de moradores por cômodos: contínua

b) Variáveis relacionada ao contato com a hanseníase

- Média da taxa de detecção de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes no período de 2008 a 2017: contínua;

- Média da taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase, na população de zero a 14 anos, por 100 mil habitantes no período de 2008 a 2017: contínua;
 - Média da proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico no período de 2008 a 2017: contínua;
 - Caso de hanseníase na família: categórica (sim ou não);
 - Reside ou residiu com algum caso de hanseníase: categórica (sim ou não);
- c) Variável relacionada à imunoprofilaxia
- Presença de cicatriz de BCG: categórica (sim ou não);
- d) Variável relacionada à soropositividade
- Soropositividade a pelo menos um dos três marcadores sorológicos específicos para o *Mycobacterium leprae*: categórica (sim ou não).
- e) Variável relacionada às características clínicas do caso índice
- Classificação Operacional: categórica (Paucibacilar ou Multibacilar);
 - Presença de incapacidade física no diagnóstico: categórica (Grau 0, Grau 1, Grau 2)

3.7 Fonte de dados

3.7.1 Dados da amostra populacional

As informações referentes às características sociais, econômicas e demográficas da população de estudo foram constituídas a partir de um estudo prévio, do tipo inquérito populacional, intitulado “Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium leprae* na população da microrregião de Almenara – Minas Gerais”, desenvolvida no âmbito do Núcleo de Estudos e Pesquisas e Hanseníase (NEPHANS). Tal estudo planejou e executou a entrada no cenário para coleta de dados em campo, o percurso no setor censitário, a seleção, entrevistas e coleta de sangue dos participantes (FABRI, 2011).

3.7.2 Dados de morbidade

As informações referentes à notificação dos casos novos de hanseníase diagnosticados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017 foram extraídas do SINAN, disponibilizado pela Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária (CEDS) da Secretaria

Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES/MG). Para minimizar as perdas decorrentes do processo migratório, todos os casos de hanseníase no estado de Minas Gerais, no período do seguimento, foram conferidos com o banco de dados da pesquisa, na tentativa de resgatar indivíduos da pesquisa e que vieram a adoecer em outra região.

3.7.3 Dados demográficos

A população geral, necessária para a obtenção dos indicadores epidemiológicos dos municípios, foi retirada da base de dados do IBGE, por meio da página do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) (BRASIL, 2018), proveniente do censo demográfico 2010 e das estimativas populacionais, estratificada por faixa etária do município no período de 2008 a 2017.

Os dados populacionais do ano de 2017 e o desagregado por faixa etária dos anos de 2016 e 2017 não estavam disponibilizados pelo IBGE. Por isso, repetiu-se a estimativa do ano anterior para o cálculo da taxa de detecção de casos novos de hanseníase na população geral e na população de 0 a 14 anos de idade.

3.8 Tratamento dos dados

O Banco de Dados da população foi criado no *software* Epi Info versão 3.5.1 e a digitação realizada por entrada dupla em 2011. Após o lançamento dos dados do questionário e do resultado da análise sorológica anti NDO-HSA, LID-1 e NDO-LID, foi realizada avaliação da consistência das informações e edição do banco para eliminar as falhas de digitação e assegurar a confiabilidade das informações (FABRI, 2015; FABRI, 2011).

Para tratamento dos dados de morbidade extraídos do SINAN foi utilizado o *software* *Microsoft Excel* (versão 2013) para construção das variáveis de estudo. Foram selecionados somente os casos novos no campo “modo de detecção”, notificados em Minas Gerais diagnosticados no período de 2001 a 2017 e excluídos os casos com erro diagnóstico no campo “Tipo de Saída”, totalizando 34.394 casos novos.

Foram calculadas as médias dos indicadores epidemiológicos referentes ao período de 2008 a 2017, a partir dos dados de morbidade extraídos do SINAN e dos dados demográficos obtidos do IBGE, seguindo as recomendações da Diretriz para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (BRASIL, 2016a).

Com os dois bancos tratados, foi realizado o cruzamento por nome e idade atual dos 2.553 indivíduos do banco da amostra população com o nome e idade atual dos 34.394 casos novos diagnosticados e registrados no SINAN no período de 2011 a 2017 para serem classificados em doentes e não doentes. A atualização da idade informada nos dois bancos de dados utilizados para a idade atual foi necessária para comparar as idades reais. Assim, acrescentou-se 7 anos da idade informada pelos participantes da coleta realizada em 2010 e calculado a idade dos casos novos diagnosticados comparado a data atual.

Nos casos de homônimos foi selecionado aquele que a divergência da idade atual não foi muito acentuada e também levou-se em consideração o município de residência no momento do diagnóstico.

3.9 Análise dos dados

Inicialmente foi realizada caracterização da população de estudo com a análise descritiva das variáveis. Com distribuição de frequências absoluta e relativas para variáveis categorizadas e média, desvio-padrão, mediana e valor máximo e mínimo das variáveis contínuas.

A fim de avaliar os fatores que exercem influência sobre o diagnóstico da hanseníase foi realizado inicialmente análise univariada via teste Qui-Quadrado de Pearson para variáveis categóricas independentes com frequência observada maiores que 5 em todas as classes e teste Exato de Fisher para os casos contrários e teste de Mann-Whitney para o caso de variáveis numéricas não paramétricas.

Por meio da análise univariada foram selecionados os potenciais preditores para a variável dependente, sendo considerado um nível de significância igual a 25%. Posteriormente, a partir das variáveis selecionadas na análise univariada, foi ajustado um modelo multivariado de Regressão Logística e neste modelo foi aplicado o método *Backward*. O método *Backward* é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior valor-p, repetindo o procedimento até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método *Backward* foi adotado um nível de 5% de significância.

Com o objetivo de analisar a influência dos marcadores sorológicos, a variável soropositividade foi inserida no modelo final a fim de averiguar se a capacidade preditiva era modificada. Dessa forma, o modelo alternativo 1 foi composto pelas variáveis soropositividade e idade e o modelo alternativo 2 foi formado somente pela soropositividade, para mensurar esta influência.

Para verificar se o modelo ajustado está adequado e se possui boa capacidade preditiva foram calculadas a sensibilidade (SEN), especificidade (ESP), Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN), acurácia, área sob a curva ROC (AUC) e as medidas de qualidade de ajuste: teste de Hosmer-Lemeshow e Pseudo R².

O *software* utilizado nas análises foram o *Data Analysis and Statistical Software* (Stata), versão 12.0 e o R, versão 3.5.1.

3.10 Aspectos éticos e financeiros

Este estudo faz parte da pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG), parecer número ETIC 158/09 (Anexo E) e atende às determinações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

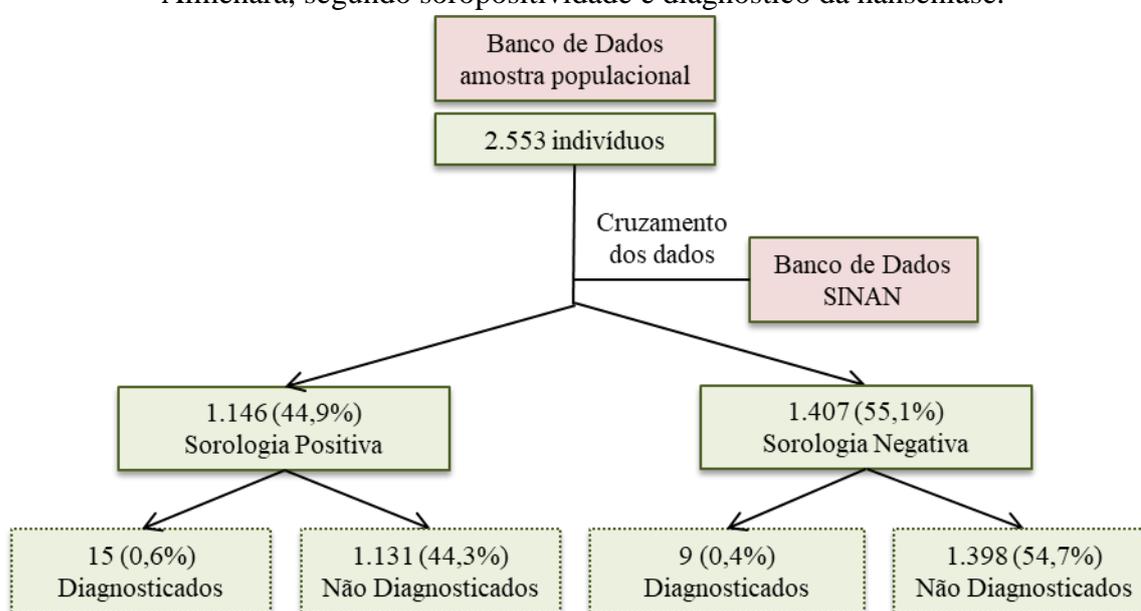
Aqueles que aceitaram participar do estudo assinaram e receberam uma cópia do TCLE, que especifica os objetivos do estudo, esclarecendo como é a participação, quais são os riscos e benefícios relacionados com a pesquisa.

Esse estudo faz parte de projeto amplo intitulado “Transmissão e controle da hanseníase no município de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença” o qual recebeu recursos financeiros Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio do Edital MCT-CNPq / MS-SCTIE-DECIT – N.º 034/2008, Processo N.º 576215/2008-2, aplicado pelo Laboratório de Hanseníase da FIOCRUZ e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) por meio do Edital 01/2009, Processo CDS - APQ-02247-09. O estudo foi desenvolvido no âmbito do Núcleo de Estudos e Pesquisas e Hanseníase (NEPHANS) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais e contou com a parceria do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular (LICM) do Centro de Pesquisas René Rachou - Fundação Oswaldo Cruz (CPqRR-FIOCRUZ).

4 RESULTADOS

A amostra foi composta por 2.553 indivíduos da população residentes em 07 municípios da microrregião de Almenara selecionados para o estudo com idade superior a 07 anos. Desses, todos foram submetidos aos testes sorológicos específicos para a hanseníase e foram identificados 24 casos novos de hanseníase durante o período de 2011 a 2017, totalizando 07 anos de acompanhamento (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma de uma amostra populacional de municípios da microrregião de Almenara, segundo soropositividade e diagnóstico da hanseníase.



A maioria dos participantes residia nos municípios de Jequitinhonha (32,3%), Almenara (31,2%) e Jacinto (15,2). Os municípios de Santa Maria do Salto, Almenara e Felisburgo apresentaram as maiores médias das taxas de detecção média geral e em menores de 15 anos para o período de 2008 e 2017. A média da proporção de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico foi mais elevada nos municípios de Santo Antônio do Jacinto, Santa Maria do Salto e Felisburgo (Tabela 1).

A tabela 1 mostra ainda que dos 24 indivíduos diagnosticados com hanseníase no período de 2011 a 2017, a maioria residia nos municípios de Almenara (41,7%), Jequitinhonha (29,2%) e Jacinto (12,5%). Já os indivíduos soropositivos foram mais presentes nos municípios de Jequitinhonha (40,1%), Almenara (36,4%) e Jacinto (10,8%).

Tabela 1 – Caracterização da população de estudo segundo municípios de residência, indicadores epidemiológicos, soropositividade e diagnóstico de hanseníase

Variáveis	Taxa de detecção geral ²	Taxa de detecção < 15 anos ²	Proporção de casos novos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico ³	Soropositividade ¹		Diagnóstico		TOTAL
				Sim n (%)	Não n (%)	Sim n (%)	Não n (%)	
Municípios								
Almenara	49,01	17,59	9,9	417 (36,4)	380 (27,0)	10 (41,7)	788 (31,2)	797 (31,2)
Felisburgo	36,43	16,07	15,4	55 (4,8)	148 (10,5)	1 (4,2)	201 (7,9)	203 (8,0)
Jacinto	26,62	3,14	12,5	124 (10,8)	264 (18,8)	3 (12,5)	385 (15,2)	388 (15,2)
Jequitinhonha	20,11	0,0	14,9	459 (40,1)	365 (25,9)	7 (29,2)	817 (32,3)	824 (32,3)
Monte Formoso	0,0	0,0	0,0	40 (3,5)	97 (6,9)	1 (4,2)	136 (5,4)	137 (5,4)
Santa Maria do Salto	116,94	41,87	0,0	23 (2,0)	41 (2,9)	0 (0,0)	64 (2,5)	64 (2,5)
Santo Antônio do Jacinto	11,83	0,0	35,7	28 (2,4)	112 (8,0)	2 (8,3)	138 (5,5)	140 (5,5)
TOTAL	37,28 ⁴	11,24 ⁴	12,6 ⁴	1146 (100,0)	1407 (100,0)	24 (100,0)	2529 (100,0)	2553 (100,0)

Nota: ¹Soropositividade a pelo menos um dos 3 antígenos testados

²Média da taxa por 100 mil habitantes no período de 2008 a 2017

³Média da proporção no período de 2008 a 2017

⁴Média dos municípios

O total de casos diagnosticados (n=24) corresponde a 0,9% da amostra populacional do estudo. A positividade a pelo menos um dos antígenos específicos para hanseníase foi de 44,9%, a presença de cicatriz BCG foi de 58,4%. Segundo características sociais, a população foi composta majoritariamente por indivíduos do sexo feminino (70,0%), com idade entre 7 e 100 anos, com média de 40,8 anos (dp±21,3), possuíam baixa escolaridade (73,0%), sendo 21,1% eram analfabetos e 51,9% tinham ensino fundamental, referiram ser casados ou em união estável (48,9%) seguido dos solteiros (34,8%) (Tabela 2).

Além disso, possuíam renda familiar inferior à dois salários mínimos (76,0%), sendo 39,5% com renda menor que um salário mínimo e 36,5% com renda de um a dois salários mínimos e o número de moradores por cômodo variou de 0,1 a 10,0, com média de 0,7 (dp±0,5) (Tabela 2).

Segundo características relacionadas à exposição da hanseníase, nota-se que a população do estudo reside em região que apresentou uma variação da taxa média de detecção geral de 0,0 a 116,9, com média de 32,3 (dp ± 20,0), enquanto em menores de 15 anos a variação foi de 0,0 a 41,9, com média de 8,3 (dp ± 9,7) e a média da proporção de casos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico variou de 0,0 a 35,7, com média de 13,7 (dp ± 6,2). Além disso, 12,7% afirmaram ter casos de hanseníase na família e 93,6% afirmaram não ter residido com algum caso de hanseníase.

Tabela 2 - Caracterização da população de estudo segundo variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município (continua)

Variáveis	Frequência	
	n	%
Diagnóstico de hanseníase no período de 2011 a 2017		
Sim	24	0,9
Não	2.529	99,1
Total	2.553	100,0
Soropositividade a pelo menos um dos 3 antígenos		
Sim	1.407	55,1
Não	1.146	44,9
Total	2.553	100,0
Presença de cicatriz de BCG		
Sim	1.485	58,4
Não	1.058	41,6
Total	2.553	100,0

Tabela 2 - Caracterização da população de estudo segundo variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município
(continua)

Variáveis	Frequência	
	n	%
Sexo		
Feminino	1.788	70,0
Masculino	765	30,0
Total	2.553	100,0
Idade		
Média ± Desvio Padrão	40,8 ± 21,3	
Mediana (mínimo e máximo)	39,0 (7,0-100,0)	
Total	2.553	
Escolaridade		
Analfabeto	538	21,1
Ensino Fundamental	1.326	51,9
Ensino Médio e Superior	689	27,0
Total	2.553	100,0
Estado Civil		
Solteiro	889	34,82
Casado/União estável	1.249	48,92
Viúvo/Divorciado	415	16,26
Total	2.553	100,0
Renda Familiar por salário mínimo		
< 01 salário	990	39,5
01 a 02 salários	915	36,5
> 02 salários	602	24,0
Total	2.507	100,0
Nº de moradores por cômodo		
Média ± Desvio Padrão	0,7 ± 0,5	
Mediana (mínimo e máximo)	0,6 (0,1-10,0)	
Total	2.553	
Média da taxa de detecção geral no período de 2008 a 2017		
Média ± Desvio Padrão	32,3 ± 20,0	
Mediana (mínimo e máximo)	26,6 (0,0-116,9)	
Total	2.553	
Média da taxa de detecção em menores de 15 anos no período de 2008 a 2017		
Média ± Desvio Padrão	8,3 ± 9,7	
Mediana (mínimo e máximo)	3,1 (0,0-41,9)	
Total	2.553	
Média da proporção de casos com GIF 2 no diagnóstico no período de 2008 a 2017		
Média ± Desvio Padrão	13,7 ± 6,2	
Mediana (mínimo e máximo)	12,5 (0,0-35,7)	
Total	2.416	

Tabela 2 - Caracterização da população de estudo segundo variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município (conclusão)

Variáveis	Frequência	
	n	%
Caso de hanseníase na família		
Sim	324	12,7
Não	2.229	87,3
Total	2.553	100,0
Reside ou Residiu com algum caso de hanseníase		
Sim	163	6,4
Não	2.390	93,6
Total	2.553	100,0

Nota: GIF: Grau de Incapacidade Física

Dos 24 casos de hanseníase diagnosticados, o sexo feminino teve maior representatividade (75,0%), a maioria dos casos foi multibacilar (79,2%), e apresentou alguma incapacidade física no momento do diagnóstico (70,8%). Em relação aos casos soropositivos foram observados características semelhantes, que também apresentaram maior proporção do sexo feminino (80,0%), casos multibacilar (80,0%) e apresentou algum grau de incapacidade física no diagnóstico (73,3%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização dos indivíduos diagnosticados com hanseníase no período de 2011 a 2017, segundo soropositividade a marcadores específicos do *Mycobacterium leprae*

Variáveis	Soropositividade ¹		TOTAL
	Sim n (%)	Não n (%)	
Sexo			
Masculino	3 (20,0)	3 (33,3)	6 (25,0)
Feminino	12 (80,0)	6 (66,7)	18 (75,0)
Classificação Operacional			
Paucibacilar	3 (20,0)	2 (22,2)	5 (20,8)
Multibacilar	12 (80,0)	7 (77,8)	19 (79,2)
Incapacidade Física no Diagnóstico			
Grau 0	3 (20,0)	3 (33,3)	6 (25,0)
Grau 1	6 (40,0)	4 (44,5)	10 (41,6)
Grau 2	5 (33,3)	2 (22,2)	7 (29,2)
Missing	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (4,2)
TOTAL	15 (100,0)	9 (100,0)	24 (100,0)

Nota: ¹Soropositividade a pelo menos um dos 3 antígenos testados.

A partir da análise univariada das variáveis independentes com o diagnóstico de hanseníase, apresentada na tabela 4, pode-se destacar que não houve associação significativa ($p=0,099$) entre a soropositividade e o diagnóstico de hanseníase, sendo que 62,5% dos diagnosticados foram soropositivos e 37,5% foram soronegativos. 21,7% dos casos diagnosticados apresentavam pelo menos uma cicatriz, comparado a 78,3% dos casos diagnosticados que não apresentavam nenhuma cicatriz, com associação significativa ($p<0,001$).

A idade também apresentou diferença significativa ($p<0,001$), dessa forma a média entre os indivíduos que foram diagnosticados é superior em relação aos que não foram diagnosticados, assim como o erro padrão. Indivíduos com baixa escolaridade também apresentaram a maioria dos casos diagnosticados (95,9%), sendo 54,2% eram analfabetos e 41,7% tinham ensino fundamental, sendo essa diferença significativa estatisticamente ($p<0,001$). O estado civil e o sexo não apresentaram associação significativa ($p=0,113$), sendo 58,3% referiram ser casados ou em união estável. Por fim, a maioria dos casos diagnosticados (91,6%) possuía renda familiar inferior 2 salários mínimos, sendo 45,8% com renda menor que um salário mínimo e 45,8% com renda de um a dois salários mínimos, porém sem associação significativa ($p=0,191$).

Deste modo, a partir da análise univariada, pode-se concluir que as variáveis selecionadas para o modelo multivariado foram: soropositividade ($p=0,099$), presença de cicatriz BCG ($p<0,001$), idade ($p<0,001$), estado civil ($p=0,113$), escolaridade ($p<0,001$) e renda familiar ($p=0,191$), uma vez que apresentaram um nível de significância inferior a 25%.

Tabela 4 - Análise univariada das variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município

Variáveis	Diagnóstico de hanseníase		<i>p</i> -valor
	Sim n (%)	Não n (%)	
(continua)			
Soropositividade a pelo menos um dos 3 antígenos			
Sim	15 (62,5)	1.131 (44,7)	0,099 ²
Não	9 (37,5)	1.398 (55,3)	
Total	24 (100,0)	2.529 (100,0)	
Presença de cicatriz de BCG			
Sim	5 (21,7)	1.480 (58,7)	<0,001 ¹
Não	18 (78,3)	1.040 (41,3)	
Total	23 (100,0)	2.520 (100,0)	

Nota: ¹Teste Qui-Quadrado, ²Teste Exato de Fisher, ³Teste de Mann-Whitney.

Tabela 4 - Análise univariada das variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município

(continua)

Variáveis	Diagnóstico de hanseníase		<i>p</i> -valor
	Sim n (%)	Não n (%)	
Sexo			
Feminino	18 (75,0)	1.770 (70,0)	0,757 ¹
Masculino	6 (25,0)	759 (30,0)	
Total	24 (100,0)	2.529 (100,0)	
Idade			
Média ± Erro Padrão	61,0 ± 3,24	40,6 ± 0,42	<0,001 ³
Mediana (mínimo e máximo)	63 (35-88)	39 (7-100)	
Escolaridade			
Analfabeto	13 (54,2)	525 (20,8)	<0,001 ¹
Ensino Fundamental	10 (41,7)	1.316 (52,0)	
Ensino Médio e Superior	1 (4,2)	688 (27,2)	
Total	24 (100,0)	2.529 (100,0)	
Estado Civil			
Solteiro	4 (16,7)	885 (35,0)	0,113 ²
Casado/União estável	14 (58,3)	1.235 (48,8)	
Viúvo/Divorciado	6 (25,0)	409 (16,2)	
Total	24 (100,0)	2.529 (100,0)	
Renda Familiar por salário mínimo			
< 01 salário	11 (45,8)	979 (39,4)	0,191 ¹
01 a 02 salários	11 (45,8)	904 (36,4)	
> 02 salários	2 (8,4)	600 (24,2)	
Total	24 (100,0)	2.483 (100,0)	
Nº de moradores por cômodo			
Média ± Erro Padrão	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,362 ³
Mediana (mínimo e máximo)	0,5 (0,1-1,3)	0,6 (0,1-10)	
Média da taxa de detecção geral no período de 2008 a 2017			
Média ± Erro Padrão	32,1 ± 3,25	32,3 ± 0,4	0,762 ³
Mediana (mínimo e máximo)	26,6 (0,0-49,0)	26,62 (0,0-116,9)	
Média da taxa de detecção em menores de 15 anos no período de 2008 a 2017			
Média ± Desvio Padrão	8,4 ± 1,8	8,3 ± 0,2	0,712 ³
Mediana (mínimo e máximo)	3,1 (0,0-17,6)	3,1 (0,0-41,9)	
Média da proporção de casos com GIF 2 no diagnóstico no período de 2008 a 2017			
Média ± Desvio Padrão	14,2 ± 1,5	13,7 ± 0,1	0,638 ³
Mediana (mínimo e máximo)	12,5 (9,9-35,7)	12,5 (0-35,7)	

Nota: ¹Teste Qui-Quadrado, ²Teste Exato de Fisher, ³Teste de Mann-Whitney
GIF: Grau de Incapacidade Física

Tabela 4 - Análise univariada das variáveis sociais, econômicas, demográficas e clínicas do indivíduo e epidemiológicas do município

Variáveis	Diagnóstico de hanseníase		<i>p</i> -valor
	Sim	Não	
	n (%)	n (%)	
(conclusão)			
Caso de hanseníase na família			
Sim	3 (12,5)	321 (12,7)	1,000 ²
Não	21 (87,5)	2.208 (87,3)	
Total	24 (100,0)	2.529 (100,0)	
Reside ou Residiu com algum caso de hanseníase			
Sim	0 (0,0)	163 (6,4)	0,398 ²
Não	24 (100,0)	2.366 (93,6)	
Total	24 (100,0)	2.529 (100,0)	

Nota: ¹Teste Qui-Quadrado, ²Teste Exato de Fisher, ³Teste de Mann-Whitney
GIF: Grau de Incapacidade Física

A partir dessas variáveis selecionadas na análise univariada foi ajustado um modelo multivariado de Regressão Logística. A tabela 5 apresenta os modelos multivariados inicial e final para o diagnóstico de hanseníase no período de 2011 a 2017.

Assim, no modelo inicial, considerando como base a sorologia negativa, sem presença de cicatriz BCG, estado civil casado ou em união estável, ser analfabeto e ter renda familiar menor que 1 salário mínimo, mostrou que caso um indivíduo tenha sorologia positiva, a chance de ser diagnosticado de hanseníase é multiplicada por 1,99 [0,85;4,66], ter presença de cicatriz BCG diminui a chance em 53% [0,18;1,59], ser solteiro ou viúvo/separado/divorciado diminui a chance em 81% [0,22;2,99] e 53% [0,18;1,54], respectivamente, ter ensino fundamental ou ensino médio e superior diminui a chance em 94% [0,35;2,48] e 39% [0,04;3,77], respectivamente, ter de 1 a 2 salários e mais que 2 salários são fatores de proteção e diminui a chance de ser diagnosticado com hanseníase em 90% [0,36; 2,23] e 33% [0,70; 1,70], respectivamente, e por fim, se a idade do indivíduo for acrescida em um ano, a chance do mesmo ser diagnosticado aumenta 5% [1,03;1,07] ($p < 0,001$).

Já no modelo final somente a variável idade foi significativa ($p < 0,001$), assim, a cada aumento de um ano na idade do indivíduo, a chance de ser diagnosticado aumenta 5% [1,03;1,07].

Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores que influenciam o diagnóstico de hanseníase no período de 2011 a 2017

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. (95%)	p-valor	O.R.	I.C. (95%)	p-valor
Soropositividade a pelo menos um dos 3 antígenos						
Não	1,00	-	-	-	-	-
Sim	1,99	[0,85;4,66]	0,112	-	-	-
Presença de cicatriz BCG						
Não	1,00	-	-	-	-	-
Sim	0,53	[0,18;1,59]	0,258	-	-	-
Estado Civil						
Casado/União Estável	1,00	-	-	-	-	-
Solteiro	0,81	[0,22;2,99]	0,754	-	-	-
Viúvo/Separado/Divorciado	0,53	[0,18;1,54]	0,246	-	-	-
Escolaridade						
Analfabeto	1,00	-	-	-	-	-
Ensino Fundamental	0,94	[0,35;2,48]	0,898	-	-	-
Ensino Médio e Superior	0,39	[0,04;3,77]	0,414	-	-	-
Renda Familiar por salário mínimo						
< 1 salário	1,00	-	-	-	-	-
1 a 2 salários	0,90	[0,36;2,23]	0,821	-	-	-
> 2 salários	0,33	[0,07;1,70]	0,187	-	-	-
Idade						
[Contínua]	1,05	[1,02;1,08]	0,001	1,05	[1,03;1,07]	<0,001

Com o objetivo de mensurar a influência da variável soropositividade no diagnóstico de hanseníase no período de 2011 a 2017, ela foi inserida e retirada dos modelos multivariados alternativos 1, 2 e 3 (Tabela 6). O modelo alternativo 1 foi composto pela variável soropositividade e idade, o modelo alternativo 2 foi composto somente pela variável soropositividade e o modelo alternativo 3 foi composto pelas variáveis presença de cicatriz BCG, estado civil, escolaridade, renda familiar e idade.

Deste modo, no modelo alternativo 1, considerando a categoria sorologia negativa como base, caso um indivíduo tenha sorologia positiva, a chance de ser diagnosticado com hanseníase é multiplicada por 2,07 [0,90;4,77] e se a idade do indivíduo for acrescida em um ano, a chance do mesmo ser diagnosticado aumenta 5% [1,03;1,07] ($p < 0,001$).

No modelo alternativo 2, se a categoria referenciada de soropositividade for a negativa, um indivíduo com soropositividade positiva tem a chance de ser diagnosticado multiplicada por 2,06 [0,90;4,72].

Tabela 6 - Análise multivariada dos modelos alternativos que influenciam o diagnóstico da hanseníase no período de 2011 a 2017

Variáveis	Alternativo 1			Alternativo 2			Alternativo 3		
	O.R.	I.C. (95%)	<i>p</i> -valor	O.R.	I.C. (95%)	<i>p</i> -valor	O.R.	I.C. (95%)	<i>p</i> -valor
Soropositividade a pelo menos um dos 3 antígenos									
Não	1,00	-	-	1,00	-	-	-	-	-
Sim	2,07	[0,90;4,77]	0,088	2,06	[0,90;4,72]	0,088	-	-	-
Presença de cicatriz BCG									
Não	-	-	-	-	-	-	1,00	-	-
Sim	-	-	-	-	-	-	0,58	[0,19;1,73]	0,326
Estado Civil									
Casado/União Estável	-	-	-	-	-	-	1,00	-	-
Solteiro	-	-	-	-	-	-	0,84	[0,23;3,13]	0,796
Viúvo/Separado/Divorciado	-	-	-	-	-	-	0,53	[0,19;1,54]	0,247
Escolaridade									
Analfabeto	-	-	-	-	-	-	1,00	-	-
Ensino Fundamental	-	-	-	-	-	-	0,92	[0,35;2,42]	0,863
Ensino Médio e Superior	-	-	-	-	-	-	0,38	[0,04;3,70]	0,404
Renda Familiar por salário mínimo									
< 1 salário	-	-	-	-	-	-	1,00	-	-
1 a 2 salários	-	-	-	-	-	-	0,90	[0,36;2,22]	0,812
> 2 salários	-	-	-	-	-	-	0,35	[0,07;1,78]	0,207
Idade									
[Contínua]	1,05	[1,03;1,07]	<0,001	-	-	-	1,04	[1,01;1,08]	<0,001

Nota: O.R.: *Odds Ratio*

I.C.: Intervalo de Confiança

Já para o modelo alternativo 3, considerando como base não apresentar cicatriz BCG, estado civil casado ou em união estável, ser analfabeto e ter renda familiar menor que 1 salário mínimo, mostrou que caso um indivíduo apresente cicatriz de BCG diminui a chance em 58% [0,19;1,73], ser solteiro ou viúvo/separado/divorciado diminui a chance em 84% [0,23;3,13] e 53% [0,19;1,54], respectivamente, ter ensino fundamental ou ensino médio e superior diminui a chance em 92% [0,35;2,42] e 38% [0,04;3,70], respectivamente, ter de 1 a 2 salários e mais que 2 salários são fatores de proteção e diminui a chance de ser diagnosticado com hanseníase em 90% [0,36; 2,22] e 35% [0,70; 1,78], respectivamente, e por fim, se a idade do indivíduo for acrescida em um ano, a chance do mesmo ser diagnosticado aumenta 4% [1,01;1,08] ($p < 0,001$).

Na Tabela 7 são apresentadas as sensibilidades (SEN), especificidades (ESP), valores preditivos positivos (VPP), valores preditivos negativos (VPN), área sob a curva ROC (AUC), teste de Hosmer-Lemeshow e Pseudo-R² no potencial de predição do adoecimento em hanseníase no período do estudo para os modelos inicial, final, alternativos 1, 2 e 3.

Tabela 7 - Análise da capacidade preditiva do adoecimento em hanseníase

Modelo	SEN	ESP	VPP	VPN	Acurácia	AUC	Hosmer-Lemeshow	Pseudo-R ²
Inicial	0,913	0,599	0,021	0,999	0,602	0,810	0,716	12,40%
Final	1,000	0,440	0,017	1,000	0,445	0,770	0,392	8,40%
Alternativo 1	0,833	0,627	0,021	0,998	0,629	0,778	0,906	9,56%
Alternativo 2	0,625	0,553	0,013	0,994	0,554	0,589	1,000	1,17%
Alternativo 3	0,870	0,601	0,020	0,998	0,604	0,802	0,434	11,37%

Nota: SEN – Sensibilidade; ESP – Especificidade; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo; AUC – Área sob curva ROC.

Pode-se destacar que o modelo inicial apresentou boa homogeneidade da sensibilidade e especificidade, alto VPP, VPN, acurácia e AUC. Além disso, indicou por meio do teste de Hosmer-Lemeshow que o ajuste do modelo estava adequado ($p=0,392$) e por meio do Pseudo-R² que a qualidade do modelo foi a melhor comparado aos outros modelos testados.

O modelo final foi capaz de prever corretamente 100% dos casos diagnosticados com hanseníase no período de 2011 a 2017 e capaz de prever corretamente 44% dos casos não diagnosticados com hanseníase no período de estudo. A área sob a curva ROC (AUC) e o teste de Hosmer-Lemeshow foram os menores, quando comparado com os outros modelos testados e a qualidade do modelo foi de 8,40%.

O modelo alternativo 1, apresentou melhor homogeneidade na sensibilidade e especificidade, sendo de 83% e 63%, respectivamente, além de apresentar maior acurácia e

altos valores de AUC, teste Hosmer-Lemeshow e Pseudo-R2. O modelo alternativo 2 apresentou os valores mais baixos comparado aos outros modelos. A qualidade do ajuste foi muito boa, mas qualidade do modelo foi muito baixa.

Já o modelo alternativo 3, também apresentou boa homogeneidade da sensibilidade e especificidade, sendo de 87% e 60%, respectivamente, além de apresentar altos valores de VPP, VPN, acurácia e AUC. O teste de Hosmer-Lemeshow indicou um pior ajuste do modelo ($p=0,434$) quando comparado aos demais modelos e o Pseudo-R2 indicou uma boa qualidade do modelo, porém, ainda abaixo do modelo inicial.

5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de casos novos de hanseníase teve maior ocorrência entre o grupo dos soropositivos (62,5%), assim como apresentado em outros estudos realizados em contatos de casos de hanseníase em regiões endêmicas, como na Venezuela (ULRICH *et al.*, 1991), Polinésia Francesa (CHANTEAU *et al.*, 1987), Indonésia (BAKKER *et al.*, 2006), no Rio de Janeiro (SAAD *et al.*, 1990) e em São Paulo (BRASIL *et al.*, 2003). Este resultado era esperado, levando-se em consideração que esses testes sorológicos são marcadores de infecção específicos da doença e, portanto, identificam indivíduos com maior risco de adoecer e com infecção subclínica (ARAÚJO *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2014; LOBATO *et al.*, 2011), corroborando na evidência de que trata-se de uma estratégia de monitoramento útil, não só para contatos domiciliares e escolares, mas também para indivíduos de áreas endêmicas.

Os casos diagnosticados (37,5%) que apresentaram sorologia negativa podem estar incluídos aqueles que vieram a se infectar após 2011, período da coleta de dados do estudo, ou incluir aqueles da forma PB, já que esses pacientes têm predomínio da resposta imune celular, que não são detectados nos testes utilizados em detrimento da resposta humoral predominantemente nos casos MB e facilmente identificada nestes testes. Assim, o número de pacientes soropositivos não indica a verdadeira prevalência de indivíduos infectados (CHIN-A-LIEN *et al.*, 1992; FOSS, 1997), o que sugere que o número de indivíduos infectados pode estar subestimado e tais testes sorológicos podem ser úteis para a previsão da hanseníase MB (CHANTEAU *et al.*, 1987; DOUGLAS *et al.*, 2004).

A maior proporção de casos MB diagnosticados com sorologia positiva observada nesse estudo (80%), também foi relatada em outros estudos, em menor ou maior proporção, tanto no grupo dos casos de hanseníase como no grupo de contatos desses casos MB e utilizando os diferentes marcadores sorológicos, sendo que nenhum estudo revelou maior proporção da soropositividade em casos PB (ARAÚJO *et al.*, 2012; CARVALHO *et al.*, 2017; DUTHIE *et al.*, 2014b; HUNGRIA *et al.*, 2012; RADA *et al.*, 2012; WEN *et al.*, 2014).

Vale ressaltar que os indivíduos soropositivos, que não foram diagnosticados após o período de acompanhamento (44,7%), ainda podem estar envolvidos na disseminação do bacilo e na manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase (ARAÚJO *et al.*, 2012). Isso pode ocorrer devido às relações complexas que existem entre a conversão de infecção para doença e, assim, mesmo o indivíduo não desenvolvendo a hanseníase, podem transmitir o bacilo a outros indivíduos susceptíveis.

Além disso, estudo realizado em contatos de casos de hanseníase MB de uma região endêmica concluiu que os casos MB são infecciosos muito antes do seu diagnóstico clínico, uma vez que a maioria dos novos casos são diagnosticados apenas anos após o início da doença e apresentam Índice Bacilar (IB) elevados no momento do diagnóstico, destacando que a probabilidade do grupo de pacientes MB representar uma séria ameaça ao controle da transmissão da hanseníase, que se baseia principalmente na descoberta de casos e ignora o longo período de incubação (DOUGLAS *et al.*, 2004).

A maior proporção de casos diagnosticados com incapacidades física (70,8) indica diagnóstico tardio e sugere que os serviços de saúde não estão sendo capazes de detectar todos os doentes e que tais casos tiveram um período de transmissão mais prolongado, favorecendo a manutenção da transmissibilidade da doença na população (BAKKER *et al.*, 2006). Estes resultados contribuem para uma prevalência oculta e para o surgimento de novos casos (FERREIRA, 2014; RIBEIRO *et al.*, 2014). A soropositividade também foi maior nesse grupo (73,3%), resultado também encontrado em outros estudos (GROSSI *et al.*, 2008b; SCHURING *et al.*, 2006), o que era esperado, já que a soropositividade está relacionada à carga bacilar, que é mais elevada naqueles casos MB e naqueles casos com maior risco de desenvolver algum grau de incapacidade física (LOBATO *et al.*, 2011; MOURA *et al.*, 2008; OSKAM; SLIM; BUHRER-SÉKULA, 2003; SCHURING *et al.*, 2006;).

A vacinação com BCG mostrou um efeito protetor, a maior proporção dos casos diagnosticados (78,3%) não apresentava nenhuma cicatriz de BCG. A eficácia protetora da vacina BCG contra o *M. leprae* é bem reconhecida e relatada em outros estudos, podendo variar conforme a metodologia e população estudada, sendo que nenhum dos estudos revelou um efeito protetor negativo (DUPPRE *et al.*, 2008; MERLE; CUNHA; RODRIGUES, 2010; RICHARDUS *et al.*, 2018; SETIA *et al.*, 2006; WHO, 2017b). A porcentagem encontrada no estudo foi maior quando comparada com outros estudos observacionais (61%) realizados em contatos domiciliares, que relatavam proteção mais eficaz no grupo de contatos quando comparado a uma população geral (SETIA *et al.*, 2006; ZODPEY, 2007).

Essa variação encontrada do efeito protetor da BCG pode estar atribuída às diferentes cepas de BCG usadas na vacinação (BEHR, SMALL, 1999), às diferenças genéticas das populações, o que pode influenciar a susceptibilidade do indivíduo para a infecção (SHIELDS, RUSSEL, PERICAK-VANCE, 1987), ao estado nutricional (FOSTER *et al.*, 1988) e até existir viés do observador na leitura da cicatriz BCG (SETIA *et al.*, 2006).

A importância da vacinação com BCG está relacionada ao aumento da resposta imune em contatos de casos de hanseníase, sendo responsáveis por uma melhor proteção diferencial

entre os casos MB e PB, sendo melhores na forma MB do que nos PB (MULYIL, NELSON, DIAMOND, 1991; RICHARDUS *et al.*, 2018; SETIA *et al.*, 2006), o que pode levar a um aumento na ocorrência das formas PB, devido à melhora da imunidade do hospedeiro (RICHARDUS *et al.*, 2018; RICHARDUS *et al.*, 2015; SALES *et al.*, 2011; SETIA *et al.*, 2006).

As condições socioeconômicas e demográficas desfavoráveis, tais como maior desigualdade social, instabilidade financeira, menor nível de escolaridade, más condições de moradia (KERR-PONTES *et al.*, 2004; PESCARINI *et al.*, 2018), escassez de alimentos e desnutrição (FEENSTRA *et al.*, 2011; OKTARIA *et al.*, 2018), são importantes fatores de risco associados à hanseníase e podem aumentar o risco de transmissão do *M. leprae* e / ou facilitar o progresso da infecção para a doença.

Demais estudos mostram que o declínio ou até erradicação da hanseníase, em países como Espanha (ALFONSO *et al.*, 2005) Japão (ITO, 1981), Noruega (MEIMA *et al.*, 2002) e Haváí (WORTH, 1963; WORTH, 1966) estão associadas à melhoria das condições de vida da população. No Brasil, as mudanças econômicas, políticas, demográficas e sociais impactaram nas condições sociais da saúde dos brasileiros, o que pode ter contribuído para a redução de doenças infecciosas, entre elas a hanseníase (NERY *et al.*, 2014; PAIM *et al.*, 2011).

O maior percentual da doença foi encontrado em indivíduos do sexo feminino (75%), porém sem associação estatística. Outros estudos também demonstram esse predomínio da detecção no sexo feminino (MARTINS *et al.*, 2016; MELÃO *et al.*, 2011), mas outros achados mostram maior detecção no sexo masculino (BRITO *et al.*, 2014; MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010; MOET *et al.*, 2004; PESCARINI *et al.*, 2018; SALES *et al.*, 2011). Não há consenso na literatura na diferença na distribuição da detecção da hanseníase entre o sexo, o que pode ser reflexo da influência de fatores socioculturais, econômicos e operacionais dos diferentes contextos (MOET *et al.*, 2004; OMS, 2010; VARKEVISSER *et al.*, 2009).

Em relação à soropositividade aos marcadores específicos da hanseníase, também foi mais presente na população do sexo feminino (80%), o que pode ser justificado pela maior proporção de mulheres diagnosticadas (75%) e da amostra (70%) decorrente da própria metodologia survey empregada no estudo, com visitas domiciliares realizadas no período diurno sendo que a maior parte das mulheres da região são donas de casa, ficando assim maior parte do tempo em casa, ao contrário dos homens que exercem suas atividades fora do ambiente domiciliar (CARDOSO, 2011; ALVES, 2008).

Outros estudos também apresentaram maior soropositividade no sexo feminino, tanto em casos diagnosticados (BAKKER *et al.*, 2004; BARRETO *et al.*, 2011; SINHA *et al.*, 2004), como em contatos domiciliares (CARVALHO, 2017; BARRETO *et al.*, 2011; BAZAN-FURINI *et al.*, 2011; ANDRADE *et al.*, 2008; CALADO *et al.*, 2005). Tal diferença da soropositividade no sexo feminino pode estar relacionada com os níveis mais elevados de IgM na população feminina comparado à masculina (MADDISON *et al.*, 1975; OSKAM.; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003). Porém, não há consenso sobre a diferença da soropositividade a marcadores específicos da hanseníase no sexo. Outros estudos também já relataram maior prevalência no sexo masculino (BAZAN-FURINI *et al.*, 2011; FROTA *et al.*, 2010).

Em relação à idade, o maior percentual de casos novos ocorreu em pessoas maiores de 15 anos de idade, com média de 61 anos de idade (EP \pm 3,24), resultado condizente com outros estudos (MARTINS *et al.*, 2016; MOREIRA; WALDMAN; MARTINS, 2008; SHEN *et al.*, 2010). Este resultado pode ser justificado pelo fato da doença ser mais prevalente em adultos devido ao longo período de incubação do bacilo. Assim, afeta principalmente os indivíduos durante a fase economicamente produtiva da vida, tendo importância social e econômica, pois a hanseníase possui alto potencial incapacitante, o que interfere no trabalho e na vida social do paciente, acarretando perdas econômicas e traumas psicológicos (AQUINO *et al.*, 2003; ASSIS *et al.*, 2018).

O analfabetismo e poucos anos de estudo foram associados com o maior número de casos de hanseníase, assim como em outros estudos (BRITO *et al.*, 2014; IMBIRIBA *et al.*, 2009; KERR-PONTES *et al.*, 2004; PACHECO, AIRES, SEXIAS, 2014; SANTOS *et al.*, 2013). É comum que a baixa escolaridade ocorra mais frequentemente entre aqueles com baixas condições socioeconômicas (CHAPTINI, MARSHMAN, 2015; KERR-PONTES *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2016; PESCARINI *et al.*, 2018; SALES *et al.*, 2011), e, portanto, compartilham muitos outros riscos, incluindo menor conhecimento sobre a saúde e dos comportamentos saudáveis e dificuldade no acesso às melhores condições de vida e aos serviços de saúde, aumentando o risco de infecção e transmissão da hanseníase.

Além disso, a renda familiar inferior a dois salários mínimos (91,6%) também apresentou relação com o adoecimento, o que também foi observado em outros estudos (BARBOSA; ALMEIDA; SANTOS, 2014; MURTO *et al.*, 2013; PARRA, 1996). Junto a isso, essas famílias podem ter menos recursos para a obtenção de alimentos de adequado valor nutricional, resultando na escassez de alimentos e até desnutrição (FEENSTRA *et al.*, 2011; PESCARINI *et al.*, 2018). Consequentemente, essas deficiências nutricionais aumentam a

suscetibilidade às doenças infecciosas devido à fragilidade imunológica, entre elas, a hanseníase (KERR-PONTES *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2016; VAN BEERS; WIT; KLATSER, 1996).

A melhoria nas condições de vida e redução da pobreza, proporcionada pelos programas de transferência de renda, contribuem para o aumento da renda, melhoria do consumo das famílias, reduzindo a escassez de alimentos, melhoria da escolaridade e melhoria das condições de saúde (NERI, CAMPELLO, 2013). Assim, tem impactado positivamente na redução da incidência da hanseníase (NERY *et al.*, 2014).

Em relação ao número de moradores por cômodo, esperava encontrar uma maior média no grupo dos casos diagnosticados. Porém, essa média foi muito semelhante em ambos os grupos e a associação foi negativa. Essa semelhança pode ser devido a uma limitação do estudo, que não continha uma variável de número de dormitórios, já que o fato de apresentar uma aglomeração de pessoas no domicílio pode facilitar o processo de transmissão da doença e ser apontado como fator de risco.

Outros estudos mostraram associação entre casos novos de hanseníase tanto quando analisado o número de moradores e cômodos no domicílio (FREITAS *et al.*, 2014; PESCARINI *et al.*, 2018; NERY *et al.*, 2014), como quando analisado o tipo de casa e o tamanho da residência (ANDRADE *et al.*, 1994; ORTIZ *et al.*, 2004).

Quanto ao estado civil, houve predomínio de pessoas casadas ou com união estável (58,3%). O mesmo ocorreu em outros estudos (AQUINO *et al.*, 2003; ARAÚJO *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2013).

Foram utilizadas as médias no período de 2008 a 2017 dos indicadores epidemiológicos: taxa de detecção de casos novos, taxa de detecção em menores de 15 anos e proporção de casos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico, com o objetivo de reduzir possíveis variações das taxas e possibilitar uma melhor aproximação da realidade (OMS, 2010), no entanto, não foi possível estabelecer associação entre o diagnóstico de hanseníase e esses indicadores. Esperava-se encontrar diferença significativa pois o cenário contempla municípios de baixa, média e hiperendemicidade e apresentou alta infectividade do *Mycobacterium leprae*, reforçando a ideia de que existe circulação do bacilo na região, ou seja, existem pessoas infectadas e assintomáticas ou pessoas doentes que não estão sendo tratadas, contribuindo para a manutenção da cadeia de transmissão da doença (FABRI, 2011).

Este resultado levanta questionamentos relacionados a esses indicadores, que podem não refletir a real situação epidemiológica da hanseníase e sugere prevalência oculta da doença e dificuldade operacional dos serviços de saúde no controle da doença, já relatados em

estudos anteriores na região (LANA *et al.*, 2008; LANZA; LANA, 2011). Destaca-se a importância de se intensificar as ações do programa de controle, independente da classificação da endemia. As áreas de baixa detecção precisam ser investigadas com a mesma preocupação das áreas hiperendêmicas, pois podem se tornar espaços negligenciados que contribuem para a manutenção da cadeia de transmissão, principalmente se forem de alta vulnerabilidade socioeconômica (RAMOS *et al.*, 2017).

Também era esperado maior proporção do diagnóstico no grupo que tivesse alguma relação de contato com o caso de hanseníase, uma vez que uma das fontes mais prováveis de transmissão da hanseníase (BRATSCHI *et al.*, 2015; JOB *et al.*, 2008) e, conseqüentemente, apresentam maior risco de adoecer (BRASIL *et al.*, 2003; VAN BEERS; WIT; KLATSER, 1996). No entanto, o tipo de contato com o caso, ter algum caso na família e residir ou ter residido com algum caso, não tiveram associação com a incidência da hanseníase na população. Este resultado pode ser atribuído a área endêmica, com prevalência oculta da doença na região (LANA *et al.*, 2008) e no estado (PEREIRA, 2016) e municípios com altas taxas de soroprevalência (FABRI, 2011).

A diferença de associação entre a relação de contato com o caso de hanseníase é observada em outros estudos (PESCARINI *et al.*, 2018), realizados em regiões de baixa endemicidade, que apresentaram um maior risco (ULRICH *et al.*, 1991), quando comparado aos estudos em regiões de alta endemicidade (BRASIL *et al.*, 2003; FINE *et al.*, 1988; KRISHNAMURTHY *et al.*, 1991; SANTOS *et al.*, 2013). Isso reforça o menor impacto das características de exposição intradomiciliar, sugerindo que em regiões endêmicas a exposição a outros casos fora do domicílio tenha maior impacto no desenvolvimento da doença (BAKKER *et al.*, 2006; BAKKER *et al.*, 2004; DOUGLAS *et al.*, 2004).

Na análise multivariada somente a variável idade foi significativa e permaneceu no modelo final para explicar o adoecimento em uma população de uma região endêmica, o que pode ser justificado pelo fato da doença ser mais prevalente em adultos devido ao longo período de incubação do bacilo (BRASIL, 2017). Mas, também, pode estar relacionada às falhas operacionais dos serviços de saúde, que contribui para o diagnóstico tardio e, assim, leva à detecção de casos com idade mais avançada.

O modelo inicial demonstrou relação de outras variáveis além da idade que, mesmo não sendo significativas na análise multivariada, apresentam maior chance de adoecer. Isto é, indivíduos soropositivos, sem presença de cicatriz de BCG, com renda familiar inferior a 1 salário, analfabetos e casadas ou em união estável. Estes resultados reafirmam a influência destas características, da soropositividade identificar indivíduos com maior risco de

desenvolver a doença (ARAÚJO *et al.*, 2012; BARRETO *et al.*, 2014), da vacina BCG desempenhar um efeito protetor na população (RICHARDUS *et al.*, 2018) e a melhoria das condições socioeconômicas da população ter impacto positivo na redução da incidência da doença (NERY *et al.*, 2014; PESCARINI *et al.*, 2018). A análise multivariada de regressão logística demonstrou ainda a menor chance do adoecimento em indivíduos solteiros e viúvos ou separados ou divorciado. Tal fato pode ser atribuído à situação de convivência que esses indivíduos têm com os casos de hanseníase, comparado aos casados ou em união estável.

Com as análises de qualidade dos modelos multivariados criados, observa-se uma melhor qualidade do modelo inicial, quando comparado aos demais modelos testados. Esse modelo inicial integra as variáveis sorologia, BCG, estado civil, escolaridade, renda familiar e idade, o que reforça a importância da utilização dos testes marcadores de infecção, da cobertura vacinal da BCG já indicada na rotina do serviço de saúde e do fortalecimento de políticas sociais que melhorem as condições socioeconômicas e reduzam as iniquidades da população, que são relevantes no controle da doença.

A melhora da qualidade do modelo alternativo 1, composto pelas variáveis soropositividade e idade, comparado ao modelo final, composto somente pela idade e do modelo alternativo 3, composto pelas variáveis presença de cicatriz BCG, estado civil, escolaridade, renda familiar e idade, comparado ao modelo inicial, composto pelas variáveis soropositividade, presença de cicatriz BCG, estado civil, escolaridade, renda familiar e idade, demonstram que o uso de marcadores sorológicos específico da hanseníase melhora o potencial de predição do adoecimento em uma população de uma região endêmica, respondendo à pergunta de pesquisa. Porém, são necessários mais estudos do seu uso como potencial preditor do adoecimento como ferramenta para a vigilância epidemiológica em amostras populacionais e em contatos domiciliares em período mais longos e de diferentes metodologias de acompanhamento, junto aos demais fatores de risco já conhecidos.

Além disso, a piora da qualidade de predição demonstrada pelo modelo alternativo 2, o qual utiliza somente a variável sorologia, evidencia que não basta somente o uso de novas tecnologias para a efetividade nas ações de controle da doença. Assim, faz-se necessário o uso concomitante das demais estratégias de controle da doença, como a vacinação da BCG e melhora das condições socioeconômicas, já apontadas nesse estudo, para obter sucesso no programa de eliminação da doença.

Vale salientar a possibilidade de subnotificação dos casos de hanseníase demonstrados pelos indicadores epidemiológicos da região que podem não refletir uma real situação epidemiológica da doença e sugerir uma prevalência oculta devido às dificuldades

operacionais dos serviços de saúde. Este cenário levanta a necessidade de intensificar ações de controle da hanseníase com ações de vigilância epidemiológica, independente da classificação da endemia no município, por se tratar de uma região historicamente endêmica, reiterando o importante papel da saúde coletiva para o controle da endemia. Resultado também observado no estudo pela não associação das características de exposição intradomiciliar, que são características de uma região de alta endemicidade.

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo contém limitações relacionadas ao uso dos dados secundários obtidos no SINAN, o qual podem apresentar instabilidade e incompletude, devido a falhas no preenchimento dos dados no formulário de notificação. É importante registrar também a possibilidade de subnotificação dos casos de hanseníase pela rede assistencial, mesmo sendo uma doença de notificação compulsória. Além disso, a utilização do banco de dados disponibilizado pela CEDS da Secretaria Estadual de Saúde Minas Gerais, o qual contém informações referentes aos casos notificados no estado, é uma limitação para identificar casos que residiam em outros estados no momento do diagnóstico.

A subnotificação de casos de hanseníase reflete diretamente nos indicadores epidemiológicos e pode mascarar a possível associação desses indicadores e a predição do adoecimento por hanseníase. Além disso, o baixo número amostral também pode ter contribuído para a ausência de significância estatística das variáveis relacionadas na predição adoecimento por hanseníase.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo permitem sugerir que o uso de marcadores sorológicos específicos da hanseníase melhora o potencial de predição do adoecimento em uma população de uma região endêmica. Estes marcadores se mostraram úteis como estratégia de monitoramento para uma amostra populacional de uma região endêmica e, ainda, podem estar envolvidos na disseminação do bacilo e na manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase.

A ausência da associação entre indicadores epidemiológicos da doença e das diferentes relações de contato com um caso e o adoecimento sugerem uma subnotificação dos casos de hanseníase e a existência de uma prevalência oculta da doença e dificuldade operacional dos serviços de saúde em seu controle. Estes resultados reforçam a necessidade de maior investigação epidemiológica em áreas também consideradas silenciosas e de baixa detecção, pois podem se tornar espaços negligenciados que contribuem para a manutenção da cadeia de transmissão.

Ressalta-se a importância do uso de marcadores sorológicos específicos da hanseníase concomitante às ações de vigilância epidemiológica, melhora das condições socioeconômicas da população e cobertura vacinal da BCG já indicada na rotina do serviço para alcançar a meta de eliminação da hanseníase.

Os programas de controle da hanseníase podem se beneficiar da utilização do teste sorológico na identificação de indivíduos infectados que necessitam de maior acompanhamento e monitoramento, contribuindo para a melhora da vigilância e efetividade dos serviços de saúde.

Além disso, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos em períodos mais longos e de diferentes metodologias de acompanhamento, com o objetivo de minimizar as limitações decorrentes da falha de notificação e período de incubação do bacilo. Faz-se necessário também o desenvolvimento de estudos em amostras populacionais de diferentes características epidemiológicas e em contatos de casos novos de hanseníase para ampliar a compreensão da influência destes fatores como preditores do adoecimento em hanseníase

Deve-se notar que outros fatores não considerados neste estudo também podem contribuir na melhora da predição do adoecimento. Entre eles, o uso de outras tecnologias como ferramenta para a vigilância epidemiológica.

A identificação dos indivíduos mais suscetíveis entre a população de uma região endêmica por meio da análise dos fatores que levam à doença é de extrema importância para o

controle da hanseníase e pode servir de base para medidas preventivas mais efetivas contra a doença.

REFERÊNCIAS

- ALFONSO, J. L.; VICH, F. A.; VILATA, J. J.; DE LAS AGUAS, J. T. Factors contributing to the decline of leprosy in Spain in the second half of the twentieth century. **International Journal of leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 73, n. 4, p. 258–268, dec. 2005.
- ALENCAR, C. H.; RAMOS JUNIOR, A. N.; BARBOSA, J. C.; KERR, L. R.; OLIVEIRA, M. L.; HEUKELBACH, J. Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. **Leprosy Review**, London, v. 83, n. 4, p. 344-353, dec. 2012.
- ALVES, M. C. G. P. Plano de amostragem. In: BARROS, M. B. A. *et al.* (Org.). **As dimensões da saúde: inquérito populacional em Campinas**. São Paulo: Aderaldo & Rothschild, 2008. p. 46-55.
- AMARAL, E. P.; LANA, F. C. F. Análise espacial da hanseníase na microrregião de Almenara, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. esp., p. 701-707, nov. 2008.
- ANDRADE, A. R. C.; NERY, J. A. C. Episódios reacionais da hanseníase. In: ALVES, E.D.; FERREIRA, I. A.; FERREIRA, T. L. **Hanseníase: Avanços e Desafios**. Brasília: Universidade de Brasília – UnB - Núcleo de Estudos em Educação e Promoção da Saúde- NESPROM, 2014. Cap.14, p. 259-295.
- ANDRADE, A. R.; GROSSI, M. A.; BÜHRER-SÉKULA, S.; ANTUNES, C. M. Seroprevalence of ML Flow test in leprosy contacts from State of Minas Gerais, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, supl. 2, p. 56-59, 2008.
- ANDRADE, V. L. G.; SABROZA, P. C.; ARAÚJO, A. J. G. Fatores associados ao domicílio e à família na determinação da Hanseníase, Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 281-292, 1994.
- AQUINO, D. M. C.; CALDAS, A. J. M.; SILVA, A. A. M.; COSTA, J. M. L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 1, p. 54-64, fev. 2003.
- ARAÚJO, A. E. R. A.; AQUINO, D. M. C.; GOULART, I. M. B. G.; PEREIRA, S. R. F.; FIGUEIREDO, I. A.; SERRA, H. O.; FONSECA, P. C. A.; CALDAS, A. J. M. Complicações neurais e incapacidades em hanseníase em capital do nordeste brasileiro com alta endemicidade. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 899-910, out./dez. 2014.
- ARAÚJO, S.; LOBATO, J.; REIS, E. M.; SOUZA, D. O.; GONÇALVES, M. A.; COSTA, A. V.; GOULART, L. R.; GOULART, I. M. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 55-59, dec. 2012.

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 3, p. 373-382, mai/jun. 2003.

ASSIS, I.; ARCOVERDE, M. A. M.; RAMOS, A. C. V.; ALVES, L. S.; BERRA, T. Z.; ARROYO, L. H.; QUEIROZ, A. A. R.; SANTOS, D. T. D.; BELCHIOR, A. S.; ALVES, J. D.; PIERI, F. M.; SILVA-SOBRINHO, R. A.; PINTO, I. C.; TAVARES, C. M.; YAMAMURA, M.; FRADE, M. A. C.; PALHA, P. F.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F.; ARCÊNCIO, R. A. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 4, e0006407, apr. 2018.

BAGSHAW, A.; SCOTT, G. C.; RUSSELL, D. A.; WIGLEY, S. C.; MERIANOS, A.; BERRY G. BCG vaccination in leprosy: Final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-79. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 67, n. 4, p. 389-399, 1989.

BAKKER, M. I.; HATTA, M.; KWENANG, A.; VAN MOSSEVELD, P.; FABER, W. R.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L. Risk factors for developing leprosy—A population-based cohort study in Indonesia. **Leprosy Review**, London, v. 77, n. 1, p. 48–61, mar. 2006.

BAKKER, M. I.; HATTA, M.; KWENANG, A.; FABER, W. R.; VAN BEERS, S. M.; KLATSER, P. R.; OSKAM L. Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 33, p. 1329-1336, dec. 2004.

BARBOSA, D. R. M.; ALMEIDA, M. G.; SANTOS, A. G. Características epidemiológicas e espaciais da hanseníase no Estado do Maranhão, Brasil, 2001-2012. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 47, n. 4, p. 347-356, mar. 2014.

BARRETO, J. G.; BISANZIO, D.; GUIMARAES, L. S.; SPENCER, J. S.; VAZQUEZ-PROKOPEC, G. M.; KITRON, U.; SALGADO, C. G. Spatial Analysis Spotlighting Early Childhood Leprosy Transmission in a Hyperendemic Municipality of the Brazilian Amazon Region. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 2, e2665, feb. 2014.

BARRETO, J. G.; GUIMARAES, L. S.; FRADE, M. A.; ROSA, P. S.; SALGADO, C. G. High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 60-67, dec. 2012.

BARRETO, J. G.; GUIMARÃES, L. S.; LEÃO, M. R.; FERREIRA, D. V.; LIMA, R. A.; SALGADO, C. G. Anti-PGL-I seroepidemiology in leprosy cases: household contacts and school children from a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon. **Leprosy Review**, London, v. 82, n. 4, p. 358-370, dec. 2011.

BAUMGART, K. W. W. J.; BRITTON, W. J.; MULLINS, R. J.; BASTEN, A.; BARNETSON, R. S. Subclinical infection with *Mycobacterium leprae* - a problem for leprosy control strategies. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 87, n. 4, p. 412-415, jul./aug.1993.

BAZAN-FURINI, R.; MOTTA, A. C.; SIMÃO, J. C.; TARQUÍNIO, D. C.; MARQUES, W. J. R.; BARBOSA, M. H.; FOSS, N. T. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 5, p. 536-540, aug. 2011.

BEHR, M. A.; SMALL, P. M. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. **Vaccine**, Amsterdam, v. 17, n. 7-8, p. 915-922, feb. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Indicadores de morbidade. Brasília, 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?hanseníase/hantfmg17.def>. Acesso em: 08 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Informações de Saúde. Brasília, 2016d. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popmg.def>. Acesso em 15 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase com problema de saúde pública**: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 149, de 3 de fevereiro de 2016. Aprova as Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, com finalidade de orientar os gestores e os profissionais dos serviços de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2016b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0149_04_02_2016.html. Acesso em: 12 maio 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase com rifampicina em dose única**: relatório nº 165. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Quimioprofilaxia_Hanseníase_final.pdf. Acesso em: 04 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução nº 466**, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 12 maio 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2009: Uma Análise da Situação de Saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 370 p.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Atenção primária e promoção da saúde**. 1. ed. Brasília: CONASS, 2007. 232 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 89 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 95 de 26 de janeiro de 2001. Norma Operacional da Assistência à Saúde NOAS/SUS 01/2001. **Diário Oficial da União**, Brasília: Ministério da Saúde. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Saúde. **Manual de leprologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 1960. 192 p.

BRASIL, M. T. L. R. F.; OLIVEIRA, L. R.; RÍMOLI, N. S.; CAVALLARI, S. F.; GONÇALVES, O. S.; LESSA, Z. L.; ROTTA, O. Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. **Revista brasileira de epidemiologia**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 262-71, set. 2003.

BRATSCHI M., STEINMANN P, WICKENDEN A, GILLIS T. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. **Leprosy Review**, London, v. 86, n. 2, p. 142–55, jun. 2015.

BRITO, K. K. G.; ARAÚJO, D. A. L.; UCHÔA, R. E. M. N.; FERREIRA, J. D. L. F.; SOARES, M. J. G. O.; LIMA, J. O. Epidemiologia da hanseníase em um Estado do Nordeste Brasileiro. **Revista de Enfermagem UFPE**, Recife, v. 8, n. 8, p. 2686-2693, ago. 2014.

CALADO, K. L. S.; VIEIRA, A. G.; DURÃES, S.; BÜHRER-SÉKULA, S.; OLIVEIRA, M. L. W. D. R. Positividade sorológica antiPGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, supl. 3, p. 301-306, nov/dez. 2005.

CARDOSO, L. P. V.; DIAS, R. F.; FREITAS, A. A.; HUNGRIA, E. M.; OLIVEIRA, R. M.; COLLOVATI, M.; REED, S. G.; DUTHIE, M. S.; STEFANI, M. M. A. Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. **BioMed Central infectious diseases**, London, v. 13, n. 497, oct. 2013.

CARDOSO, V. G. **Inquérito domiciliar sobre as percepções da população em relação à hanseníase em um município hiperendêmico de Minas Gerais**. 2011. 156 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, UFMG, Belo Horizonte, 2011.

CARVALHO, A. P. M. **Testes sorológicos específicos para *Mycobacterium leprae*: implicações para a vigilância epidemiológica de casos de hanseníase e contatos domiciliares**. 2017. 163 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, UFMG, Belo Horizonte, 2017.

CARVALHO, A. P. M.; COELHO, A. da C. O.; CORREA-OLIVEIRA, R.; LANA, F. C. F. L. Specific antigen serologic tests in leprosy: implications for epidemiological surveillance of leprosy cases and household contacts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 112, n. 9, p. 609-616, sep. 2017.

CARVALHO, A. P. M.; FABRI, A. C. O. C.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; LANA, F. C. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 219, p. 1-8, may. 2015.

CHANTEAU, S. P.; CARTEL, J. L.; GUIDI, C.; PLICHART, R.; BACH, M. A. Seroepidemiological study on 724 household contacts of leprosy patients in French Polynesia using disaccharide-octyl-BSA as antigen. **International Journal of leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 55, n. 4, p. 626-632, dec. 1987.

CHAPTINI, C.; MARSHMAN, G.I. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden, and future research. **Leprosy Review**, London, v. 86, n. 4 p. 307-315, dec. 2015.

CHIN-A-LIEN R. A. FABER, W. R.; VAN RENS, M. M.; LEIKER, D.L.; NAAFS, B.; KLATSER, P. R. Follow-up of multibacillary leprosy patients using a phenolic glycolipid-I based ELISA. Do increasing ELISA-values after discontinuation of treatment indicate relapse? **Leprosy Review**, London, v. 63, p. 21-27, mar. 1992.

CURY, M. R. C. O.; PASCHOAL, V. D. A.; NARDI, S. M. T.; CHIEROTTI, A. P.; RODRIGUES JÚNIOR, A. L.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 110-118, dec. 2012.

DIFFEY, B.; VAZ, M.; SOARES, M. J.; JACOB, A. J.; PIERS, L. S. The effect of leprosy-induced deformity on the nutritional status of index cases and their household members in rural South India: a socio-economic perspective. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 54, n. 8, p. 643-649, aug. 2000.

DOUGLAS, J. T.; CELLONA, R. V.; FAJARDO JUNIOR, T. T.; ABALOS, R. M.; BALAGON, M.V.; KLATSER, P. R. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v. 11, n. 5, p. 879-900, sep. 2004.

DUPPRE, N. C.; CAMACHO, L. A.; SALES A. M.; ILLARRAMENDI, X.; NERY, J. A.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; BÜHRER-SÉKULA, S. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 6, n. 6, e1711, jun. 2012.

DUPPRE, N. C.; CAMACHO, L. A.; CUNHA, S. S. da.; STRUCHINER, C. J.; SALES, A. M.; NERY, J. A.; SARNO, E. N. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 102, n. 7, p. 631-638, jul. 2008.

DUTHIE, M. S.; RAYCHAUDHURI, R.; TUTTERROW, Y. L.; MISQUITH, A.; BOWMAN, J.; CASEY, A.; BALAGON, M. F.; MAGHANOY, A.; BELTRAN-ALZATE, J. C.; ROMERO-ALZATE, M.; CARDONA-CASTRO, N.; REED, S. G. A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 79, n. 2, p. 233-239, jun. 2014a.

DUTHIE, M. S.; BALAGON, M. F.; MAGHANOY, A.; ORCULLO, F. M.; CANG, M.; DIAS, R. F.; COLLOVATI, M.; REED, S. G. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 52, n. 2, p. 613-619, feb. 2014b.

DUTHIE, M. S.; HAY, M. N.; RADA, E. M.; CONVIT, J.; ITO, L.; OYAFUSO, L. K.; MANINI, M. I.; GOULART, I. M.; LOBATO, J.; GOULART, L. R.; CARTER, D.; REED, S. G. Specific IgG antibody responses may be used to monitor leprosy treatment efficacy and as recurrence prognostic markers. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Berlin, v. 30, n. 10, p. 1257–1265, out. 2011.

DUTHIE, M. S.; GOTO, W.; IRETON, G. C.; REECE, S. T.; CARDOSO, L. P.; MARTELLI, C. M.; STEFANI, M. M.; NAKATANI, M.; DE JESUS, R. C.; NETTO, E. M.; BALAGON, M. V.; TAN, E.; GELBER, R. H.; MAEDA, Y.; MAKINO, M.; HOFT, D.; REED, S. G. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v.14, n. 11, p. 1400-1408, nov. 2007.

FABRI, A.C.O.C.; CARVALHO, A. P. M.; VIEIRA, N. F.; BUENO, I. C.; RODRIGUES, R. N.; MONTEIRO, T. B. M.; CORREA-OLIVEIRA, R.; DUTHIE, M. S.; LANA, F. C. F. Integrative literature review of the reported uses of serological tests in leprosy management. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 2, p. 158-164, mar./apr. 2016.

FABRI, A. C. O. C.; CARVALHO, A. P.; ARAUJO, S.; GOULART, L. R.; MATTOS, A. M.; TEIXEIRA, H. C.; GOULART, I. M.; DUTHIE, M. S.; CORREA-OLIVEIRA, R.; LANA, F. C. Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 218, p.1-9, may. 2015.

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

FABRI, A. C. O. C.; CARVALHO, A. P. M.; CARDOSO, V. G.; ABREU, M. N. S.; LANA, F. C. F. The use of household survey in leprosy endemic areas. **Journal of the Dermatology Nurses' Association**, Hagerstown, v. 6, n. 3, p. 126-131, mai./jun. 2014.

FABRI, A. C. O. C. **Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium leprae* na população da microrregião de Almenara - Minas Gerais**. 2011. 123f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

FEENSTRA, S. G.; NAHAR, Q.; PAHAN, D.; OSKAM, L.; RISHARDUS, J. H. Recent food shortage is associated with leprosy disease in bangladesh: a case-control study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 5, e1029, may. 2011.

FERREIRA, I. N. Epidemiologia da hanseníase. In: ALVES, E. D.; FERREIRA, T. L.; NERY, I. (Org.). **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília: NESPROM, 2014, cap. 3, p. 45-65

FERREIRA, S. M.; IGNOTTI, E.; GAMBIA, M. A. Factors associated to relapse of leprosy in Mato Grosso, Central-Western Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 756-764, aug. 2011.

FINE, P. E. M.; PONNINGHAUS, V. M.; BURGESS, P.; CLARKSON, J. A.; DRAPER, C. C. Seroepidemiological studies of leprosy in Northern Malawi, based on enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glyco-conjugate antigen. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 56, n. 2, p. 243-54, jun. 1988.

FOSS, N. T. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina**, Ribeirão Preto. v. 30, p. 335-339, jul./set. 1997.

FOSTER, R. L.; SANCHEZ, A. L.; STUYVESANT, W.; FOSTER, F. N.; SMALL, C.; LAU, B. H. Nutrition in leprosy: a review. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 56, n. 1, p. 66-81, mar. 1988.

FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, v. 19, n. 10, p. 1216-1225, oct. 2014.

FROTA, C. C.; FREITAS, M. V.; FOSS, N. T.; LIMA, L. N.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L.; KERR, L. R. Seropositivity to anti-phenolic glycolipid-I in leprosy cases, contacts and no known contacts of leprosy in an endemic and a non-endemic area in northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 104, n. 7, p. 490-495, jul. 2010

GOULART, I. M.; SOUZA, D. O. B.; MARQUES, C. R.; PIMENTA, V. L.; GONÇALVES, M. A.; GOULART, L. R. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v. 15, n. 1, p. 101-105, jan. 2008.

GROOT, R.; VAN BRAKEL, W. H.; VRIES, H. J. C. Social implications of leprosy in the Netherlands - stigma among ex-leprosy patients in a non-endemic setting. **Leprosy Review**, London, v. 82, n. 2, p. 168-177, jun. 2011.

GROSSI, M. A. F. Vigilância da hanseníase no estado de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, p. 781-781, nov. 2008a.

GROSSI, M. A. F.; LEBOEUF, M. A. A.; ANDRADE, A. R. C.; LYON, S. A.; CARLOS, M. F.; BÜHRER-SÉKULA, S. A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, supl. 2, p. 34-38, 2008b.

GUTHI, V.R.; AREPALLI, S.; GANAPA, P. Study of socio demographic factors among persons affected by leprosy in Kurnool division of Kurnool district, Andhra Pradesh, India. **International Journal of Community Medicine and Public Health**, Washington, v. 3, n. 12, p. 3548-3555, dec. 2016.

HARRIS, K. Pride and prejudice: identity and stigma in leprosy work. **Leprosy Review**, London, v. 82, n. 2, p. 135-146, jun. 2011.

HUNGRIA, E. M.; OLIVEIRA, R. M.; SOUZA, A. L.; COSTA, M. B.; SOUZA, V. N.; SILVA, E. A.; MORENO, F. R.; NOGUEIRA, M. E.; COSTA, M. R.; SILVA, S. M.; BÜHRER-SÉKULA, S.; REED, S. G.; DUTHIE, M. S.; STEFANI, M. M. Seroreactivity to new Mycobacterium leprae protein antigens in different leprosy-endemic regions in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 104-111, dez. 2012.

IMBIRIBA, E. N. B.; NETO, A. L. D.; SOUZA, W. V.; PEDROSA, V.; CUNHA, M. D. G.; GARNELO, L. Desigualdade social, crescimento urbano e hanseníase em Manaus: abordagem espacial. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 656-665, fev. 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Estimativas populacionais para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiros em 01.07.2017.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2017/default.shtm>. Acesso em: 13 dez. 2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Contagem da população 2007, segundo os municípios.** 2007. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/default.shtm>. Acesso em: 13 out 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Censo Demográfico 2000 – Agregado por setores censitários dos resultados do universo.** Rio de Janeiro: IBGE, 2003. 157p.

ITO, T. The epidemiological situation in South East Asia. **Leprosy Review**, London, v. 52, supl. 1, p. 143-151, dec. 1981.

JOB, C. K.; JAYAKUMAR, J.; KEARNEY, M.; GILLIS, T. P. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 78, n. 3, p. 518-521, mar. 2008.

JOPLING, W. H. **Manual de Lepra.** Rio de Janeiro, São Paulo: Livraria Atheneu, 1983.

JOSHI, R. Limitations of histopathology in diagnosis and management of patients with leprosy. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Vellore, v. 80, n. 5, p. 389-391, sep./oct. 2014.

KAR S, PAL R, BHARATI D. Understanding non-compliance with WHO-multidrug therapy among leprosy patients in Assam, India. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, Mumbai, v. 1, n. 1, p. 9-13, jan. 2010.

KERR-PONTES, L.R.; BARRETO, M.L.; EVANGELISTA, C.M.; RODRIGUES, L.C.; HEUKELBACH, J.; FELDMEIERS, H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 35, n. 4, p. 994-1000, aug. 2006.

KERR-PONTES, L. R.; MONTENEGRO, A. C.; BARRETO, M. L.; WERNECK, G. L.; FELDMEIER, H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 33, n. 2, p. 262-269, apr. 2004.

KRISHNAMURTHY, P.; RAO, P. S.; REDDY, B. N.; SUBRAMANIAN, M.; DHANDAYUDAPANI, S.; BHATIA, V.; NEELAN, P. N.; DUTTA, A. Seroepidemiological study of leprosy in a highly endemic population of South India based on ELISA using synthetic PGL-1. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 59, n. 3, p. 426-431, sep. 1991.

LANA, F. C. F.; DAVI, R. F. L.; LANZA, F. M.; AMARAL, E. P. Detecção da hanseníase e Índice de Desenvolvimento Humano dos municípios de Minas Gerais, Brasil. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiás, v. 11, n. 3, p. 539-544, 2009.

LANA, F. C. F.; AMARAL, E. P.; LANZA, F. M.; SALDANHA, A. N. S. L. Desenvolvimento de incapacidades físicas decorrentes da hanseníase no Vale do Jequitinhonha, MG. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 16, n. 6, p. 1-6, 2008.

LANA, F. C. F.; AMARAL, E. P.; LANZA, F. M.; LIMA, P. L.; CARVALHO, A. C. N.; DINIZ, L. G. Hanseníase em menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 60, n. 6, p. 696-700, nov./dez. 2007.

LANZA, F. M. **Avaliação da atenção primária no controle da hanseníase: validação de instrumentos e análise do desempenho de municípios endêmicos do Estado de Minas Gerais**. 2014. 311 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

LANZA, F. M.; LANA, F. C. F. Decentralization of leprosy control actions in the microregion of Almenara, State of Minas Gerais. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 19, n. 1, p. 187-194, fev. 2011.

LOBATO, J.; COSTA, M. P.; REIS, E. M.; GONÇALVES, M. A.; SPENCER, J. S.; BRENNAN, P. J.; GOULART, L. R.; GOULART, I. M. B. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Leprosy Review**, London, v. 82, n. 4, p. 389-401, dez. 2011.

LOBATO, J.; SILVA, D. A. O.; MINEO, T. W. P.; AMARAL, J. D. H. F.; SEGUNDO, F. R. S.; COSTA-CRUZ, J. M.; FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S.; MINEO, J. R. Detection of immunoglobulin G antibodies to *Neospora caninum* in humans: high seropositivity rates in patients who are infected by human immunodeficiency virus or have neurological disorders. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v. 13, n. 1, p. 84- 89, jan. 2006.

LOCKWOOD, D. N. J.; NICHOLLS, P.; SMITH, W. C.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; VAN BRAKEL, W.; SUNEETHA, S.. Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the INFIR cohort of Indian patients with multibacillary leprosy. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 6, n. 6, e1702, jun. 2012.

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

MADDISON, S. E.; STEWART, C. C.; FARSHY, C. E.; REIMER, C. B. The relationship of race, sex, and age to concentrations of serum immunoglobulins expressed in international units in healthy adults in the USA. **Bulletin of the World Health Organization**. Geneve, v. 52, n. 2, p. 179-185, 1975.

MARTINEZ, T. S.; FIGUEIRA, M. M.; COSTA, A. V.; GONÇALVES, M. A.; GOULART, L. R.; GOULART, I. M. B. Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission, and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 17, n. 11, p. 1653-1658, nov. 2011.

MARTINS, R. J.; CARLONI, M. E. O. G.; MOIMAZ, S. A. S.; GARBIN, C. A. S.; GARBIN, A. J. I. Sociodemographic and epidemiological profile of leprosy patients in an endemic region in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 6, 777-780, nov./dec. 2016.

MEIMA, A.; IRGENS, L. M.; VAN OORTMARSSSEN, G. J.; RICHARDUS, J. H.; HABBEMA, J. D. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an epidemiological modelling approach. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 31, n. 5, p. 991-1000, oct. 2002.

MELÃO, S.; BLANCO, L. F. O.; MOUNZER, N.; VERONEZI, C. C. D.; SIMÕES, P. W. T. A. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 1, p. 79-84, jan./fev. 2011.

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

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

MIRANZI, S. S. C.; PEREIRA, L. H. M.; NUNES, A. A. Perfil epidemiológico da hanseníase em um município brasileiro, no período de 2000 a 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 1, p. 62-67, jan./fev. 2010.

MOET, F. J.; MEIMA, A.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J. H. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. **Leprosy Review**, London, v. 75, n. 4, p. 310-316, dec. 2004.

MONOT, M.; HONORÉ, N.; GARNIER, T.; ARAOZ, R.; COPPÉE, J. Y.; LACROIX, C.; SOW, S.; SPENCER, J. S.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L.; GELBER, R.; VIRMOND, M.; FLAGEUL, B.; CHO, S. N.; JI, B.; PANIZ-MONDOLFI, A.; CONVIT, J.; YOUNG, S.; FINE, P. E.; RASOLOFO, V.; BRENNAN, P. J.; COLE, S. T. On the origin of leprosy. **Science**, New York, v. 308, n. 5724, p.1040-1042, may. 2005.

MOURA, R. S.; CALADO, K. L.; OLIVEIRA, M. L.; BÜHRER-SÉKULA, S. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, supl. 2, p. 11-18, 2008.

MOREIRA, M. V.; WALDMAN, E. A.; MARTINS, C. L. Hanseníase no estado do Espírito Santo, Brasil: uma epidemia em ascensão? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1619-1630, jul. 2008.

MULIYIL, J.; NELSON, K. E.; DIAMOND, E. L. Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case control study. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, Washington, v. 59, n. 2, p. 229-236, jun. 1991.

MURTO, C.; CHAMMARTIN, F.; SCHWARZ, K.; COSTA, L. M.; KAPLAN, C.; HEUKELBACH, J. Patterns of migration and risks associated with leprosy among migrants in Maranhão, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 7, n. 9, e2422, sep. 2013.

NARDI, S. M. T.; PASCHOAL, V. D.; CHIARAVALLOTI-NETO, F.; ZANETTA, D. M. T. Leprosy-related disabilities after release from multidrug treatment: Prevalence and spatial distribution. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 969-977, dec. 2012.

NATH, I.; SAINI, C.; VALLURI, V. L. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 90-98, jan./feb. 2015.

NERI, M. C.; CAMPELLO, T. **Programa Bolsa Família: uma década de inclusão e cidadania**. Brasília: IPEA. 2013. 494 p.

NERY, J. S.; PEREIRA, S. M.; RASELLA, D.; PENNA, M. L.; AQUINO, R.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L.; PENNA, G. O. Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n.11, e3357, nov. 2014.

NIITSUMA, E. N. A; FERNANDES, G. F.; LANA, F. C. F. L. The TLR1 gene is associated with higher protection from leprosy in women. **PLOS One**, San Francisco, v. 13, n. 10, e0205234, oct. 2018.

OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de Hansenologia**. 1ª ed. São Paulo: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p. 101-115.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Estratégia mundial de eliminação da lepra 2016-2020: Acelerar a ação para um mundo sem lepra**. Biblioteca da OMS/SEARO, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: período do plano: 2011-2015**. Brasília: Organização PanAmericana da Saúde, 2010. 34 p.

ORTIZ, L. C.; HOZ, F. L.; LÉON, C. I.; GUERRERO, M. I.; GAMBOA, L. A.; ARAÚJO, M. J. Caracterización clínica y sociodemográfica de casos nuevos de lepra en municipios

endêmicos y no endêmicos de Colombia. **Revista de Salud Pública**, v. 6, supl. 1, p. 50-63, jan. 2004.

OKTARIA, S.; HURIF, N. S.; NAIM, W.; THIO, H. B.; NIJSTEN, T. E. C.; RICHARDUS, J. H. Dietary diversity and poverty as risk factors for leprosy in Indonesia: A case-control study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 3, p. 1-15, mar. 2018.

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

PACHECO, M. A. B.; AIRES, M. L. L.; SEIXAS, E. S. Prevalência e controle de hanseníase: pesquisa em uma ocupação urbana de São Luís, Maranhão, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 30, p. 23-30, jan./mar. 2014.

PAIM, J.; TRAVASSOS, C.; ALMEIDA, C.; BAHIA, L.; MACINKO, J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–1797, may. 2011.

PARRA, M. C. Caracterización sócio-econômica de los leprosos atendidos en la unidade de dermatología sanitaria de Maracaibo, Venezuela: un estudio de casos. **Caderno de Saúde Pública**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 225-231, abr./jun. 1996.

PENNA, M. L. F.; PENNA, G. O.; IGLESIAS, P. C.; NATAL, S.; RODRIGUES, L. C. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 5, e0004703, p. 1-11, may. 2016.

PEREIRA, K. C. **Tendência da detecção de casos novos de hanseníase com incapacidade física em Minas Gerais - período: 1995 - 2015**. 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.

PESCARINI, J. M.; STRINA, A.; NERY, J. S.; SKALINSKI, L. M.; ANDRADE, K. V. F.; PENNA, M. L. F.; BRICKLEY, E. B.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L.; PENNA, G. O. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 7, p. 1-17, apr. 2018.

RADA, E.; DUTHIE, M. S.; REED, S. G.; ARANZAZU, N.; CONVIT, J. Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, supl. 1, p. 90-94, dec. 2012.

RAMOS, A. C.; YAMAMURA, M.; ARROYO, L. H.; POPOLIN, M. P.; CHIARAVALLI NETO, F.; PALHA, P.F.; UCHOA, S. A.; PIERI, F. M.; PINTO, I. C.; FIORATI, R. C.; QUEIROZ, A. A. R.; BELCHIOR, A. S.; SANTOS, D. T.; GARCIA, M. C.; CRISPIM, J. A.; ALVES, L. S.; BERRA, T. Z.; ARCÊNCIO, R. A. Spatial clustering and local risk of leprosy in Sao Paulo, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 2, e0005381, feb. 2017.

RIBEIRO, G. C.; FABRI, A. C. O. C.; AMARAL, E. P.; MACHADO, I. E.; Lana, F. C. F. Estimativa da prevalência oculta da hanseníase na microrregião de Diamantina, Minas Gerais. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiás, v. 16, n. 4, p. 728-735, out./dez. 2014.

RICHARDUS, R.; VAN-HOOIJ, A.; VAN-DEN-EEDEN, S.J.F.; WILSON, L.; ALAM, K.; RICHARDUS, J.H.; GELUK, A. BCG and Adverse Events in the Context of Leprosy. **Frontiers in Immunology**, Switzerland, v. 9, p. 629, apr. 2018.

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

RICHARDUS, R.A.; BUTLIN, C.R.; ALAM, K.; KUNDU, K.; GELUK, A.; RICHARDUS, J.H. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: An observational study in Bangladesh. **Vaccine**, Amsterdam, v. 33, n. 13, p. 1562-1567, mar. 2015.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacteriology Diseases**, Bloomfield, v. 34, n. 3, p. 255-273, jul./sep.1966

SAAD, M. H. F.; MEDEIROS, M. A.; GALLO, M. E. N.; GONTIJO, P. P.; FONSECA, L. S. IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *M. leprae* in sera of leprosy patients and contacts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 191-4, apr./jun. 1990.

SALES, A. M.; PONCE DE LEON, A.; DÜPPRE, N. C.; HACKER, M.A.; NERY, J.A.; SARNO, E. N.; PENNA, M. L. Leprosy among patient contacts: A multilevel study of risk factors. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 3, e1013, mar. 2011.

SANTOS, D. S.; DUPPRE, N. C.; SALES, A. M.; NERY, J. A. C.; SARNO, E. N.; HACKER, M. A. Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: Cohort at the Souza Araújo Outpatient Clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987-2010. **Journal of Tropical Medicine**, Cairo, v. 2013, 2013.

SAVASSI, L. C. M. **Hanseníase**: políticas públicas e qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores. 2010. 179f. Dissertação (Mestrado Ciências da Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Ciências da saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte.

SCHURING, R. P.; MOET, F. J.; PAHAN, D.; RICHARDUS, J. H.; OSKAM, L. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 77, n. 4, p. 343-355, dec. 2006.

SEHGAL, V. N.; SARDANA, K. Immunoprophylaxis of leprosy: Current status and future prospects. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Nova Deli, v. 73, n. 2, p. 71-72, mar./apr. 2007.

SETIA, M. S.; STEINMAUS, C.; HO, C. S.; RUTHERFORD, G. W. The role of BCG in prevention of leprosy: A meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 6, n. 3, p. 162-170, mar. 2006.

SHEN, J.; ZHOU, M.; XU, X.; RAY, A.; ZHANG, G.; YAN, L. A big challenge in case finding at low endemic situation: Analysis on 1462 new leprosy patients detected in China in 2007. **Leprosy Review**, London, v. 81, n. 3, p. 176-183, sep. 2010.

SHIELDS, E. D.; RUSSELL, D. A.; PERICAK-VANCE, M. A. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 79, n. 4, p. 1139-1143, apr. 1987.

SIELING, P. A.; MODLIN, R. L. T cell and cytokine patterns in leprosy skin lesions. **Springer Seminars in Immunopathology**, Berlin, v. 13, n. 3-4, p. 413-426, jul. 1992.

SILVA, C. A.; ALBUQUERQUE, V. L.; ANTUNES, M. F. Leprosy as a neglected disease and its stigma in the northeast of Brazil. **Indian Journal of Leprosy**, New Delhi, v. 86, n. 2, p. 53-59, apr./jun. 2014.

SINHA S.; KANNAN, S.; NAGARAJU, B.; SENGUPTA, U.; GUPTA, M. D. Utility of serodiagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South India. **Leprosy Review**, London, v. 75, n. 3, p. 266-273, sep. 2004.

SMITH, C. M.; SMITH, W. C. S. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Infection**, Kent, v. 41, n. 2, p.137-142, set. 2000.

SOUZA, M. M.; NETTO, E. M.; NAKATANI, M.; DUTHIE, M. S. Utility of recombinant proteins LID-1 and PADL in screening for Mycobacterium leprae infection and leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 108, n. 8, p. 495-501, aug. 2014.

SCHURING, R. P.; MOET, F. J.; PAHAN, D.; RICHARDUS, J. H.; OSKAM, L. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. **Leprosy Review**, London, v. 77, n. 4, p. 343-355, dec. 2006.

ULRICH, M.; SMITH, P. G.; SAMPSON, C.; ZUNIGA, M.; CENTENO, M.; GARCIA, V.; MANRIQUE, X.; SALGADO, A.; CONVIT, J. IgM antibodies to native phenolic glycolipid-1 in contacts of leprosy patients in Venezuela: epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, Washington, v. 59, n. 3, p. 405-15, sep. 1991.

VAN BEERS, S. M.; WIT, M. Y.; KLATSER, P. R. The epidemiology of Mycobacterium leprae: recent insight. **FEMS microbiology letters**, Amsterdam, v. 136, n. 3, p. 221-230, mar. 1996.

VARKEVISSER, C. M.; LEVER, P.; ALUBO, O.; BURATHOKI, K.; IDAWANI, C.; MOREIRA, T. M.; PATROBAS, P.; YULIZAR, M. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. **Leprosy Review**, London, v. 80, n. 1, p. 65-76, mar. 2009.

WEN, Y.; YOU, Y. G.; YUAN, L. C.; YUAN, Y. H.; ZHANG, Y. DUTHIE, M. S.; LI, H. Y. Evaluation of Novel Tools to Facilitate the Detection and Characterization of Leprosy Patients in China. **BioMed Research International**, New York, v. 2014, aug. 2014.

WITHINGTON, S. G.; JOHA, S.; BAIRD, D.; BRINK, M.; BRINK, J. Assessing socio-economic factors in relation to stigmatization, impairment status, and selection for socio-economic rehabilitation: A 1-year cohort of new leprosy cases in north Bangladesh. **Leprosy Review**, London, v. 74, n. 2, p. 120-32, jun. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, v. 93, n. 35, p. 445-456, aug. 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Cluster analysis of the overall detection rate of leprosy in Brazil for the triennium 2011-2013**. Disponível em: http://www.who.int/lep/resources/Cluster_analysis/en. Acesso em: 16 dez. 2018b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global leprosy update, 2016: accelerating reduction of disease burden. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, v. 92, n. 35, p. 501-520, sep. 2017a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infection**. BCG vaccines, 2017b. 77p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **World Health Statistics 2015**. Geneva, 2015. 164p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Global report for research on infectious diseases of poverty**. World Health Organization, 2012. 24p.

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

WORTH, R. M. The Disappearance of Leprosy in a Semi-Isolated Population (Niihau Island, Hawaii). **International journal of Leprosy**, Washington, v. 31, p. 34-45, jan./mar. 1963.

WORTH, R. M. Leprosy in Hawaii; the end of an epidemic. **International Journal of leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Washington, v. 64, n. 4, p. 441-447, dec. 1996.

ZODPEY, S.P. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**, Vellore, v. 73, n. 2, p. 86-93, mar./apr. 2007.

ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 ESCOLA DE ENFERMAGEM
 DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E
 SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (CRIANÇAS DE 07 A 12 ANOS)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa *"Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença"* por morar na Microrregião de Almenara - MG.

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação das ações de controle da hanseníase no município.

Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas, registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A participação será voluntária e seu filho(a) pode deixar a pesquisa a qualquer momento e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios da sua participação na pesquisa, e além disso o seu responsável também assinará este Termo autorizando-o a participar.

ASSINATURA

No caso de crianças com idade entre 7 e 12 anos, o único Termo de Consentimento deverá ser assinado pelos pais ou responsáveis e também pela criança após ter sido informada sobre a pesquisa.

Se você concordar que o seu filho(a) participe do estudo assine o seu nome abaixo.

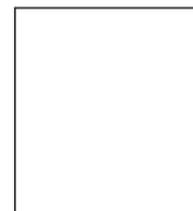
NOME DO PARTICIPANTE : _____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE: _____

NOME DO RESPONSÁVEL : _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____

DATA: ____/____/____.



Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 ESCOLA DE ENFERMAGEM
 DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (CRIANÇA DE 13 A 17 ANOS)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa *“Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença”* por morar na Microrregião de Almenara - MG.

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação da ações de controle da hanseníase no município.

Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A sua participação não será obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

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

NOME DO PARTICIPANTE: _____
 ASSINATURA DO PARTICIPANTE: _____
 NOME DO RESPONSÁVEL: _____

Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG CEP:
 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
 (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 ESCOLA DE ENFERMAGEM
 DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (CRIANÇA DE 13 A 17 ANOS/RESPONSÁVEL)

O (a) _____ está sendo convidado a participar da pesquisa *"Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença"* por morar na Microrregião de Almenara - MG.

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação da ações de controle da hanseníase no município.

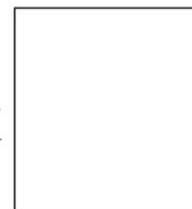
Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A sua participação não será obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

Você assinará este Termo declarando que entendeu os objetivos, riscos e benefícios e que autoriza a participação de _____ na pesquisa.

NOME DO PARTICIPANTE: _____
 NOME DO RESPONSÁVEL: _____
 ASSINATURA DO RESPONSÁVEL: _____



Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa *“Transmissão e controle da hanseníase na Microrregião de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença”* por morar na Microrregião de Almenara - MG.

A pesquisa tem o objetivo de estimar a prevalência da infecção na população. Nosso grande propósito é a partir dos resultados dessa pesquisa contribuir para a reformulação das ações de controle da hanseníase no município.

Caso você concorde em participar do estudo será solicitado que responda a um questionário que será aplicado por pesquisadores da Escola de Enfermagem da UFMG. Este questionário será composto de perguntas de identificação e de questões para avaliar contato prévio com a doença ou vacinação. Além do questionário, pretendemos coletar 03 (três) gotas de sangue da ponta de um dos dedos com a finalidade de realizar o teste sorológico. Esse estudo será útil para o monitoramento da infecção no município.

Os dados coletados serão de uso da equipe de pesquisadores especificamente para os propósitos da pesquisa. A maior preocupação ética está na garantia do sigilo dos indivíduos e para tanto, todas as fichas registros, formulários e demais dados a serem coletados serão organizadas por números, reduzindo a possibilidade da quebra do sigilo e estabelecendo proteção à confidencialidade das informações. A sua participação não será obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não haverá remuneração por sua participação nesta pesquisa. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Dessa forma, a investigação segue as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

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

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

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____



 Prof. Francisco Carlos Félix Lana
 Coordenador da Pesquisa
 Av. Alfredo Balena, 190 - Bairro Santa Efigênia
 Escola de Enfermagem - Belo Horizonte - MG
 CEP: 30130-100
 Tel: 031.3409.9862

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)
 Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005
 Belo Horizonte – MG
 CEP: 31270-901
 Tel: 031.3409.4592

Anexo B – Questionário para a coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPTO. DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E
SAÚDE PÚBLICA

PROJETO DE PESQUISA:

**TRANSMISSÃO E CONTROLE DA HANSENÍASE NA MICRORREGIÃO
DE ALMENARA - MINAS GERAIS: RELAÇÕES ENTRE A
ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE E O CONHECIMENTO DA
POPULAÇÃO SOBRE A DOENÇA**

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO

QUESTIONÁRIO N° _____

MUNICÍPIO: _____

SETOR CENSITÁRIO _____

PSF _____

RESPONSÁVEL PELA ENTREVISTA: _____

RESPONSÁVEL PELA COLETA DE SANGUE: _____

DATA: ____/____/____

BLOCO B – CONTATO COM A HANSENÍASE

9) O(a) Sr(a) já teve ou tem hanseníase?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não
---------------------------------	---------------------------------

10) O(a) Sr(a) conhece alguém que já tratou ou está tratando esta doença?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não ⇒ Avance para a questão 26
---------------------------------	---

11) De onde o(a) Sr(a) conhece a pessoa que está ou esteve em tratamento para hanseníase?

a) <input type="checkbox"/> Ambiente Familiar	e) <input type="checkbox"/> Lazer
b) <input type="checkbox"/> Igreja	f) <input type="checkbox"/> Serviço
c) <input type="checkbox"/> Vizinhança	g) <input type="checkbox"/> Outro _____
d) <input type="checkbox"/> Escola/Faculdade	

12) A sua família já teve ou tem algum caso de hanseníase?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não ⇒ Avance para a questão 31
---------------------------------	---

13) Esta pessoa mora ou morou com o(a) Sr(a)?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não ⇒ Avance para a questão 31
---------------------------------	---

BLOCO C - IMUNOPROFILAXIA

14) Há presença de cicatriz vacinal de BCG?

a) <input type="checkbox"/> Sim	b) <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> 01 cicatriz	
<input type="checkbox"/> 02 cicatrizes	

Anexo C - Procedimento operacional padrão para a coleta de sangue



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPTO. DE ENFERMAGEM MATERNO INFANTIL E SAÚDE PÚBLICA

POP - PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	REVISÃO 0 00	PÁGINA A	CÓDIGO POP-PREV-001
TÍTULO COLETA DE SANGUE POR MEIO DE PUNÇÃO DIGITAL PARA A INVESTIGAÇÃO DE SOROPREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>MYCOBACTERIUM LEPRAE</i>.			

SUMÁRIO

1. Objetivo
2. Campo de aplicação
3. Siglas
4. Responsabilidades
5. Condições gerais
6. Condições específicas

1. OBJETIVO

Coletar sangue por meio de punção digital dos sujeitos aleatorizados para a investigação de soroprevalência de infecção pelo *Mycobacterium leprae*.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Aplica-se ao pesquisador responsável pela coleta de sangue dos indivíduos entrevistados.

3. SIGLAS

M. leprae – *Mycobacterium leprae*
 POP – Procedimento Operacional Padrão
 PREV - Prevalência

4. RESPONSABILIDADES

São os responsáveis técnicos para coleta de esfregaço cutâneo:
 Enfermeiros pesquisadores;
 Acadêmicos de enfermagem capacitados.

5. CONDIÇÕES GERAIS**Material Necessário**

1. Cuba rim para apoiar o material;
2. Cartão de coleta em papel de filtro Watman 3;
3. Etiqueta codificada para identificação do cartão;
4. Álcool em gel a 70%;
5. Álcool a 70%;
6. Algodão hidrófilo;
7. Luvas de procedimento;
8. Lanceta para punção manual;
9. Caixa de isopor com suporte para o encaixe e transporte dos cartões até o local de secagem
10. Recipiente para descarte do material contaminado.

Nota: o descarte de todo material deve obedecer a Resolução RDC/ Anvisa nº 306, de 07 de dezembro de 2004, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. (<http://www.anvisa.gov.br/legis/index.htm>)

6. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

Técnica de Coleta:

A punção digital deverá ser realizada em um dos dedos indicador ou médio da mão não dominante do sujeito investigado.

Para realização da coleta, seguir os passos descritos abaixo:

- a) Acomodar o sujeito;
- b) Explicar o procedimento que será realizado. No caso de criança explicar também para a pessoa responsável;
- c) Dispor todo o material necessário a coleta (01 par de luvas, 01 bolinha de algodão, 02 lancetas, 01 cartão de papel-filtro com etiqueta codificada) em uma cuba rim e colocar o descartex próximo do local a ser realizada a punção.
- d) Lavar as mãos ou usar álcool a 70% em gel;
- e) Calçar as luvas de procedimento;
- f) Puncionar preferencialmente a ponta do dedo indicador ou médio esquerdo (caso o entrevistado seja canhoto puncionar dedo direito);
- g) Descartar a lanceta no descartex;
- h) Realizar compressão com o dedo indicador e polegar no local escolhido;
- i) Picar a região central da polpa digital com a lanceta e em seguida descartá-la imediatamente no recipiente próprio para o descarte de material perfuro-cortante;
- j) Fazer uma leve pressão com os dedos indicador e polegar envolvendo o local puncionado, seguida por uma descompressão. Esta manobra visa aumentar a circulação sanguínea e obter uma boa gota;
- k) Fazer com que a gota caia espontaneamente nas três bolinhas do papel de filtro, em quantidade suficiente para que cada uma das bolinhas fique encharcada de sangue até que possa ser visualizada no lado oposto do papel;
- l) Verificar se o sangue preencheu todo o círculo e se está visível no verso do papel-filtro;
- m) Limpar o dedo puncionado com algodão e solicitar que realize leve pressão por um minuto, para estancar o sangue;
- n) Colocar o cartão no suporte dentro da caixa de isopor.

Obs.: 1) caso não sejam obtidas gotas suficientes após todas as manobras recomendadas, pegar outra lanceta e puncionar outro dedo da mesma mão. 2) Não encostar a gota de sangue no papel, pois facilita a coagulação impedindo a formação de uma nova gota. 3) Após o último dia de coleta desprezar as lancetas da garrafa de refrigerante em uma instituição de saúde).

Anexo D - Protocolo de procedimento ELISA

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

Data: 23/02/2014

1. TÍTULO

Procedimento de análise da reatividade de anticorpo ANTI-NDO-HSA (0.5mg/mL - 9 May 2012 LB 516-52), LID-1 (0.5mg/mL - #110509 9EU/mg pH8) e NDO-LID (0.5mg/mL - 9 May 2012 LB 516-052).

2. PROPÓSITO

Analisar a reatividade de anticorpos da classe IgM anti-PGL-1, utilizando seu análogo sintético NDO conjugado a HSA, da classe IgG anti-LID-1 e das classes IgG e IgM anti-NDO-LID.

3. PRECAUÇÕES

Equipamento de Proteção Individual (EPI) deve ser utilizado durante todo o processo; Observe as instruções de uso e precauções no rótulo e manuais dos reagentes e equipamentos utilizados.

4. CONDIÇÕES DO AMBIENTE / EXIGÊNCIAS

O preparo das soluções e os procedimentos devem ser realizados em laboratório e toda vidraria utilizada deve estar devidamente limpa.

5. MATERIAIS

Item

PBS

Solução de Lavagem (PBS-T)

Solução bloqueadora (PBS1% BSA)

Soro padrão

Soro controle positivo

Soro controle negativo

Conjugado

Substrato (OPD = O-phenylenediamine)

Stop solution (ácido sulfurico)

Equipamento

Placas de ELISA

Pipetas

Ponteiras

Leitora de ELISA

6. SOLUÇÕES UTILIZADAS

- PBS 0,05% Tween 20

Tween -20

1ml

PBS

2 l

- PBS 1% BSA (Bovine Serum Albumin)

PBS	1000 ml
BSA	10 g
Fazer alíquotas de 50mL e congelar	

- Tampão Carbonato

Na ₂ CO ₃	1,59g
NaHCO ₃	2,39g
H ₂ O destilada	q.s.p. 1000ml
Ajustar pH 9,6	

- Tampão Citrato de Fosfato

Ácido cítrico monohidratado	10,3g
Fosfato de sódio (Na ₂ HPO ₄)	8,16g
H ₂ O Milli Q	900 ml
Ajustar pH para 5,0 com ácido ou base	
Acrescentar Péroxido de hidrogênio a 30%	1 ml
H ₂ O Milli Q	q.s.p. 1000ml

- OPD

Tampão citrato de fosfato	12 ml
Pastilhas de OPD	01 unidade
H ₂ O ₂	3,6µl

- Ácido Sulfúrico 2,5 N

H ₂ SO ₄ (P.A.)	70 ml
H ₂ O	930 ml

7. PROCEDIMENTO**7.1 Preparo do antígeno:**

- Ressuspender o vial contendo NDO-HSA , LID-1 ou LID-NDO (0.5mg) com 0.5ml de água ultra pura para se obter a concentração final de 1µg/µl.
- Fazer alíquotas de 50µl.
- Armazenar a -20°C.

7.2 Sensibilização:

- Concentração dos antígenos por poço:
 - NDO-HSA: 0,2µg/ml;
 - LID-1: 1µg/ml;
 - LID-NDO: 0,2µg/ml;
- Para cada placa deve-se diluir 1µl do antígeno NDO-HSA, 5µl do antígeno LID-1 e 1µl do antígeno LID-NDO em 5ml de tampão de sensibilização (carbonato de sódio Na₂CO₃ + bicarbonato de sódio NaHCO₃);
- Transferir 50µl do antígeno diluído para toda a placa;
- Cobrir a placa com fita adesiva;
- Incubar overnight a 4°C.

7.3 Bloqueio

- Descartar toda a solução da placa (por inversão) e bater;

- Adicionar 300µl da solução de bloqueio (PBS 1X + BSA 1%) em toda placa;
- Incubar por 1 hora a 37°C;

7.4 Eluição e diluição das amostras em papel filtro

- Primeiro dia:
 - Picotar 2 *punches* (3mm cada) de papel filtro contendo a amostra de sangue total e colocar na placa “mãe”;
 - Adicionar 50 µl de PBS 1X + 0.05% Tween 20 e agitar até que todos os *punches* estejam embebidos na solução;
 - Incubar em overnight a 4°C.
- Segundo dia:
 - Adicionar 200 µl de PBS 1X + BSA 1% em cada poço da placa “mãe” que contem as amostras em papel filtro. A diluição final será de 1:100;
 - Incubar agitando moderadamente (com aparelho de agitação) por 1 hora a temperatura ambiente.

Obs: 2 *punches* de 3mm cada de papel filtro apresentam aproximadamente 5 µl de sangue total, que corresponde a 2,5 µl de soro.

7.5 Diluição do Soro

- Adicionar 16,66 µl de soro teste em 5ml de PBS 1X + BSA 1%, que corresponde a uma diluição de 1:300.

7.6 Adição das amostras

- Descartar toda a solução da placa com a solução de bloqueio (por inversão) e bater.
- Adicionar 50µl de sangue total em papel filtro 1:100 ou soro 1:300, conforme diagrama de teste no item 8.
- Cobrir a placa e incubar por 1h a 37°C.

Obs: Ter sempre em cada placa soros controle positivo e negativo diluídos 1:300 em PBS 1X + BSA 1%. Distribuir conforme diagrama de teste.

7.7 Anticorpo secundário

- Lavar a placa 4X com 300µl de solução de lavagem, deixando a solução da última lavagem na placa por 5min;
- Diluir 2µl do anticorpo secundário IgM em 20ml de PBS1% BSA (concentração final: 1:10.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo NDO-HSA;
- Diluir 1µl do anticorpo secundário IgG em 20ml de PBS1% BSA (concentração final: 1:20.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo LID-1;
- Diluir 2µl dos anticorpos secundários IgG e 1 µl de IgM em 20ml de PBS1% BSA (concentração final: 1:10.000 e 1:20.000);
- Transferir 50µl para as placas contendo NDO-LID;
- Cobrir a placa e incubar por 1h a 37°C.

7.8 Adição de OPD

- Lavar a placa 4X com 300µl de solução de lavagem, deixando a solução da última lavagem na placa por 5min;
- Transferir 50µl do OPD para toda a placa

- Incubar por 5 min a temperatura ambiente (no escuro).

7.9 Leitura das placas

- Adicionar 50µl de H₂SO₄ 2,5N;
- Ler a placa em espectrofotômetro a 492nm;

8. DIAGRAMA DE TESTE

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Antígeno	A											
Antígeno	B											
Antígeno	C											
Antígeno	D											
Antígeno	E											
Antígeno	F											
Antígeno	G							Ct+	Ct-	Ct-	Ct-	Br
Antígeno	H							Ct+	Ct-	Ct-	Ct-	Br

Ct+ = Amostra de casos novos de hanseníase sabidamente positivo

Ct- = Amostra de indivíduo com sorologia negativa

Br = Branco

Antígenos: NDO-HSA; LID-1 ou; NDO-LID

9. CÁLCULOS

O título de anticorpo deverá ser expresso em índice ELISA (EI) de acordo com a fórmula $EI = OD \text{ (amostra)}/OD \text{ (cut-off)}$. O valor do cut-off deverá ser determinado pela média da OD dos três controles negativos mais três vezes o desvio padrão. O valor do EI igual ou superior a 1.1 será considerado positivo (LOBATO et al., 2006).

Anexo E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais



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

Parecer nº. ETIC 158/09

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de agosto de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Transmissão e controle da hanseníase no município de Almenara – Minas Gerais: relações entre a organização dos serviços de saúde e o conhecimento da população sobre a doença"** 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