

**Inquérito Sorológico com *ML Flow* em Contatos  
de Pacientes de Hanseníase no Município de Duque  
de Caxias/ RJ**

**Karla Lucena Sampaio Calado**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Dermatologia.

Orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Leide Wand-del-Rey de Oliveira  
Dr<sup>a</sup>. Samira Bühner-Sékula

Rio de Janeiro  
Novembro /2005

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Inquérito Sorológico com *ML Flow* em Contatos  
de Pacientes de Hanseníase no Município de Duque  
de Caxias/ RJ**

Karla Lucena Sampaio Calado

Orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Leide Wand-del-Rey de Oliveira

Dr<sup>a</sup>. Samira Bühler-Sékula

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Dermatologia.

Aprovada por:

---

Presidente, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

Rio de Janeiro  
Novembro /2005

Calado, Karla Lucena Sampaio

Inquérito sorológico com ML Flow em contatos de pacientes de Hanseníase no município de Duque de Caxias- RJ / Karla Lucena Sampaio Calado. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2005.

xii, 92 f. : il. ; 31 cm

Orientadores: Maria Leide Wand-del-Rey de Oliveira e Samira Buhner-Sékula

Dissertação (mestrado) –UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2005.

Referências bibliográficas: f. 69-76

1. Glicolipídeos – imunologia. 2. Imunoglobulina M. 3. Mycobacterium leprae – imunologia. 4. Busca de comunicante. 5. Testes imunológicos. 6. Hanseníase – epidemiologia. 7. Hanseníase - imunologia. 8. Duque de Caxias. 9. Humano. 10. Dermatologia - Tese. I. Oliveira, Maria Leide Wand-del-Rey. II. Buhner-Sékula, Samira. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Dermatologia. IV. Título.

**A Deus, que me tem carregado neste momento em que se vê apenas “uma pegada na areia”.**

**Ao meu filho Luiz Oscar, que hoje é um anjo, por ter iluminado a minha vida com a alegria divina e infinita de ser mãe... até um dia, quando o pegarei do colo de meu pai Wellington, a quem devo a determinação e luta por esse ideal.**

**Minha mãe Hilda, “fonte de vida” da minha vida, moderadora dos meus atos, companheira e amiga de todas as horas.**

**Ao meu marido Neri, pelo incentivo, companheirismo e amor, motivos de união em todos os momentos que passamos.**

**Meus irmãos Tasso, Fábria, Rúbia e Dindo, que mais uma vez me mostraram o que é ser família.**

**A minha sobrinha e irmã Taciana. Obrigada por existir.**

## AGRADECIMENTOS

---

Às professoras Dra. Maria Leide Wand-del-Rey e Dra. Samira Bühler-Sékula pelos ensinamentos científicos, entusiasmo, incentivo e paciência. A Medicina também agradece.

À Netherlands Leprosy Relief pelo apoio financeiro.

À colega Aline da Glória Vieira, pela ajuda fundamental e no momento oportuno para a realização deste trabalho. Muito obrigada.

Às colegas dermatologistas Flávia Amorim e Sandra Durães, a quem hoje posso chamar de amigas e às articuladoras Elaine, Andréia, Ana Cristina, Márcia, Rita e ao Fabio, um prazer trabalhar com vocês.

À minha sogra, D. Lucia, pelo carinho e pelo incentivo. Obrigada.

Às secretárias da Dermatologia, Gilsara e Deise, sempre dispostas a ajudar. Obrigada pelo carinho.

À Professora Mônica Mangnani e ao Geraldo, do NESC, pela paciência e disponibilidade no banco de dados.

Ao Serviço de pós-graduação em Dermatologia, sob coordenação do Prof. Titular Absalom Lima Filgueira, pela excelência no ensino e apoio à pesquisa.

## RESUMO

---

### INQUÉRITO SOROLÓGICO COM *ML FLOW* EM CONTATOS DE PACIENTES DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS/ RJ

Karla Lucena Sampaio Calado

Orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Leide Wand-del-Rey  
Dr<sup>a</sup>. Samira Bühler-Sékula

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Dermatologia.

**Introdução:** As normas oficiais brasileiras recomendam o exame dos contatos intradomiciliares dos casos novos de todas as formas clínicas da hanseníase. Porém, são necessários mais estudos sobre a transmissão do *Mycobacterium leprae*, o papel da infecção subclínica na progressão da infecção para doença e, as tendências da incidência da doença na comunidade. **Objetivo:** Estudar a taxa de infecção em contatos intra e peridomiciliares de casos de hanseníase, utilizando o teste *ML Flow* para detecção de anticorpos IgM contra o glicolípido fenólico I (PGL-I) do *M. leprae*. **Métodos:** Estudo transversal e descritivo para determinar a soropositividade em contatos domiciliares e peridomiciliares de todos os casos novos notificados como hanseníase no período de 1998 a 2002, no município de Duque de Caxias no Estado do Rio de Janeiro. **Resultados:** Em 390 domicílios de casos de hanseníase, foram identificados 2130 contatos e destes, 1866 foram submetidos ao teste sorológico. A soropositividade geral encontrada ao *ML Flow* foi de 15,7%. A soropositividade no grupo dos contatos que residem no domicílio foi de 15,8% (162/1023) e no grupo dos contatos residindo no peridomicílio foi de 15,6% (129/826). A relação de soropositividade, foi 2 vezes maior nos contatos de casos índices (CI) multibacilares (MB) (69,1%) em relação aos CI paucibacilares (PB) (30,9%) diferença essa significativa,  $p= 0,0013$ . Sorologia positiva, quantificada em 4+, foi encontrada em 7 contatos de CI PB, mas que apresentavam casos co-prevalentes MB na família. Não foram observadas associações entre positividade e sexo e entre positividade e maiores e menores de 15 anos. **Conclusão:** Nas condições de moradia da periferia urbana, contatos domiciliares e peridomiciliares devem ser submetidos igualmente a vigilância epidemiológica, o que está de acordo com os resultados de estudos populacionais e em *clusters* familiares. Para permitir comparação entre diferentes estudos, recomenda-se padronização dos critérios de definição de caso MB e das técnicas sorológicas utilizadas.

Palavras-chave: glicolípido fenólico (PGL-I); *Mycobacterium leprae*; soropositividade  
Rio de Janeiro - Novembro /2005

## ABSTRACT

---

### INQUÉRITO SOROLÓGICO COM *ML FLOW* EM CONTATOS DE PACIENTES DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS/ RJ

Karla Lucena Sampaio Calado

Orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Leide Wand-del-Rey

Dr<sup>a</sup>. Samira Bühler-Sékula

*Abstract* da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Dermatologia

**Introduction:** The Brazilian official norm recommends clinical examination of household contacts of new leprosy cases independently of clinical manifestation types. However, more studies are needed on *Mycobacterium leprae* transmission, the role of sub clinical infection in the progress from infection to disease, as well as studies on disease trends in the community.

**Objective:** To study the infection rate in household and neighbour contacts of leprosy patients, using the ML Flow test for detection of IgM antibodies against the phenolic glycolipid I (PGL-I) of the *M. leprae*. **Methods:** A transversal and descriptive study of household cases was performed to determine the seropositivity in household and neighbour contacts of all new cases of leprosy notified in the period of 1998 to 2002, in Duque de Caxias, Rio de Janeiro State. **Results:** Among 390 household leprosy cases, 2130 contacts were identified, from those 1866 were submitted to the serological test. The overall seropositivity to the ML Flow was 15.7%. There was no significant difference in seropositivity between the two contact groups studied. In household contacts it was 15.8% (162/1023) and in neighbour contacts it was 15.6% (129/826). The seropositivity was 2 times higher in contacts of multibacillary (MB) index case (IC) (69.1%); in comparison to seropositivity in contacts of paucibacillary (PB) IC (30.9%). This difference was significant,  $p = 0,0013$ . Strong positive, quantified as 4+, results were observed in 7 contacts of PB IC, but they presented MB co-prevalent cases in the family. There was no association between seropositivity and sex and seropositivity in contacts younger or older than 15 years of age. **Conclusion:** Household and neighbour contacts in suburban housing conditions must be equally subject to contact tracing, in agreement to other population and clusters study results. Definition of a MB case and serological techniques should be standardized in order to allow comparison among studies.

Key-words: glicolípídeo fenólico (PGL-I); *Mycobacterium leprae*; soropositividade  
Rio de Janeiro - Novembro /2005



## SUMÁRIO

---

1	INTRODUÇÃO .....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	16
3	OBJETIVOS .....	37
4	METODOLOGIA .....	38
5	RESULTADOS .....	50
6	DISCUSSÃO .....	56
7	CONCLUSÕES .....	69
8	RECOMENDAÇÕES .....	70
9	REFERÊNCIAS .....	71

ANEXOS

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

<b>B</b>	<i>Borderline</i>
<b>BB</b>	<i>Bordeline-bordeline</i>
<b>BT</b>	<i>Borderline-tuberculóide</i>
<b>BV</b>	<i>Borderline-virchowiana</i>
<b>CD4</b>	linfócitos T CD4 +
<b>CD8</b>	linfócitos T CD8 +
<b>D</b>	Dimorfa
<b>DC</b>	Duque de Caxias
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>Fig</b>	Figura
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>I</b>	Indeterminada
<b>IB</b>	Índice Baciloscópico
<b>MB</b>	Multibacilar
<b><i>M.leprae</i></b>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<b><i>ML Flow</i></b>	Teste de Fluxo Lateral Teste de Fluxo Lateral para Hanseníase Teste de Fluxo Lateral para <i>M.leprae</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PB</b>	Paucibacilar
<b>PGL-I</b>	Phenolic Glycolipid – I

<b>PQT</b>	Poliquimioterapia
<b>ROI</b>	Reativos Intermediários do Oxigênio
<b>RNI</b>	Reativos Intermediários do Nitrogênio
<b>SINAN</b>	Sistema Nacional de Agravos Notificáveis
<b>TT</b>	Tuberculóide
<b>VV</b>	Virchowiana
<b>VVs</b>	Virchowiana subpolar
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

---

<b>Gráfico 1</b>	Soropositividade Anti-PGL-I e relação com sexo em contatos domiciliares/ peridomiciliares de pacientes de hanseníase em D. Caxias-RJ.....	51
<b>Gráfico 2</b>	Sorologia com Anti-PGL-I em contatos domiciliares / peridomiciliares de pacientes com hanseníase em D. Caxias-RJ.....	52
<b>Tabela 1</b>	Soropositividade Anti-PGL-I e relação com sexo em contatos domiciliares/peridomiciliares de pacientes de hanseníase em D. Caxias-RJ.....	50
<b>Tabela 2</b>	Soropositividade Anti-PGL-I e relação com a idade em contatos domiciliares/peridomiciliares de pacientes de hanseníase em D. Caxias-RJ.....	51
<b>Tabela 3</b>	Soropositividade Anti-PGL-I e situação dos contatos domiciliares/ peridomiciliares de pacientes de hanseníase segundo moradia no domicílio e no peridomicílio do CI.....	52
<b>Tabela 4</b>	Soropositividade Anti-PGL-I no total de contatos e relação com casos índices (CI) MB e PB.....	53
<b>Tabela 5</b>	Soropositividade dos contatos e relação com forma clínica do CI.....	54
<b>Tabela 6</b>	Soropositividade Anti-PGL- I no total dos contatos e relação com formas clínicas dos casos índices MB.....	55
<b>Tabela 7</b>	Soropositividade de contatos em relação ao tipo de convivência com o CI.....	55

# 1 INTRODUÇÃO

---

Desde 1991, a Organização Mundial de Saúde (OMS) busca atingir a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, estipulada pelo alcance da relação de menos de um doente em 10 000 habitantes, inicialmente planejada para o ano 2000 e agora para 2005 (BRASIL, 2001).

Aproximadamente 87% dos casos registrados encontram-se em nove países - Índia, Brasil, Congo, Angola, Moçambique, Republica Central Africana, Madagascar, Tanzânia e Nepal, nos quais foram detectados 514.718 novos casos no ano 2003 (WHO, 2005).

A queda significativa observada da prevalência nas últimas 3 décadas é decorrente da implementação da poliquimioterapia (PQT) a partir de 1982, como tratamento padronizado e que estabeleceu a alta por cura, em contraste com o tratamento de longa duração com diaminodifenilsulfona (DDS). Embora tenha sido observada uma tendência ao aumento do diagnóstico precoce, a hanseníase ainda é uma das principais causas de deformidades físicas, o que contribui para a manutenção do estigma e desvantagem social de seus portadores e suas famílias. A Organização Mundial de Saúde estima que 2 a 3 milhões de indivíduos estão incapacitados devido a hanseníase (WHO,2005), o que denota a existência de detecção tardia, relacionada a problemas operacionais de cobertura e

baixa resolutividade dos serviços de saúde, além de aspectos inerentes à evolução insidiosa da doença.

As políticas públicas simplificaram ao máximo o diagnóstico e tratamento com vistas a extensão de cobertura (YAWALKAR,2002). A aplicação de algumas destas recomendações sobre diagnóstico, classificação clínica e sobre testes de fácil aplicação e com boa relação custo-benefício requer evidências baseadas em pesquisas.

Pouco se sabe sobre a distribuição e transmissão da infecção e os fatores que conduzem ao adoecimento, principalmente pela impossibilidade em cultivar o *Mycobacterium leprae* ou *M. leprae*. Mais estudos são necessários particularmente sobre a transmissão do *M. leprae*, o papel da infecção subclínica, a progressão da infecção para a doença e as tendências da incidência da doença. O conceito geralmente aceito é de que pacientes multibacilares são a principal fonte de infecção. Desta forma, uma estratégia de controle baseada em caso diagnosticado e tratado deveria conduzir à eliminação da hanseníase (VAN BEERS,1994).

O tipo de hanseníase, se multibacilar (MB) ou paucibacilar (PB), bem como a proximidade do caso primário são fatores que contribuem para o risco de adoecer. Ampliando os critérios da condição de contato para além daqueles domiciliares, a maioria dos casos incidentes poderia estar relacionada a um caso prévio de hanseníase, de acordo com o princípio da “Pedra no Lago” utilizado para exame de contatos em tuberculose, no qual contatos estão distribuídos em torno do caso índice, exemplificado na figura do anexo 1.

O Programa Nacional de Eliminação da hanseníase determina o exame de todos os contatos intradomiciliares dos casos novos de todas as formas clínicas, e orientação quanto ao período de incubação, transmissão, sinais e sintomas da hanseníase, com retorno ao serviço, se necessário (BRASIL, 2002). Após o exame, os contatos doentes devem receber o tratamento específico no momento do diagnóstico e aqueles sadios devem ser encaminhados para aplicação da BCG, o que aumenta a resistência principalmente contra as formas MB da doença. Recomenda-se a administração de duas doses da vacina com intervalo de 6 meses entre a 1<sup>a</sup> e a 2<sup>a</sup> aplicação (BRASIL, 2002). Se houver uma cicatriz da BCG presente, faz-se o reforço, ou seja, aplica-se apenas uma dose. A decisão de se vacinar contatos de pacientes PB deve-se ao fato de que estes podem estar expostos à mesma fonte de infecção do caso índice (CARRASCO & PEDRAZZANI, 1993).

Entre os fatores causais atribuídos à dificuldade do diagnóstico precoce em hanseníase destacam-se aqueles inerentes à doença - evolução insidiosa - e outros do contexto sócio-político, como o desconhecimento da população, dos profissionais de saúde e a baixa resolutividade da atenção básica, especialmente da vigilância dos contatos e educação em saúde, além da deficiente acurácia clínica na rede básica.

Novas possibilidades para estudar a infecção pelo *M. leprae* através da sorologia para detectar anticorpos contra antígenos espécie-específicos do *M. leprae*, como o glicolípido fenólico I ou *glycolipid phenolic I* (PGL-I), têm sido documentadas.

A detecção de anticorpos contra o PGL-I do *M. leprae* com o fim de identificar pessoas infectadas nas quais os sinais clínicos não se tornaram evidentes, pode ser uma vantagem para a interrupção da transmissão, especialmente agora que a implementação de um teste sorológico simples e rápido está sendo avaliada para uso direto nos serviços de atenção básica de saúde pública com o uso de sangue total tem permitido coletar amostras para sorologia em qualquer lugar, ideal para trabalhos em campo e em regiões de difícil acesso.



## 2 Fundamentação Teórica

---

### 2.1 Aspectos clínico-diagnósticos da hanseníase

As classificações que têm sido mais freqüentemente utilizadas são as propostas no VI Congresso Internacional de Leprologia realizado em Madri em 1953, baseadas nos critérios de polaridade definidos por Rabello Jr., ou seja, a tendência que a doença tem de evoluir em direção a um dos seus pólos (formas tuberculóide e virchowiana) e dois grupos interpolares (formas indeterminada e dimorfa); a que tem como critério básico o resultado do exame baciloscópico e a elaborada por meio de critérios clínicos e imunopatológicos estabelecidos por Ridley e Jopling em 1966. Nesta, os pacientes são classificados em dois tipos polares estáveis (tuberculóide polar ou TT e virchowiano polar ou VV) e os interpolares imunologicamente instáveis: tuberculóide subpolar (TTs), dimorfos ou borderlines ou B (dimorfo-tuberculóide – BT; dimorfo-dimorfo – BB e dimorfo-virchowiano – BV) e o virchowiano subpolar (VVs), amplamente utilizada em pesquisas.

O Ministério da Saúde do Brasil adota critérios para classificação operacional em PB e MB, preconizada pela OMS para fins de tratamento, conforme Portaria 1.073 de 26 de setembro de 2000, baseando-se em número de lesões cutâneas e de nervos acometidos e na baciloscopia que, se positiva, classifica o paciente como MB, independente do número de lesões (BRASIL,2001; OPROMOLLA, 2005).

O diagnóstico e classificação da hanseníase têm sido tradicionalmente baseados no exame clínico, especialmente nos Programas de Controle por recomendação da OMS. Os sinais cardinais permanecem a base para o diagnóstico clínico:

- J Lesões de Pele Anestésicas (LPA)
- J Espessamento dos Nervos Periféricos (ENP)
- J Bacilo Ácido-resistente na mancha da Pele (BAP)

A classificação pode ser baseada no número de lesões de pele: paucibacilar (PB) até 5 lesões e multibacilar (MB) com mais de 5 lesões (BRASIL, 2001). Aproximadamente 70% dos pacientes de hanseníase podem ser diagnosticados pela presença de lesão de pele com perda de sensibilidade. Porém, aproximadamente 30% dos pacientes, incluindo muitos multibacilares (MB) não se apresentam com este sinal. O espessamento de um ou mais nervos é um sinal importante que deve ser complementado pela baciloscopia, caso esta última esteja disponível e confiável.

Ponnighaus em 1987, num estudo em Malawi, examinou a acurácia do diagnóstico, particularmente de hanseníase PB, assumindo que os sinais cardinais possuem um alto grau de especificidade quando usados corretamente e o diagnóstico é extremamente fácil se qualquer uma das seguintes situações for encontrada (WHO,2004):

- uma lesão de pele de aparência típica e anestesia definida para leves toques dentro da lesão.
- uma lesão de pele de aparência típica sem evidência de anestesia, mas com um nervo espessado (perto ou distante da lesão).

- uma lesão de pele de aparência típica sem evidência de anestesia ou espessamento de nervo, mas em uma pessoa com seqüela típica de neuropatia hansênica.

- um nervo espessado junto com sinais de acometimento daquele nervo.

- uma lesão de pele de aparência típica sem evidência de anestesia, mas sobre a face.

Porém “lesões de pele de aparência típica e seqüelas típicas” não foram definidas. Estes critérios são muito semelhantes às sugestões recentes por Saunderson 2000 et al de usar dois ou cinco sinais para fazer um diagnóstico acurado (WHO,2002). Em relação ao diagnóstico clínico, embora poucos estudos publicados contenham dados suficientes para permitir o cálculo da sensibilidade de cada sinal cardinal, a tabela do anexo 4 sugere que qualquer um dos sinais é inadequado como método diagnóstico. A presença de placas anestésicas e nervos espessados são mais sugestivos para o diagnóstico de MB do que apenas a contagem do número de manchas da pele.

A baciloscopia tem importância na classificação clínica da hanseníase. O exame baciloscópico é realizado pelo exame microscópico de esfregaços de linfa cutânea dando-se preferência ao esfregaço de raspado dérmico de uma lesão ativa ou área com alteração de sensibilidade, os dois lóbulos auriculares e o cotovelo. Após assepsia dos locais indicados, faz-se uma isquemia pela compressão da pele com pinça cirúrgica e com lâmina de bisturi faz-se uma incisão na pele para obter a linfa sem sangramento. O

material é depositado em lâmina de vidro e flambado em bico de Bunsen. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Nielsen, e o resultado pode ser expresso como positivo ou negativo, bem como na forma de Índice Baciloscópico (IB) proposto por Ridley em 1962, que representa a escala logarítmica de 0 a 6+, de cada esfregaço examinado, constituindo a média dos índices dos esfregaços (LYON,2005; GROSSI,2005).

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

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

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

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

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

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

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

A acurácia de um diagnóstico poderia ser aumentada pela combinação de um teste de diagnóstico simples, capaz de identificar todos os casos (100% de sensibilidade) e de ser negativo em pessoas que não têm hanseníase (100% de especificidade).

A falta de um padrão-ouro de evidência laboratorial de infecção na hanseníase torna difícil estimar a sensibilidade e especificidade desse teste.

Recomenda-se a continuidade de pesquisas sobre testes de fácil aplicação e com boa relação custo-benefício, úteis para identificar a infecção pelo *M. leprae* e o diagnóstico de hanseníase.

## 2.2 Aspectos imunológicos da hanseníase

As micobactérias são fagocitadas por macrófagos através de receptores celulares, de complemento, da fração Fc dos anticorpos e proteínas ligadas a fibronectina. Ainda não se conhece se o *M. leprae* secreta antígenos dentro do fagossoma que transitam pelo citoplasma do macrófago para apresentação classe I e/ou estimulação da apresentação classe II do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), dentro do endossoma (SAMPAIO, 2003).

Nas formas de hanseníase tuberculóide (HT), ocorre aumento da expressão desses receptores cuja atividade no local da doença contribui para defesa (SAMPAIO,2003).

Ativando esses receptores da célula T, as moléculas de adesão (que são moléculas de superfície e acessórias das funções das células T facilitando a interação com a célula apresentadora de antígeno) seriam ativadas contribuindo na resposta imunológica.

A morfologia e composição celular do infiltrado das lesões cutâneas dependem da intensidade da imunidade celular. Nas formas de hanseníase tuberculóide, a imunidade celular se manifesta de forma efetiva. Os macrófagos se transformam em células epitelióides e formam granulomas. Linfócitos CD4+ estão presentes no centro do agregado de células epitelióides enquanto os linfócitos CD8+ estão predominantemente presentes em torno do granuloma. Isso ocorre devido ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), produzido pelos macrófagos, da interleucina 2 (IL-2) e do interferom

gama (IFN- $\gamma$ ), produzidos pelos linfócitos auxiliares CD+4 (Th1= T-*helper*). Nas formas paucibacilares há predomínio do padrão de antígenos HLA dos fenótipos HLA-DR2 e HLA-DR3, garantindo resposta imunológica eficaz.

Nas formas multibacilares predominam o fenótipo HLA-DQ1, relacionado à susceptibilidade e a imunidade humoral está em evidência, predominando linfócitos B e plasmócitos, que produzem anticorpos sem capacidade de defesa. Os linfócitos auxiliares CD4+, que produzem interleucinas 4,5,6,8,10 e 13 (IL-4,IL-5,IL-6,IL-8,IL-10 e IL-13) e os linfócitos T supressores CD+8, que produzem principalmente IL-4 e IL-10, estando ambos difusamente distribuídos entre os fagócitos mononucleares sem qualquer discernimento (KHANOLKAR,1989; MAEDA,2003). A IL-4 e a IL-10 são supressoras dos macrófagos.

A destruição bacilar, no interior dos macrófagos, depende ainda de mediadores de oxidação: ROI (reativos intermediários de oxigênio) e RIN (reativos intermediários de nitrogênio). O PGL-I altera o mecanismo oxidativo dos macrófagos, impedindo-os de destruir os bacilos e de apresentar os determinantes antigênicos aos linfócitos (DIÓGENES, 2001)

O envelope celular da micobactéria contém proporções extraordinariamente altas de complexos glicolipídicos e a purificação de seus componentes tem permitido um estudo sistemático das propriedades imunomoduladoras destas moléculas. Vários desses componentes induzem ou suprimem funções celulares *in vitro* e contribuem para a patogênese da doença (SAMPAIO,2003).

O PGL-I encontra-se livre no tecido infectado e suprime respostas de células T e produção de IFN- $\gamma$  e modula a produção de TNF- $\alpha$  pelos

monócitos *in vitro*. O IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$  exercem um importante papel na formação dos granulomas: o primeiro, ativa mecanismos antimicrobianos nos macrófagos e o segundo, modula os mecanismos inflamatórios com efeito de proteção. Fatores secretados de células aderentes, como IL-10 e prostaglandina E<sub>2</sub>, de pacientes portadores de hanseníase no pólo virchowiano, inibem a proliferação de linfócitos isolados e são incapazes de liberar IFN- $\gamma$  em resposta ao *M. leprae* levando à inabilidade destes indivíduos de ativar monócitos e destruir a bactéria. A produção de anticorpos contra glicolipídeos é considerada ser independente de células T (STEFANI, 1998) já que a indução da resposta humoral regula negativamente a ativação das células Th1 e, por consequência, a ativação dos macrófagos, pela diminuição do IFN- $\gamma$ . A IL-10 é um potente antagonista de resposta imune mediada por células T (SAMPAIO, 2003; CHARLAB, 2001; ANANIAS, 2002; CASTILHO, 2001; OLIVEIRA, 1996; YAMASHITA, 1995).

Similarmente, o TGF- $\beta$ , uma citocina com propriedades reguladoras das funções dos monócitos e células T, encontra-se mais elevado nos pacientes virchowianos, levando à indução da tolerância e/ou supressão das atividades das células Th1. O TGF- $\beta$  inibe a produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e parece favorecer secreção da IL-10, facilitando a multiplicação do *M. leprae* intracelular. Estudos buscam um bloqueador do TGF- $\beta$  (SAMPAIO, 2003).

As manifestações do sistema imunológico do doente ao bacilo são conhecidas como estados reacionais e podem ocorrer antes, durante ou depois do tratamento PQT. Apresentam-se como episódios inflamatórios agudos e subagudos, tanto nas formas multibacilares como nas

paucibacilares, sendo mais comuns nas formas multibacilares (BRASIL, 2001).

Nas fases agudas das formas multibacilares da hanseníase (estados reacionais), histologicamente, as lesões contêm denso infiltrado celular predominantemente de células CD4+, monócitos e neutrófilos (só visualizados na reação tipo 2), células de Langerhans na derme (apenas na reação tipo 1), desaparecimento da Faixa de Unna, expressão aumentada de moléculas de adesão intracelulares (ICAM-1) pelos queratinócitos e expressão de antígeno de função leucocitária 1 (LFA-1) (SAMPAIO,2003).

### **2.2.1 Aspectos imuno-epidemiológicos da hanseníase**

O antígeno glicolípideos fenólico-I ou PGL-I (phenolic glycolipid-I), parte da parede celular do *M. leprae*, é um determinante imunodominante espécie-específica. Seu açúcar terminal, trissacarídeo único ao *M. leprae* que corresponde à fórmula 3,6-di-O-metil- $\beta$ -D-glicopiranosil-2,3-di-O-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranosil-3-O-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranosil, é o principal alvo para anticorpos IgM e IgG em pessoas infectadas pelo bacilo. Devido a sua insolubilidade nos meios aquosos tornam-se necessárias adaptações técnicas para a pesquisa dos anticorpos nos soros humanos como: incorporação em lipossomas, deacilação, sonicação, transformação em antígeno sintético hidrossolúvel e solubilização em solventes orgânicos como o hexano, permitindo a utilização em tampões aquosos (BRETT,1986; CHO,1996).



A fim de facilitar o uso do PGL-I, o açúcar foi sintetizado e ligado diretamente a uma soro-albumina bovina ou através de uma ligação octyl (O) ou phenyl (P) para utilização em reação imunológica em análise de anticorpo. Os seguintes neoglicolipídeos foram produzidos: dissacarídeo-BSA (D-BSA), dissacarídeo natural-BSA (ND-BSA), dissacarídeo natural-octyl-BSA (ND-O-BSA), dissacarídeo natural-phenyl-BSA (ND-P-BSA), trissacarídeo natural-octyl-BSA (NT-O-BSA) e trissacarídeo natural-phenyl-BSA (NT-P-BSA). Ambos, PGL-I nativo e o açúcar sintético mostraram reagir com IgM de um modo altamente específico em pacientes com hanseníase (BRETT, 1983; BRETT, 1986; FUJIWARA, 1997; HUSSAIN, 1990; STEFANI, 1998; KHANOLKAR, 1989; MWANATABWE, 2002; NG, 2000).

O antígeno dissacarídeo ligado a soroalbumina bovina (D-BSA) foi certamente considerado um passo para a direção certa na sorologia em hanseníase (BRETT, 1983; MEEKER, 1986). A alta solubilidade em soluções aquosas que resulta numa melhor reprodutibilidade e linearidade das ligações dos anticorpos é uma vantagem alcançada em todos os antígenos sintéticos.

As técnicas sorológicas são baseadas na detecção de anticorpos específicos anti-PGL-I que refletem a infecção presente ou passada e são úteis para dar um acompanhamento durante a terapia, para investigar a prevalência da doença e da difusão da infecção na comunidade. A técnica ELISA é a mais utilizada na maioria dos estudos, mas é laboriosa, requer equipamentos especializados e não pode ser facilmente utilizada em lugares onde laboratórios não estejam disponíveis (KIT, 2002).

A técnica que tem sido mais viável e estudada é através do ML *Dipstick*, um método simples para detectar anticorpos contra o PGL-I do

*M.leprae* e consiste em diluir soro a 1:50 em reagente detector e incubar o dipstick nesta solução por 3 horas. Como o resultado leva 3 horas para ser lido, foi adaptado utilizando um sistema mais rápido que é o teste de fluxo lateral, o teste *ML Flow*. E quem produz os anticorpos contra o *M.leprae*? Pessoas que foram expostas à bactéria: contatos domiciliares, vizinhos e contatos do âmbito social.

Segundo Klatser et al (1995) e Menzel et al (1987), um contato de um paciente hanseniano é o principal determinante da hanseníase incidente e torna-se claro que a infecção com *M. leprae* é mais prevalente do que a doença.

Testes repetidos de contatos soropositivos sugeriram que um aumento do nível de anticorpos aumenta o risco de desenvolver a doença clínica. O risco de desenvolver hanseníase multibacilar foi demonstrado ser em torno de 24 vezes maior nos contatos soropositivos do que nos contatos soronegativos (DOUGLAS, 2004). Um mapeamento sorológico e um acompanhamento de contatos de portadores de hanseníase é um instrumento útil na detecção precoce de casos novos.

Evidências mostram que o fato de pessoas morarem no mesmo domicílio que os pacientes hansenianos têm um risco aumentado de desenvolver a doença (DOUGLAS, 1996; VAN BEERS, 1996; VAN BEERS, 1999; CUNHA, 1998) e contatos domiciliares de pacientes multibacilares têm um risco de 5-10 vezes maior de desenvolver a doença do que a população geral (VAN BEERS, 1994; VAN BEERS, 1999) e que o tipo de contato não se limita aos intrafamiliares, mas também as relações de vizinhança e sociais (VAN BEERS, 1999). O risco estimado é de aproximadamente 4 vezes maior

entre os vizinhos diretos do que os indivíduos que não tiveram contato com os pacientes (VAN BEERS, 1999).

A excreção nasal do *M. leprae* por indivíduos infectados subclínicamente pode ser responsável pela transmissão, pois seqüências de DNA aparentemente únicas do *M. leprae* têm sido isoladas de esfregaços nasais de muitos indivíduos aparentemente saudáveis que residem em áreas endêmicas. Grandes proporções daqueles que vivem em áreas endêmicas para hanseníase demonstraram soropositividade contra antígenos específicos do *M. leprae* (VAN BEERS, 1994; VAN BEERS, 1999; HATTA, 1995).

### **2.3 Aplicação de testes sorológicos rápidos em hanseníase**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática compreendendo a literatura de 1980 em diante, utilizando a questão da sorologia com PGL-I para identificação dos estudos através das fontes literárias de pesquisa como BIREME/OPAS/OMS, MEDLINE, Cochrane Library, Sociedade Brasileira de Dermatologia, relatórios de Comitês Internacionais, artigos de jornal, teses defendidas e experiências pessoais de autores publicadas em revistas indexadas e não indexadas, para evidências obtidas de estudos controlados randomizados, não randomizados, quasi-experimentais, artigos de revisão, estudos comparativos, seccionais, de correlação, caso-controle, experiências clínicas, opiniões e contato com pesquisadores reconhecidos (COUTINHO, 2003; GFCR, 2003; Base de Dados, 2003) envolvendo intervenções com anti-PGL-I em populações humanas (pacientes MB, PB, contatos e controles,

endêmica e não endêmica) e em relação ao antígeno PGL-I (natural ou semi-sintético, diluição e ponto de corte para soropositividade).

Os bancos de dados indicados em pesquisas eletrônicas identificam apenas metade dos estudos relevantes e esta aproximação foi aumentada pelas pesquisas não significativas que são raramente aceitas para publicação e que tendem a permanecer nos relatórios de departamentos médicos internos.

Os estudos selecionados foram graduados em termos de evidência, baseados numa avaliação objetiva do delineamento e qualidade de cada estudo, e em julgamento subjetivo da consistência, da relevância clínica e da validade externa do conjunto das evidências. As diretrizes usadas nesta revisão foram aquelas recomendadas por *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 1999) desenvolvido pela Agência de Política de Cuidado Médico e Pesquisa dos EUA e empregado extensivamente nas revisões sistemáticas:

### **Grau A**

Ia- Evidência obtida de meta-análise de tentativas controladas randomizadas.

Ib- Evidência de pelo menos uma tentativa randomizada controlada.

### **Grau B**

Ila- Evidência de pelo menos um estudo controlado bem desenhado sem randomização.

Ilb- Evidência de pelo menos um outro tipo de estudo bem desenhado quasi-experimental.

III - Evidência de estudos bem desenhados descritivos não experimentais, tais como comparativo, correlação e estudo de casos.

### **Grau C**

IV - Evidência obtida de relatórios de comitê ou opiniões e/ou experiências clínicas de autoridades respeitadas.

Foram selecionados 96 títulos para fornecimento dos dados científicos a partir de palavras-chave como “sorologia”; “PGL-I”; “Glycolipid Phenolic I”; “anti-PGL-I”; combinação de palavras como “PGL-I e hanseníase”; “estudos em populações humanas”; através de estratégias de busca como “meta-analyses [publication type] OR meta-and\* [Text Word] OR metanal\* [Text Word] OR metanal\* [Text Word] OR ((quantitativ\* [Text Word] OR systematic\* [Text Word] OR methodologie\* [Text Word] AND (review\* [Text Word] OR overview\* [Text Word] OR evaluation\* [Text Word])) OR (“review“ [publication type] AND (medline [Text Word] OR pubmed [Text Word] OR cochrane [Text Word] e DIAGNOSIS (PX) OR INVESTIGATIVE TECHNIQUES (PX) OR “Epidemiologic Methods“ [Me SH Terms] OR “sensitivity and specificity“ [MeSH] OR “ROC Curve“ [MeSH Terms] OR “sensivity and specificity“ [MeSH] OR “sensitivity“ [WORD] OR (“diagnosis“ [SH] OR “diagnostic use“ [SH] OR “specificity“ [WORD] OR (“predictive“ [WORD] AND “value\*” [WORD] para Pubmed e da estratégia de busca “Pt meta-analyses OR Tw meta-anal \$ OR Tw metanal\$ OR ((Tw quantitativ \$ OR W cuantitativ \$) AND (Tw review \$ OR Tw overview \$ OR Tw revis \$ OR Tw valuation \$)) OR Tw systematic \$ OR Tw sistemat \$)

AND (Tw review \$ OR Tw overview \$) OR Tw revis \$ OR Tw evaluation \$))  
OR ((Tw methodologic \$ OR Tw metodol \$) AND (Tw review \$ OR Tw  
overview \$ OR Tw revis \$ OR Tw evaluation \$)) OR (Pt review AND (Tw  
medline OR Tw pubmed OR Tw cochrane )) para LILACS.

O quadro no anexo 3 apresenta os artigos classificados de acordo com o grau de evidência.

Para evitar que a qualidade da extração das informações dos estudos selecionados fosse ameaçada, formulários foram elaborados contendo seções referentes à identificação dos estudos (autor principal, grau de evidência, ano, local de publicação, título, desenho do estudo, questão principal), metodologia (tipo de participantes, variáveis coletadas, análise de dados utilizada), resultados (transcrição dos resultados obtidos nos estudos), conclusões (dos autores dos estudos) e comentários (elaborados pelos revisores).

As características dos estudos quanto ao desenho do estudo, tipo de participantes (pacientes MB, PB, em tratamento ou não tratados, de área endêmica ou não endêmica), a classificação clínica dos pacientes (que nos anos 80, um paciente MB tinha que ter um resultado positivo bacteriológico em mancha de pele de pelo menos 2+, ou seja, de 1 a 10 bacilos encontrados em 10 campos microscópicos examinados; no fim dos anos 90 isso mudou e um paciente é considerado MB quando tem mais de cinco lesões de pele) (OSKAM, 2003), não são similares, o que impossibilita agrupá-los em uma medida-sumário. Observou-se também diferenças quanto à preparação dos antígenos, diluições, pontos de corte considerados para

positivo ou no método de detecção dos anticorpos. A tabela no anexo 5 apresenta os dados principais obtidos dos estudos selecionados.

A descoberta e elucidação da estrutura química de um glicolípido fenólico específico do *M. leprae*, em 1981, e o achado de que era antigênico, em 1982, foi uma das maiores inovações na pesquisa em hanseníase (DAVI, 1991). O PGL-I tem sido usado em muitos estudos mostrando que pacientes hansenianos no pólo lepromatoso do espectro formam grandes quantidades de imunoglobulinas do tipo IgM reagindo contra este antígeno (98% de especificidade e sensibilidade de 80-100%) enquanto pacientes no pólo tuberculóide do espectro apresentam imunoglobulinas específicas em níveis baixos de detecção (15-40% de sensibilidade) (OSKAM,2003)

A detecção de anticorpos IgM contra o PGL-I indica presença de infecção atual ou passada com o *M. leprae*, com ou sem sinais clínicos. Vários resultados demonstram que soropositividade indica infecção (BAKKER, 2005). Títulos de anticorpos parecem estar mais associados ao grau de exposição ao *M. leprae*, pois a distribuição da soropositividade em populações de contatos domiciliares de casos de hanseníase, não se evidenciou mais alta do que em não contatos nas áreas altamente endêmicas, havendo diferenças significativas entre contatos e não contatos em áreas de baixa endemicidade (MENZEL, 1987; CELLONA, 1993). Essa distribuição mostra que não há um ponto de corte entre população normal e pacientes para discernir entre infecção subclínica e doença, mas há uma proporção aumentada de casos de hanseníase entre indivíduos que se expõem temporária ou indiretamente a casos conhecidos da doença (FINE, 1998). Os estudos diferem entre si na escolha dos grupos populacionais

selecionados, quanto ao grau de exposição ao *M. leprae*, formas clínicas da hanseníase, populações tratadas ou não, parecendo interferir nos resultados sobre a sensibilidade dos testes. A variação na tecnologia e no critério para positividade representa uma dificuldade em se obter resultados mais conclusivos, contudo os resultados indicam uma correlação geral.

Os diferentes antígenos sintéticos utilizados e suas diluições e pontos de corte modificam os resultados apresentados, o que se torna uma dificuldade na avaliação de qual o melhor antígeno. O DBSA foi um dos mais usados, na diluição de 1/300 com ponto de corte à densidade ótica de 0.200 e assim, encontrando altas porcentagens de soropositividade nos PB (de 6.1% a 22%). Diluições maiores do soro diminuem a detecção de Ac e pontos de corte maiores diminuem a sensibilidade do teste (CHANTEAU, 1988).

Não houve diferenças significativas entre os métodos ELISA e os métodos rápidos de detecção de anticorpos (*dipstick*) (ROCHE, 1999; MENZEL, 1987; YAMASHITA, 1999; GONZALEZ-ABREU, 1996; BARROS, 2000; BÜHRER-SÉKULA, 1998). A sensibilidade do *dipstick* para detecção de pacientes MB foi de 85,1% e especificidade de 77,7% (BÜHRER-SÉKULA, 2001) e quando associado a número de lesões de pele equivale a 94% de sensibilidade e 77% de especificidade com aproveitamento de 9% na sensibilidade em comparação com a contagem de lesões isoladamente (BÜHRER-SÉKULA, 2000).

Um estudo feito por Cartel et al (1990) em relação aos testes usando o trissacarídeo sintético como antígeno, descreve a diminuição da especificidade dos testes que o utilizam, sendo considerado duvidosos. Porém, o antígeno, a diluição, critérios de classificação para MB e a



população estudada são diferentes dos que foram utilizados no estudo de Bühner-Sékula et al, em 2001.

São poucos os artigos na literatura com intervenção em populações de contatos, não permitindo uma análise crítica. A maioria, porém, os refere como importantes determinantes na incidência da hanseníase podendo atuar como fonte de transmissão. Portanto, os contatos precisam ser mais bem estudados.

Contatos infectados de pacientes hansenianos podem ser detectados, através da detecção de anticorpos IgM contra o PGL-I para verificação de infecção subclínica (KLATSER, 1996; DOUGLAS, 1984; CHANTEAU, 1987; SINGH, 1994; SOARES, 1994). Uma alta incidência de infecção subclínica entre contatos domiciliares com soropositividade variou entre 14,2% e 42,59%. Porém, deve-se levar em consideração os diferentes antígenos e diluições utilizados nos estudos assim como as diferenças entre as populações estudadas.

O percentual de desenvolvimento de doença entre contatos soropositivos sugere que a sorologia com anti-PGL-I poderia ser útil como teste prognóstico, sendo que para melhor definição é necessário acompanhar uma população de área endêmica por longo período (CELLONA, 1993). Um acompanhamento de 5-7 anos realizado em contatos apresentou uma chance de 34,4 de desenvolvimento de hanseníase multibacilar nos contatos que eram soropositivos quando comparados aos contatos soronegativos (DOUGLAS, 2004).

Características diferentes quanto à endemicidade do local estudado, variações geográficas fatores ambientais como a possível exposição a outras

bactérias que parecem estimular a resposta imunológica; fatores genéticos individuais aumentando ou diminuindo a susceptibilidade a infecções são dificuldades reais levadas em consideração ao se questionar um resultado sorológico numa população.

Alta soropositividade ao PGL-I é comum em áreas hiperendêmicas e encontra-se elevada mesmo em área de baixa endemicidade, porém a taxa de positividade entre contatos domiciliares não se relacionou com o tipo de hanseníase do caso índice (CI) ou duração do tratamento do CI, mas com o tempo de exposição ao CI (HUSSAIN, 1990; MENZEL, 1987) e são similares aos não contatos, sugerindo um risco uniforme de exposição numa população de área altamente endêmica (VAN BEERS, 1994; KRISHNAMURTHY, 1991; BAGSHAWE, 1990; VAN BEERS, 1999).

Para outros autores, a alta prevalência de soropositivos em contatos de pacientes virchowianos evidencia que infecção subclínica com *M. leprae* é comum (MENZEL, 1987; SAAD, 1990; DESFORGES, 1989; STEFANI, 1998) e está relacionada ao tipo de hanseníase do paciente envolvido, mas não há correlação entre soroprevalência com PGL-I e prevalência da doença que possa ser utilizada para o diagnóstico de infecção em uma população (CHANTEAU, 1992; DESFORGES, 1989; SOEBONO, 1992; VERHAGEN, 1999). Os estudos demonstram que o uso de testes sorológicos para detecção de Ac contra Ag do *M. leprae* é útil para diagnosticar pacientes multibacilares e limitados para os paucibacilares (CELLONA, 1993; JAYAPAL, 2001; CHANTEAU, 1989; GROENEN, 1990; KUMAR, 1998; PARKASCH, 2000; PETCHCLAI, 1988; STICH-GROH, 1992).

Segundo alguns autores, a soropositividade é maior nos mais jovens e declina com o aumento da idade (VAN BEERS, 1994; MENZEL, 1987; BAGSHAWE, 1990; WU, 2002) e em mulheres (FINE, 1998; ULRICH, 1991; CHANTEAU, 1992; VERHAGEN, 1999; YAMASHITA, 1993). Em geral, crianças e mulheres em idade fértil produzem uma quantidade maior de anticorpos. Entre 5 a 9 anos de idade o grande número de soropositivos nesta faixa etária é evidência da extensa exposição, refletindo precocidade na exposição ao bacilo da hanseníase e boa capacidade de sensibilização imunológica dos jovens (MENZEL, 1987; CHANTEAU, 1992; VERHAGEN, 1999).

Um único estudo favoreceu o uso de IgA através de ELISA para detectar PGL-I nativo ou DBSA como sendo melhor do que IgM por se apresentar mais elevada ou presente nos pacientes paucibacilares ou com IB negativo e contatos (CHUJOR, 1991), porém a amostra utilizada não permite confirmar os resultados sendo necessário realizar estudo com uma amostra maior.

Trabalhos realizados em alguns países endêmicos como Indonésia e Brasil, com padrões diferentes de distribuição da soropositividade em crianças escolares, não permitiram concluir que soropositividade ao PGL-I em escolares seja útil como indicador da magnitude da doença em uma área selecionada (VAN BEERS, 1996; BAGSHAWE, 1990), porém as diferentes taxas de soropositividade em áreas não endêmicas e endêmicas podem refletir infecção subclínica (KLATSER, 1996; DUTRA, 2001).

Foi demonstrada uma correlação entre níveis de Ac por ELISA e índices bacterianos (IB) (BÜHRER-SÉKULA, 2001; CELLONA, 1993;

CHUJOR, 1991; CHO,2001; SULÇEBE, 1990; ROY, 1990; STICH-GROH, 1992). Porém, difícil explicar porque alguns pacientes com IB muito altos têm baixa reatividade ou até ELISA negativo. Uma explicação é que talvez a reatividade ao ELISA seja dependente da presença ou ausência da antigenemia. A antigenemia estimula a produção de Ac que desempenha papel significativo na reatividade ao ELISA. Quando Ag são fixados nos tecidos e não são encontrados em quantidades suficientes no sangue, o ELISA será negativo mesmo diante de um IB elevado. E a presença de antigenemia adequada poderia resultar em um ELISA positivo quando o IB é baixo (CELLONA, 1993; STICH-GROH, 1992).

Vários estudos têm mostrado que testes sorológicos podem ser empregados também para identificar indivíduos que têm um alto risco de desenvolver a doença (notavelmente os multibacilares) entre contatos domiciliares e na comunidade (DOUGLAS, 2004; KLATSER, 1996). Chanteau *et.al.* afirmam que o risco relativo de lepra em contatos é de 30,8 vezes mais do que em não contatos (CHANTEAU, 1993; MATOS, 1999). O percentual de desenvolvimento de doença foi de 2 a 5% entre o grupo de contatos soropositivos (CELLONA, 1993; CHANTEAU, 1993) sendo maior para aqueles contatos que dormem no mesmo quarto, seguidos dos que vivem na mesma casa (VAN BEERS, 1999).

Os domicílios de pacientes MB têm maior risco de desenvolvimento de doença 13,7 vezes mais do que domicílios sem qualquer contato com paciente portador de hanseníase. Contatos domiciliares de pacientes PB têm 5,2 vezes mais risco de desenvolver doença (VAN BEERS, 1999). O risco para vizinhos de pacientes MB é similar ao risco de contatos domiciliares de

pacientes PB indicando que ambos, o tipo de hanseníase do caso primário e a distância do caso primário são fatores determinantes (VAN BEERS, 1999). Alguns indivíduos soropositivos desenvolveram doença dentro de 2 anos (HUSSAIN, 1990) sem elevação dos níveis de PGL-I porém, a diminuição nos níveis de PGL-I pode refletir resposta de defesa efetiva contra infecção subclínica (BAGSHAWE, 1990; VAN DEN BOSS, 1999).

Pacientes soropositivos podem se tornar soronegativos e vice-versa e uma soroconversão de soronegativo para soropositivo poderia indicar doença (DOUGLAS, 1990), porém soroconversão ocorre com mais frequência do que o desenvolvimento da doença clínica (BAGSHAWE, 1990).

A soropositividade não é indicador de hanseníase e sim um indicador de infecção com *M.leprae* (BAKKER, 2005).

### **3 OBJETIVOS**

---

#### **3.1 Objetivo geral**

Estimar a taxa de soropositividade em contatos intra e peridomiciliares de hanseníase utilizando teste sorológico para detecção de anticorpos IgM contra o glicolípido fenólico I.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

3.2.1. Estabelecer relação de soropositividade com sexo, idade, grupos MB e PB, forma clínica e tipo de convivência com o caso índice.

3.2.2 Definir uma coorte de contatos para acompanhamento visando o diagnóstico precoce da hanseníase e maior conhecimento dos fatores de risco de adoecer.

## 4 METODOLOGIA

---

### 4.1 Tipo de estudo

Estudo transversal e descritivo do tipo inquérito soroepidemiológico para estimar a prevalência da soropositividade em contatos domiciliares e peridomiciliares de todos os casos novos notificados como hanseníase (casos índices – CI) no período de 1998 a 2002 e residentes no segundo distrito sanitário de Duque de Caxias.

### 4.2 Amostra

A amostra é do tipo sistemática não probabilística, representada pelos contatos dos CI notificados pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Duque de Caxias (DC), no 2º Distrito, no período de 1998 a 2002.

### 4.3 Área de estudo

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2004), o município de Duque de Caxias possui 464,57 Km<sup>2</sup> de extensão territorial, e está localizado na região metropolitana do Estado do Rio de Janeiro e compõe a conhecida Baixada Fluminense, junto com os Municípios de Nova Iguaçu, São João de Meriti, Japerí, Belford Roxo, Queimados e Nilópolis, correspondendo a 35% da área.

O município de Duque de Caxias é dividido em quatro distritos: o 1º distrito, Duque de Caxias, e o 2º distrito, Campos Elísios, são de

características urbanas; já o 3º distrito, Imbariê, e o 4º distrito, Xerém, são de características predominantemente rurais.

O segundo distrito de Campos Elíseos (mapa no anexo 7), apresenta coeficiente de prevalência de hanseníase de 6,62 e incidência de 4,09 por 10 mil habitantes, valores considerados alto e hiperendêmico. A população é de 237.036 habitantes, ocupa uma área na região centro-oeste do município correspondente a 2482,4 hab./ Km<sup>2</sup>, apresentando características predominantemente urbanas e compreende 14 bairros<sup>1</sup>. Com relação à distribuição da doença nos bairros, entre 1996 e 2001, Jardim Primavera apresentou o maior número de casos de hanseníase com 101 casos (19,2%) e posteriormente, Saracuruna com 95 (18%), Pilar com 56 (10,6%) e Campos Elíseos com 54 casos (10,2%).

### **4.3 Variáveis do estudo**

Serão analisadas aquelas que permitem estabelecer relação de soropositividade pelos resultados da sorologia anti-PGL-I com tipo de domicílio, forma clínica da hanseníase e tipo de convivência com o CI, sexo, idade além da classificação operacional MB/PB.

### **4.4 Definição de domicílio e peridomicílio**

Domicílio é a casa onde um caso índice reside. Peridomicílio é a casa construída na área adjacente ao muro do domicílio, onde moram os familiares ou não familiares do caso índice.

---

<sup>1</sup> Campos Elíseos( sede), Jardim Primavera, Saracuruna, parte de Santa Cruz da Serra, Parque Fluminense, Pilar, Vila São José, São Bento, parte da Cidade dos Meninos, Figueira, Cangulo, parte da Chácara Rio- Petrópolis e Arcampo, e parte do Parque Eldorado

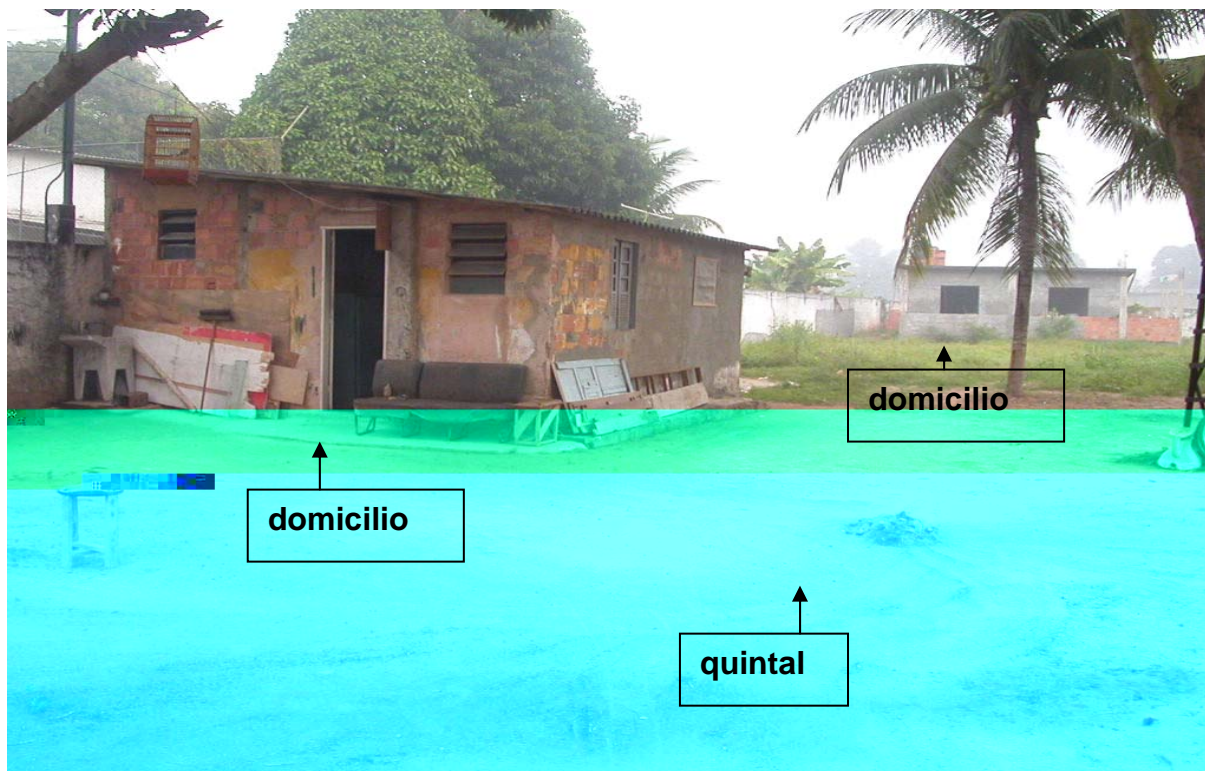


#### 4.5 Definição de contato

Considerou-se contato todos aqueles da mesma família que residem juntos aos casos índices (caso primário de hanseníase notificado ao Sistema de Notificação de Agravos de Notificação Compulsória – SINAN – do município de Duque de Caxias) e/ou com freqüentes relações sociais e vizinhos do mesmo quintal e/ou com freqüentes relações sociais.

- Contato domiciliar - São todas as pessoas que residem ou residiram no mesmo domicílio do caso índice por um período mínimo de 3 meses, durante os 5 anos anteriores à data do diagnóstico, aqueles que não pernoitam no domicílio porém convivem diariamente no seu interior e outros indivíduos que pernoitam no domicílio pelo menos 1 vez por semana.
- Contato peridomiciliar – Pessoas que habitam o mesmo quintal \* pelo período definido acima.
- Contato social – Aqueles que freqüentam o domicílio do caso índice, porém não habitam o domicílio e o peridomicílio, ou mantém relação profissional ou de amizade fora do domicílio.

**FIGURA 1: EXEMPLO DE QUINTAL COM DOIS DOMICÍLIOS VISITADOS.**



\*Definição de quintal – segundo o dicionário da língua portuguesa, quintal é um pequeno terreno, muitas vezes com jardim ou com horta, atrás da casa (Aurélio,1999). Para fins operacionais da pesquisa, foi estabelecido como quintal a área adjacente a casa delimitada por um muro.

#### **4.6 Definição de tipo de convivência**

Diária – Aqueles que convivem diariamente com o caso índice e os que convivem diariamente sem pernoite.

Não diária – Aqueles que convivem 1 vez por semana, mais do que 1 vez por semana, 1 vez a cada 15 dias ou 1 vez por mês.

#### **4.7 Critérios para inclusão dos casos índices**

Critérios de inclusão – os casos novos de hanseníase diagnosticados no período entre 1998 a 2002 (de 01/01/1998 a 31/12/2002).

Critérios de exclusão – todos os demais casos de hanseníase que não correspondem ao período entre 1998 a 2002 e os 25 casos novos detectados entre os contatos, nas visitas domiciliares, que foram eliminados do estudo.

#### **4.8 Procedimento para o inquérito domiciliar e peridomiciliar**

Foram realizadas visitas domiciliares com auxílio de profissionais de saúde dos Programas de Saúde da Família (PSF), do Posto Médico Sanitário de Campos Elíseos e dos Postos de Saúde de Jardim Primavera e Saracuruna. Foi feito treinamento das equipes PSF e dos demais profissionais para trabalho em campo. Todos os contatos domiciliares e peridomiciliares foram examinados.

##### **4.8.1 Visitas domiciliares**

As visitas domiciliares e peridomiciliares ocorreram nos meses entre maio e dezembro de 2003 numa frequência aproximada de duas vezes por semana.

Cada visita foi precedida de um contato pessoal com o caso-índice feito por enfermeiros ou agentes comunitários das equipes do PSF designados com o nome de articuladores locais. Estes forneciam as devidas

explicações sobre a pesquisa, ofereciam o termo de consentimento (anexos 8 e 9) e o recebiam assinado e agendavam a data da visita para realização dos exames clínico e sorológico. O sigilo sobre a condição do paciente foi mantido sempre que solicitado. Para isto, foi elaborado outro termo de consentimento direcionado ao contato peridomiciliar, que fornecia explicações sobre o trabalho mas sem mencionar a doença do caso-índice. Para evitar as perdas, cada domicílio foi visitado até três vezes.

#### **4.8.2 Exame dos Contatos**

O exame dos contatos foi feito por critérios utilizados na técnica semiótica do exame dermatoneurológico (SAMPAIO, 1998) que consiste em:

Exame objetivo:

- Inspeção: foi feita a ectoscopia para procura de lesões cutâneas e deformidades físicas;
- Palpação: das lesões e dos nervos periféricos.
- Pesquisa da sensibilidade: foi realizada a prova do éter sulfúrico para a pesquisa da sensibilidade térmica usando um chumaço de algodão embebido em éter e outro de algodão seco que foram tocados de forma rápida e alternada nas manchas e área de pele normal, ao tempo em que se perguntava ao paciente quanto à sensação de frio (gelado) ou quente (seco). A sensibilidade dolorosa foi verificada por meio de agulhas de injeção descartáveis, tocando-se a ponta e o cabo e perguntando ao paciente se ele sabia distinguir rapidamente entre a ponta e o cabo da agulha. A sensibilidade tátil foi pesquisada por meio de um chumaço de algodão levemente atritado na pele e perguntando ao paciente se estava sentindo o toque ou não.

O teste da histamina, que se baseia na integridade de ramificações de nervos periféricos foi realizado em casos específicos de suspeita da forma indeterminada, depositando uma gota de solução milesimal de histamina na

área suspeita e na área de pele sã e fazendo uma punctura superficial sem sangramento dentro da gota. Na lesão de hanseníase não há o eritema reflexo secundário presente normalmente pela tríplice reação de Lewis (eritema primário em até 20 segundos; eritema reflexo secundário após 20-40 segundos e pápula edematosa, urticariforme no local da punctura depois de 1-3 minutos).

O teste de histamina não é recomendável para pessoas de pele escura, pois, neste caso, é difícil visualizar os eritemas primário e secundário (BRASIL, 2001)

Após exame dermatoneurológico foi realizado exame sorológico em todos os contatos utilizando o teste de fluxo lateral (*ML Flow*).

#### **4.9 Exames laboratoriais**

Além das técnicas semióticas úteis para o diagnóstico de hanseníase nos contatos como os testes para pesquisa da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil e o teste da histamina, foram utilizados exames laboratoriais como o exame histopatológico, obtido por biópsia da pele, para confirmação dos casos suspeitos identificados clinicamente.

Nestes casos, o paciente foi encaminhado a um Posto de Saúde escolhido como referência ou para o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, de acordo com a disponibilidade e acesso mais fácil para o paciente, para a realização da biópsia por médicos dermatologistas previamente contatados. O material biológico foi colocado imediatamente em formol a 10% e encaminhado ao Serviço de Patologia do Hospital Universitário onde foram feitas coloração de rotina com Hematoxilina-Eosina (HE) e processamento dos cortes histológicos para o diagnóstico histopatológico.

#### 4.9.1 Sorologia com *ML Flow* teste

Trata-se de um teste imunocromatográfico (BÜHRER-SÉKULA, 2003) que utiliza o antígeno semi-sintético NT-P-BSA para detectar anticorpos da classe IgM específicos contra o glicolípido fenólico-I (PGL-I) do *M. leprae*, no soro humano ou no sangue, refletindo a carga bacilar do paciente.

O teste é composto por um cartucho de plástico retangular, achatado, com cerca de 8,0 cm de comprimento; 1,5 cm de largura e 0,5 cm de espessura. Apresenta numa das extremidades de sua superfície um receptáculo redondo para amostras (onde se coloca soro ou sangue). No centro, há uma abertura também retangular identificada com as letras “T” e “C”, que significam teste e controle, respectivamente, conhecida como zona

de teste, como exemplificado n002 (iref[(r985( )]]TJ2.94 -2.3 TD-0.0002 Tc0.7826 Tw[Nam rgiã

agmenta de deteção eitho de caríacurasmóveis( )]]TJ-3.017 -2.3 TD-0.0005

A polpa digital do segundo dedo da mão esquerda (ou direita se o paciente for canhoto) é desinfetada com compressa de álcool. Com lanceta apropriada, faz-se uma punctura com perfuração e coleta-se cerca de 5 $\mu$ l (microlitros) de sangue com um tubo capilar, tocando o sangue com o tubo e este sangue é depositado no receptáculo para amostras no dispositivo do teste. Adiciona-se 130  $\mu$ l de solução tampão. O líquido é absorvido, fluindo através das linhas do antígeno e de controle. Se o anticorpo da amostra for específico à hanseníase, ele se ligará ao antígeno e uma linha vermelha aparecerá na zona de teste.

A leitura do resultado é realizada após 5 minutos, a presença de uma linha indica um resultado negativo e duas linhas resultado positivo. A positividade é quantificada em 1+, 2+, 3+ e 4+, considerando-se a intensidade da pigmentação na linha de teste (ANEXO 2).

Um resultado positivo significa presença de anticorpos específicos contra o PGL-I do *M.leprae*. Esta soropositividade está relacionada à carga bacteriana do paciente e a detecção destes anticorpos pode tornar-se, portanto, um indicador para confirmar o diagnóstico de multibacilares (MB).

O *ML Flow* foi realizado seguindo o protocolo de execução:

1. Remover o dispositivo de teste do invólucro protetor e colocá-lo na posição horizontal sobre uma bancada com o receptáculo redondo para a amostra e o visor quadrado do dispositivo de teste para cima. Este visor contém duas faixas; uma faixa do antígeno (T), situada mais próxima do receptáculo para a amostra e uma faixa de controle (C).
2. Abrir o frasco com o fluido de amostra.

3. Pôr 5 µl de sangue no receptáculo redondo destinado a amostra e adicionar, logo após, 130 µl de fluido de amostra no mesmo receptáculo.

Dar início ao cronômetro.

4. Fechar o frasco com o fluido de amostra e armazenar a temperatura ambiente para uso posterior.

5. Ler o resultado após 5 minutos. A leitura de resultados feita por mais de 20 minutos depois da adição de sangue e fluido de amostra não é válida.

#### **4.10 Informações fornecidas aos contatos testados**

Contatos soronegativos- quando o teste foi negativo, o paciente foi informado de que ele não estava doente, porém não garantimos que nunca desenvolveria a hanseníase e por isso recebeu orientações de contatar o serviço de saúde caso houvesse lesão suspeita.

Contatos soropositivos- quando o teste foi positivo, o paciente foi informado de que ele não estava doente mas havia um risco maior de desenvolver hanseníase no futuro e deveria procurar o serviço de saúde ao notar lesão suspeita para que fosse feito o diagnóstico precoce e que seria acompanhado clinicamente em consultas a cada 6 meses, durante 5 anos, para verificação de sinais e sintomas de hanseníase, objeto de outro estudo.

#### **4.11 Recursos**

O estudo contou com recursos humanos da Unidade de Saúde e do Programa de Saúde da Família (PSF) da Secretaria Municipal de Saúde de



Duque de Caxias (SMS-DC) e alunos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Para o trabalho de campo foram formadas quatro equipes, cada uma composta de um dermatologista, um profissional de saúde da SMS-DC residente no distrito da pesquisa (articulador local) e dois alunos da graduação em Medicina (UFRJ). O apoio financeiro foi fornecido pela Netherlands Leprosy Relief (NLR). O projeto também contou com o apoio do Departamento de Pesquisas Biológicas do Royal Tropical Institute (KIT) de Amsterdã.

#### **4.12 Análise e processamento dos dados**

Os dados foram coletados em questionários padronizados com as variáveis do estudo (anexos 10 e 11), elaborados para este fim, codificados e analisados no software EPI\_INFO/WHO/6.01.

#### **4.13 Aspectos éticos**

Todos os procedimentos envolvendo seres humanos seguiram os regulamentos locais. Os pacientes não foram expostos a perigo algum ou a aumento de riscos como resultado desse estudo. Apesar da técnica de punção de sangue do dedo ser uma técnica invasiva, ela não representa risco médico. As agulhas utilizadas foram descartáveis especiais, embaladas individualmente e cujas agulhas retráteis são especialmente desenhadas para prevenir acidentes. Todos os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa (os casos índices e os contatos forneceram autorização prévia de acordo com formulário anexo). O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética

e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Rio de Janeiro- Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ Faculdade de Medicina, e devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa constituído nos Termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em 09/04/2003 através do expediente de número 191/03.

## 5 RESULTADOS

---

Em 390 domicílios de casos de hanseníase notificados no período do estudo no 2º distrito do município de DC, foram identificados 2130 contatos e destes, 1866 foram submetidos ao teste sorológico, o que corresponde a 87,6% do total de contatos. As razões para perda de 12,4% (264) foram mudança de domicílio, óbitos, ausência no momento do exame, recusa. A soropositividade encontrada ao *ML Flow* foi de 15,7%.

A relação de positividade sorológica com o sexo não mostrou diferença sendo de 54% feminino (158/1011) e 46% masculino (134/855) (**tabela 1**).

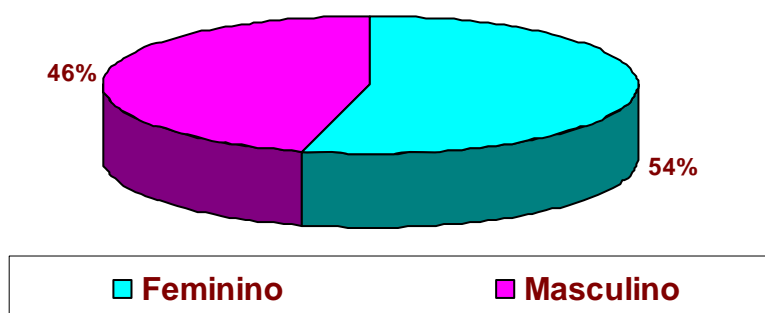
**Tab 1- Soropositividade Anti-PGL- I e relação com sexo em contatos domiciliares/peridomiciliares de pacientes de hanseníase em D. Caxias-RJ**

Sexo	PGL- I negativo	PGL - I positivo	Total
Feminino	853	158	1011
	54,2%	54,1%	54%
Masculino	721	134	855
	45,8%	45,9%	46%
Total	1574	292	1866
	100%	100%	100 %

Fonte: Projeto DC/UFRJ N: 2.130 (264 não testados)

---

**Gráfico 1: Soropositividade Anti-PGL-I e relação com sexo em contatos domiciliares/peridomiciliares de pacientes de hanseníase em D. Caxias-RJ**



Fonte: Projeto DC/UFRJ N: 2.130 (264 não testados)

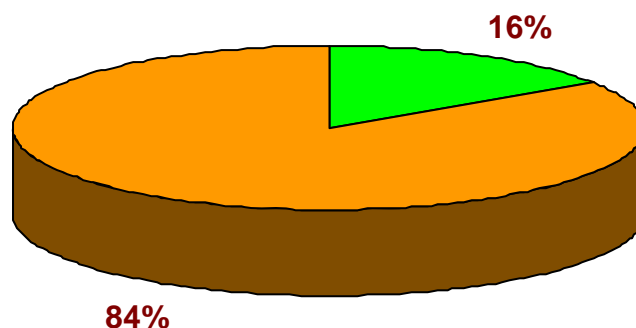
Quanto à positividade relacionada à idade foi de 13,8% (81/585) para os menores de 15 anos, que correspondem a 31% da amostra. Entre os maiores de 15 anos, que correspondem a 68% da amostra, a positividade foi de 16% (211/1281) (**tabela 2**).

**Tab 2 - Soropositividade Anti-PGL- I e relação com a idade em contatos domiciliares/peridomiciliares de pacientes de hanseníase em D. Caxias-RJ**

Idade	PGL negativo	PGL positivo	Total
Menor ou igual a 15 anos	504 86,2%	81 13,8%	585 31,4%
Maior de 15 anos	1070 83,5%	211 16,5%	1281 68,6%
<b>Total</b>	<b>1574 84,4%</b>	<b>292 15,6%</b>	<b>1866 100%</b>

Fonte: Projeto DC/UFRJ N: 2130 (264 não testados)

**Gráfico 2: Sorologia com Anti-PGL-I em contatos domiciliares/ peridomiciliares de pacientes com hanseníase em D. Caxias-RJ**



■ Soropositivo ■ Soronegativo

N total= 2130 N realizado= 1866 (87,6%) Perda= 264 (12,4%)

Na relação entre soropositividade e tipo de contato (domiciliar/ peridomiciliar), 15,8% (162/1023) dos soropositivos residem no domicílio e 15,6% (129/826) no peridomicílio, sem diferença significativa (**tabela 3**).

**Tab 3 - Soropositividade Anti-PGL- I e situação dos contatos domiciliares/peridomiciliares de pacientes de hanseníase segundo moradia no domicílio e no peridomicílio do CI**

Tipo de contato	PGL negativo	PGL positivo	Total
Domiciliar	861 84,2%	162 15,8%	1023 100%
Peridomiciliar	697 84,4%	129 15,6%	826 100%
Total	1558 84,3%	291 15,7%	1849* 100%

Fonte: Projeto DC/UFRJ\* N: 1866 (17 contatos sem informação da situação de domicílio)

Na tabela 4 observa-se que no total de contatos analisados com os respectivos CI apresentavam um percentual de 58,85% (1014/1723) para MB e 41,14% (709/1723) para PB. Entretanto, a relação de soropositividade, foi 2 vezes maior nos contatos de CI, MB (69,1% =190/275) em relação aos PB (30,9%= 85/275), diferença essa significativa,  $p= 0,0013$  (tabela 4).

**Tab 4 - Soropositividade Anti-PGL- I no total de contatos e relação com casos índices (CI) MB e PB**

Classificação			
Operacional	PGL negativo	PGL positivo	Total
MB	824	190	1014
	56,9%	69,1%	58,85%
PB	624	85	709
	43,1%	30,9%	41,14%
Total	1448	275	1723*
	84,03%	15,96%	

**P= 0, 0013 Odds ratio: 0, 41< OR <0, 76 – 0, 56 IC: 95%**

\*N: 1866 (não foram considerados 143 contatos cuja classificação operacional do CI apresentou incongruências ou não foi informada)

Dos 1014 contatos de CI relacionados a MB, 190 (69,1%) contatos foram soropositivos. Entre os contatos de MB, 97 eram contatos com forma clinica dimorfa (D) e 71 eram contatos com forma clinica virchowiana (V). Vinte e dois CI entre os MB (11,5%) não foram considerados por não apresentar informação sobre forma clinica ou incongruência entre forma clinica e classificação operacional.

Relacionando a soropositividade dos contatos com as formas clinicas dos CI, 262 (15,7%) foram soropositivos. Entre os soropositivos, 97 (17,29%)

são contatos de CI com forma clínica D; 71 (19,45%) são contatos de CI com forma clínica V; 25 (10,9%) são contatos de CI com forma clínica I e 69 (13,32%) são contatos de CI com forma clínica T, não havendo diferenças significativas entre as formas clínicas dos CI e a soropositividade (**tabela 5 e 6**).

**Tab 5. Soropositividade dos contatos e relação com forma clínica do CI**

Anti-PGLI	Dimorfa	Indeterminada	Tuberculóide	Virchowiana	Total
1+	66	18	52	40	176
	37,5%	10,22%	29,54%	22,72%	
2+	23	6	11	24	64
	35,9%	9,4%	17,2%	37,5%	
3+	8	0	4	5	17
	47,1%	0,0%	23,5%	29,4%	
4+	0	1	2	2	5
	0,0%	20%	40%	40%	
Positivos	97	25	69	71	262
	17,29%	10,9%	13,32%	19,45%	15,7%
Negativos	464	204	449	294	1411
	32,88%	14,45%	31,82%	20,83%	
Total	561	229	518	365	1673

O resultado do Anti-PGL I não foi realizado em 50 contatos ao relacionar com forma clínica do CI.

**Tab 6. Soropositividade Anti-PGL- I no total dos contatos e relação com formas clinicas dos casos índices MB.**

Forma clinica do CI	Contatos com Anti-PGL I positivo	%
Dimorfa	97	51%
Virchowiana	71	37,36%
Total	190	100%

Perdas: 22 (11,57%)

Relacionando soropositividade e soronegatividade com tipo de convivência com os casos MB também não houve associação significativa **(tabela 7).**

**Tab 7. Soropositividade de contatos em relação ao tipo de convivência com o CI**

Tipo de convivência com CI	Anti-PGL I positivo (%)	Anti-PGL I negativo (%)	Total
Diária	185 97,4%	762 94,3%	947
Não diária	5 2,6%	46 5,7%	51
Total	190	808	998

Descartado o tipo de convivência em 725 contatos (42,07%) devido a falta de informação na coleta dos dados.



## 5 DISCUSSÃO

---

Considerando que o objetivo principal do estudo é determinar a prevalência de soropositividade em contatos de pacientes de hanseníase, o achado de 15,7% de positividade em contatos é alto, mas está dentro do esperado para uma área endêmica com programa de controle razoável. Segundo Dutra (2001), em estudo feito em escolares, em Minas Gerais, encontrou 18,26% de soropositividade utilizando ELISA em área de alta prevalência e 15% em área de baixa prevalência utilizando ND-O-BSA como antígeno.

Segundo a literatura consultada para a revisão sistemática, a alta soropositividade entre contatos domiciliares variou entre 2,7% a 42,59%. Porém, deve-se levar em consideração os diferentes antígenos e diluições utilizadas nos estudos, assim como as diferenças entre as definições de contato utilizadas, bem como a endemicidade das populações estudadas.

Características diferentes quanto à endemicidade do local estudado, variações geográficas, fatores ambientais, possível exposição a outras bactérias que parecem estimular a resposta imunológica, fatores genéticos individuais aumentando ou diminuindo a susceptibilidade a infecções, são dificuldades reais levadas em consideração ao se discutir resultados sorológicos numa determinada população.

A informação sobre perdas também é importante. Se o estudo foi feito em um lugar com programas de controle de hanseníase de bom desempenho, isso provavelmente diminui o potencial de perdas de

informação dos contatos. Ainda sobre as perdas, diferenças entre idade e sexo podem ser ajustadas enquanto fatores como estado socioeconômico ou nutricional quando não coletados, podem interferir nos resultados (BAKKER, 2005).

Na população de contatos estudada, não se observou diferença da soropositividade em relação ao sexo e nem com a idade (tabelas 1 e 2).

De acordo com a literatura, a soropositividade é maior nos mais jovens, declinando com o aumento da idade (VAN BEERS, 1999; BRETT, 1983; YAMASHITA, 1999), e em mulheres (ANANIAS, 2002; SIGN, 1999; ULRICH, 1991; ROCHE, 1999; GONZALEZ-ABREU, 1996).

Em geral, crianças e mulheres em idade fértil produzem uma quantidade maior de anticorpos. O grande número de soropositivos na faixa etária entre 5 a 9 anos talvez possa refletir uma extensa e precoce exposição ao bacilo da hanseníase e boa capacidade de sensibilização imunológica dos jovens (BRETT, 1983).

A relação entre idade e soropositividade é importante, mas apresenta dificuldades: idade da exposição (estabelecer tempo de permanência do indivíduo na família a partir da data de detecção do caso primário); idade do evento (quando se tornou infectado e quando adoeceu); idade cronológica (a partir de quantos anos convive em área endêmica ou com alguém bacilífero). Há diferentes categorias de idade não definidas nos diversos estudos (BAKKER, 2005).

Muitos estudos encontram alta incidência em crianças (na faixa etária entre 5-14 anos). Crianças masculinas mais do que em femininas nos contatos domiciliares. Segundo a OMS, os casos novos detectados em 2001

foram 2 vezes mais freqüentes em homens do que em mulheres porém somente em 6% dos pacientes documentados sabia-se o sexo (BAKKER,2005).

A forma clinica da hanseníase do caso índice pode introduzir um viés de interpretação dos resultados. A classificação do paciente, se MB ou PB, parece ser mais importante do que o número de casos índices levando-se em consideração a fonte de transmissão somada à susceptibilidade individual determinada por fatores genéticos, teoria suportada por Beiguelman (1998) e Rotberg (1937). Estudos em gêmeos monozigóticos revelaram altos índices de concordância da doença e confirmam a hipótese de que a herança genética é um componente importante da susceptibilidade (FROST, 1938; CHAKRAVARTI, 1973).

A alta prevalência de soropositivos em contatos de pacientes virchowianos evidencia que a infecção subclínica por *M.leprae* é comum e está relacionada ao tipo de hanseníase do caso índice (SAMPAIO,2003; MENZEL, 1987; YAMASHITA, 1999).

A relação de soropositividade com a classificação operacional MB/ PB aqui analisada, é 2 vezes maior com os casos MB em relação aos PB (tabela 4). Estudos relativos ao adoecimento de contatos mostram um risco mais alto (MATOS, 1999), mas isso pode ser explicado pela classificação dos MB no campo, que inclui muitos casos *Borderline* Tuberculóide (BT) e Tuberculóide subpolar (TTs) como MB, o que, desde a introdução da PQT vem aumentando a proporção dos MB em todo o mundo (GONZALEZ-ABREU, 1996) e pelos diferentes critérios utilizados nos estudos que definem MB, como a classificação da OMS (que relaciona contagem de lesões e de nervos

periféricos envolvidos), a classificação brasileira (que também relaciona a contagem de lesões, de nervos periféricos envolvidos e baciloscopia) e a classificação de Ridley & Jopling (através de critérios clínicos e imunopatológicos). Atualmente, o critério de classificação da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil utiliza somente a contagem do número de lesões cutâneas para classificar os pacientes em PB e MB (BRASIL, 2001).

Contato domiciliar com paciente MB tem risco relativo que varia de 13,7 para o adoecimento (VAN BEERS, 1999). Se for do mesmo quarto, tem duas vezes mais chance de adoecer. Sendo vizinho (que mora ao lado de uma das adjacências da casa do caso índice) tem risco de 5,2 vezes mais (VAN BEERS, 1999). Logo, a frequência e/ou intensidade do contato com o paciente contribuem nas diferenças entre risco para o adoecimento. Nesse estudo, o fato de não haver diferença significativa entre soropositividade e convivência no domicílio ou peridomicílio (15,8% e 15,6% de positividade respectivamente) pode resultar da proximidade da convivência familiar no mesmo quintal e reforça a necessidade de ambos serem submetidos à vigilância epidemiológica (Tabela 3).

As normas oficiais brasileiras recomendam o exame de todos os contatos intradomiciliares dos casos novos de todas as formas clínicas e orientação quanto ao período de incubação, transmissão, sinais e sintomas da hanseníase, com retorno ao serviço, se necessário. Após o exame, os contatos doentes devem receber o tratamento específico no momento do diagnóstico e aqueles sadios devem ser encaminhados para aplicação da BCG, pois acredita-se que a BCG aumenta a resistência principalmente contra as formas MB da doença. Recomenda-se a administração de duas

doses da vacina com intervalo de 6 meses entre a 1<sup>a</sup> e a 2<sup>a</sup> aplicação (BRASIL, 2001) .

Observa-se que as dificuldades de moradia na periferia das regiões metropolitanas parecem levar à construção de cômodos ou casas para as novas gerações da família no espaço peridomiciliar de seus pais ou parentes mais próximos. Essa manutenção de laços familiares traz à tona a necessidade de se revisar algumas postulações relacionadas ao fato de a maioria dos casos incidentes não informarem suas respectivas fontes de infecção na família, como sendo devidas à desagregação familiar em área urbana e a natureza dos contatos sociais. Há que se considerar aqui o desconhecimento de casos na família, não apenas pelo longo período de incubação, como também pelo preconceito ainda existente, o que obriga que se esconda o diagnóstico de hanseníase.

Investigar a relação entre o portador de hanseníase e sua rede social representada por familiares, amigos e vizinhos, torna-se um instrumento necessário para a eliminação da doença, pois a rede social está envolvida na transmissão e influencia nas decisões de busca de ajuda e uso dos recursos de saúde procurados pelo portador de hanseníase (FELICIANO & KOVACS, 1995).

Fatores socioeconômicos desfavoráveis são tão importantes quanto a exposição ao *M.leprae*, ou melhor, exposição ao *M.leprae* é uma causa necessária para o desenvolvimento da doença mas não o suficiente por si só; a qualidade social de vida, como se observa nas periferias das metrópoles, é tão importante quanto.

O município de Duque de Caxias ocupa o segundo lugar em número de casos de hanseníase em todo o Estado do Rio de Janeiro. A tabela no anexo 6 ilustra os indicadores epidemiológicos padronizados para avaliação nos últimos 14 anos, de 1990 a 2003, onde se pode observar a taxa de detecção da doença mantendo-se elevada em todo o período avaliado, refletindo a alta endemia da região.

Em 1990, este coeficiente encontrava-se hiperendêmico (22,0 casos / 10.000 habitantes), porém, é possível verificar ao longo da primeira metade desta década sua redução, chegando a um parâmetro alto de 5,8 casos / 10.000 habitantes em 1997, que coincidiu com a instituição da multidrogaterapia como esquema terapêutico padrão no município, a partir de 1990. Segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com uma população de 775.456 habitantes, DC apresenta indicadores sociais e econômicos bastante desfavoráveis (Brasil, 2001). A população ocupada assalariada é de somente 79.363 (10%), sendo o salário médio mensal nas unidades locais de R\$ 574,50 (quinhentos e setenta e quatro e reais e cinquenta centavos), o correspondente a 2 vezes o salário mínimo do Estado do Rio de Janeiro-RJ.

Com relação ao saneamento básico, observa-se que entre 219.977 domicílios particulares permanentes, apenas 152.548 (69%) possuem água em rede pública e 124.030 (56%), esgoto em rede pública. O número de domicílios sem água ou esgoto se aproxima de 8.586 (3,9%) (BRASIL, 2001).

O crescimento das periferias no Brasil, nas últimas décadas, decorre de uma transformação que é a urbanização acelerada. Quando as pessoas

do campo e das cidades dos interiores perceberam a falta de oportunidades de emprego e de garantia para uma melhor qualidade de vida para si e seus familiares, começou uma intensa migração rumo às capitais industrializadas (FELIANO & KOVACS, 1995).

As ruas das periferias não têm calçamento e se alagam quando chove. Em boa parte das casas, não há água encanada nem esgoto e em muitos casos os detritos estão a céu aberto. Como não há coleta de lixo, este é despejado nos córregos que vão poluir os rios fazendo com que os moradores vivam em ambiente poluído e cheio de doenças.

Ao que parece, a aglomeração das pessoas e, nesse meio, a difusão do bacilo, que é eliminado principalmente através das vias aéreas superiores de pessoas infectadas, de indivíduo para indivíduo, pode ser um fator relevante.

Uma das principais características na epidemiologia das doenças transmissíveis é o agrupamento de casos no tempo e espaço, sendo especialmente notado entre as pessoas de mesmo convívio domiciliar devido ao contato íntimo num ambiente comum (FROST, 1938).

As casas são erguidas em lotes sem calçada, pelo próprio dono, gemelares, para aproveitar a parede da casa do vizinho. Famílias inteiras aglomeram-se em um único quarto ou dois. Encontramos uma família com 21 pessoas morando em 3 cômodos de alvenaria, sem acabamento e pintura, sem piso, a maioria criança, sem água encanada e sem esgoto.

Os filhos quando se casam, constroem residência no quintal de seus pais aumentando a proporção dos chamados peridomicílios e mantendo os relacionamentos familiares.

Não há transporte coletivo. Os ônibus não chegam aos lugares de ruas mais estreitas e sem calçamento. Os moradores deslocam-se a pé por quilômetros para chegar num posto de saúde ou no ponto de transporte mais próximo para se dirigirem ao “centro” (lugar onde estão o trabalho, os negócios, as compras). Desta forma, os ônibus são superlotados e as pessoas aglomeram-se por uma a duas horas, às vezes mais tempo, para chegarem a seu destino e mais uma ou duas horas para voltarem para casa.

As grandes metrópoles do Brasil conhecem de perto e com grande intensidade o impacto causado por essa condição de miséria em zona urbana, que aumenta a criminalidade e a propagação de doenças infecto-contagiosas.

Foram detectados 85,71% a mais de casos novos em crianças menores de 14 anos revelando que a transmissão da doença não reduziu, apesar da queda da prevalência, isto é, da queda do número de pacientes registrados para tratamento no primeiro dia do mês de janeiro de cada ano, em cada 10000 pessoas, no período de 1998 a 2002.

Cerca de 4,5 casos novos de hanseníase em cada 100 mil pessoas foram detectados no ano 2003 no município de DC, demonstrando um aumento de 18,42% em relação ao ano de 2002 e o impacto causado pela intervenção do projeto, ao qual está vinculado esse estudo: foram detectadas mais formas clínicas do tipo indeterminada do que formas polarizadas. Isso pode significar tendência de detecção de casos mais precoces, pois a forma indeterminada é considerada forma transitória da doença que pode evoluir para o pólo tuberculóide ou para o pólo virchowiano .



Ressalta-se que, no 2º Distrito de DC, o exame desses contatos permitiu serem detectados 25 casos novos de hanseníase, sem distinção entre o domicílio e o peridomicílio (Projeto DC/UFRJ) (CAVALIERE, 2005).

A recomendação da OMS para classificar o paciente com mais de cinco lesões na pele, como MB e com menos de seis lesões, PB, segundo alguns autores é um método considerado insatisfatório e pode ser sujeito a erro segundo alguns autores (BÜHRER-SÉKULA, 2003; NORMAN, 2004). Para Grossi (2005), a chance de ter uma sorologia positiva aumenta à medida que o paciente apresenta maior número de nervos comprometidos associados a maior número de lesões cutâneas.

Com menos de seis lesões cutâneas e mais de um nervo comprometido, tem 4 vezes mais chance de ter sorologia positiva do que aquele com até um nervo envolvido. Com seis ou mais lesões cutâneas e com até um nervo envolvido tem cerca de 16 vezes mais chance de ter sorologia positiva do que aquele com menos de seis lesões cutâneas e com até um nervo envolvido. Com seis ou mais lesões cutâneas e mais de um nervo comprometido tem aproximadamente 18 vezes mais chance de ter sorologia positiva comparado aquele com menos de seis lesões cutâneas e com até um nervo envolvido (GROSSI,2005). A soropositividade está mais significativamente associada aos pacientes com mais de cinco lesões cutâneas do que com número de nervos.

No entanto, identificar o acometimento de nervo pelo seu espessamento passa a ser um exame subjetivo e sujeito a variações de observação, tornando-se de difícil aplicação para os profissionais de saúde

generalistas que trabalham nos programas de controle da hanseníase descentralizados.

A classificação dos pacientes em multibacilar (MB) ou paucibacilar (PB) pode ser beneficiada com maior precisão através dos testes sorológicos com anti-PGL-I (DAVI, 1991; LYONS, 1998; MAEDA, 2003) devido à formação de imunoglobulinas na circulação diante de infecção e quando a presença dos antígenos bacterianos não estiver detectável na pele, diminuindo assim os casos de hanseníase mal diagnosticados ou diagnosticados tardiamente. O teste sorológico *ML Flow* apresenta sensibilidade de 97,4% para classificar corretamente pacientes MB e especificidade de 90,2% com relação ao grupo controle (BÜHRER-SÉKULA, 2003).

Classificar corretamente os pacientes levará ao controle mais efetivo da doença ao prevenir doses excessivas de MDT e doses em quantidades insuficientes nos casos de MB, sendo este “sub-tratamento” responsável por recidivas, resistência medicamentosa e daí nova fonte de infecção.

Testes sorológicos para detecção de imunoglobulinas IgM contra o PGL-I são úteis para o diagnóstico quando os resultados são considerados juntos com as informações clínicas (BRETT, 1986; BAGSHAW, 1990; BÜHRER-SÉKULA, 1998; ROY, 1990; SEKAR, 1993), pois em muitos casos, os níveis elevados de Ac precederem o diagnóstico, embora a extensão da soropositividade em áreas endêmicas seja incerta.

O teste sorológico pode ser mais sensível que a baciloscopia na detecção dos verdadeiros MB. Sabe-se que pacientes com baciloscopia negativa podem ser soropositivos significando que poderiam ser

classificados como PB se fosse usada somente a baciloscopia como critério de classificação. Sorologia positiva é encontrada em 100% dos casos com IB igual ou maior que 2 e em 93,5% dos casos com baciloscopia positiva (GROSSI, 2005).

Com a utilização do *ML Flow*, poderia se tratar com esquema PB pacientes soronegativos, classificados clinicamente como MB, e tratar como MB pacientes soropositivos, classificados clinicamente como PB (DOUGLAS, 2004; LYON, 2005).

Relacionando soropositividade com formas clínicas de MB, não houve diferença significativa entre contatos de caso índice dimorfo e contatos de caso índice virchowiano. Talvez relacionar o estado sorológico do caso índice, além da sua classificação operacional, possa ser útil como potencial de transmissão dessas fontes de infecção em pesquisas posteriores, antes de iniciar o tratamento, a fim de estabelecer alguma relação entre as formas multibacilares entre si e contatos de MB. Até mesmo porque classificar dimorfo pode ser o mesmo que classificar paucibacilar quando se refere a um paciente *borderline* tuberculóide.

Na tabela 5, observa-se que a relação entre o grau de positividade do anti-PGL I dos contatos e formas clínicas dos CI, quando quantificado em 3+ e 4+, são similares (de 262 contatos soropositivos, 8 ou 8,2% são contatos com CI com forma clínica D; 7 ou 9,8%, são contatos de CI com forma V; 1 ou 4%, é contato de CI com forma I e 6 ou 8,7%, com forma T).

Isso significa que a forma clínica do CI não implica diretamente na soropositividade de seus contatos e que este CI pode não ser o caso primário e nem a possível fonte de transmissão para o caso secundário. Conhecer a

rede social do CI (seus familiares, amigos e vizinhos) em busca de casos co-prevalentes e de multibacilares é mais importante do que apenas relacionar a forma clínica do CI com a soropositividade de seus contatos.

Alguns exemplos deste estudo ilustram essa discussão: dois contatos de CI com forma clínica tuberculóide (T) que foram soropositivos quantificados em 4+ são da mesma família, onde há mais dois casos co-prevalentes MB (o pai e a irmã do caso índice PB com forma clínica T, são multibacilares). Outros quatro contatos de CI com forma clínica tuberculóide (T) foram soropositivos quantificados em 3+. Através da busca no banco de dados, nos prontuários médicos dos pacientes e com a própria família foi possível revelar que não há casos co-prevalentes na família desses contatos, o que sugere outras fontes de contágio.

O contato soropositivo quantificado em 4+, de CI com forma indeterminada (I), também apresentava um caso co-prevalente MB na família.

Isso mostra que o caso primário não é por definição a fonte de infecção para o caso secundário, pois ambos poderiam ter um caso índice em comum, com diferente tempo de incubação, como alguém de fora da família ou um portador assintomático na família (MATOS, 1999; VAN BEERS, 1999).

Neste estudo, o fato dos CI não terem todos sido identificados no mesmo ano, já que foram selecionados entre 1998 e 2002, pode ter influenciado os resultados, principalmente se uma porcentagem grande dos casos virchovianos foi tratada em anos anteriores e os casos dimorfos nos último ano.

Quando há mais de um caso índice na família, os chamados co-prevalentes apresentam maior risco de desenvolver hanseníase. A

demonstração de que uma doença contagiosa apresenta agrupamento familiar pode não ser tão importante em termos genéticos porque pode significar exposição ao agente etiológico, mais do que susceptibilidade. Por outro lado, o agrupamento familiar de uma doença infecciosa é uma condição necessária, apesar de não suficiente, para supor que uma herança genética do hospedeiro esteja envolvida, além de fatores ambientais e culturais que podem influenciar as manifestações da doença (BEIGUELMAN, 1998).

Para o diagnóstico precoce dos casos de hanseníase, será importante o seguimento dessa população em estudo a fim de determinar o tempo de soroconversão, que parece ser persistente entre aqueles que vão desenvolver a doença, e determinar o tempo de desenvolvimento da doença (DOUGLAS, 2004). Importante também é ressaltar que os resultados aqui analisados desse estudo transversal definiram um ponto zero para um estudo longitudinal. O seguimento da população deste estudo permitirá conhecer o valor preditivo do teste nas condições urbanas referidas e avaliar o custo efetividade da re-testagem dos contatos.

## 7 CONCLUSÕES

---

1. A soropositividade de 15,7% em contatos de pacientes de hanseníase confirma a alta infectividade do *M. leprae*.
  2. O achado de positividade de 15,8% no domicílio e 15,6% no peridomicílio, permite concluir que nas condições de moradia da periferia urbana brasileira devem ser submetidos igualmente à vigilância epidemiológica, contatos domiciliares e peridomiciliares.
  3. A relação da soropositividade com o sexo e com a idade não mostraram diferenças significativas.
  4. A soropositividade foi 2 vezes maior nos contatos de caso índice MB (69,1%) do que nos contatos de caso índice PB (30,9%) com *Odds ratio*:  $0,41 < OR < 0,76 - 0,56$  IC: 95%
  5. Não houve relação significativa entre soropositividade e formas clínicas dos CI. O conhecimento da rede social levou ao encontro de casos co-prevalentes multibacilares.
  6. O tipo de convivência com o CI também não se relacionou com a soropositividade e isso pode ser devido às condições de moradia da periferia metropolitana caracterizada pela proximidade entre os domicílios, parentes e afins.
-

## 8 RECOMENDAÇÕES

---

1. Aperfeiçoamento da classificação operacional da hanseníase no campo, que inclui muitos casos PB como MB e padronizar os diferentes critérios de definição de caso MB dos diferentes estudos e dos antígenos, diluições e pontos de corte utilizados nas técnicas sorológicas, para fins comparativos.
  2. O acompanhamento dessa coorte de contatos pelo tempo médio de 6 anos (ano 2008), o que irá propiciar novos conhecimentos à dinâmica da transmissão da hanseníase no contexto do estudo.
-

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

**ANANIAS MTP, GONTIJO ED, ARAÚJO MG, GUEDES ACM.** Estudo do antiPGL-1 em pacientes hansenianos utilizando técnica de ultramicroelisa. *An Bras Dermatol* 2002; 77(4):425-433.

**BACH MA, WALLACH D, FLAGEUL B, HOFFENBACH A, COTTENOT F.** *Antibodies to Phenolic Glycolipid-1 and to Whole Mycobacterium leprae in Leprosy Patients: Evolution During Therapy.* *Int J Lepr* 1986; 54(2):256-267.

**BAGSHAW AF, GARSIA RJ, BAUMGART K, ASTBURY LYN.** *IgM Serum Antibodies to Phenolic Glycolipid-1 and Clinical Leprosy: Two Years' Observation in a Community with Hyperendemic Leprosy.* *Int J Lepr* 1990; 58(1):25-30.

**BARROS, RPC; OLIVEIRA, MLW.-** Detecção de Anticorpos específicos para o Antígeno Glicolípide fenólico-1 do *M.leprae* ( anti-PGL1 IgM ): aplicações e limitações. *An Bras Dermatol*, Rio de Janeiro, 75(6):745-753, nov/dez 2000.

**BASE DE DADOS**, 2003. <http://www.evidencias.com/busca.htm>

**BAKKER,M.** *Epidemiology and prevention of leprosy: a cohort study in Indonésia.* Thesis:academisch proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor aan Universiteit van Amsterdam/ The Netherlands, 2005.



**BEIGUELMAN, B.** Genetics in Leprosy. Hansen Int (Special). 1998:s103-110.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Política da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase, Atividade de Controle e Manual de Procedimentos*. Brasília, 2001.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Guia para o controle da hanseníase (Cadernos de Atenção Básica). Brasília, 2002.

**BRETT SJ, PAYNE SN, GIGG J, BURGESS P, GIGG R.** *Use of Synthetic Glycoconjugates containing the Mycobacterium leprae specific and immunodominant epitope of phenolic glycolipid 1 in the serology of leprosy.* Clin Exp Immunol 1986; 64: 476-483.

**BÜHRER-SEKULA S, CUNHA MG, FERREIRA WA, KLATSER PR.** *The use of whole blood in a dipstick assay for detection of antibodies to Mycobacterium leprae: a field evaluation.* FEMS Immunol Med Microbiol 1998 jul; 21(3):197-201.

**BÜHRER-SÉKULA,S et al.** A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenoli glycolipid 1 of *Mycobacterium leprae*. Am J Trop Med Hyg 1998, 58:133-136.

**BÜHRER-SEKULA S, SARNO EM, OSKAM L, KOOP S, WICHERS I, NERY JAC et al.** *Use of ML dipstick as a tool to classify leprosy patients.* Int J Lepr Other Mycobact Dis 2000 Dec ;68(4):456-463.

**BÜHRER-SEKULA S, CUNHA MG, FOSS NT, OSKAM L, FABER WR, KLATSER PR.** *Dipstick assay to identify leprosy patients who have na increased risk of relapse.* Trop Med Int Health, 2001 Apr, 6(4):317-323.

**BÜHRER-SÉKULA S; SMITS HL; GUSSENHOVEN GC et al.** Simple and Fast Lateral Flow Test for Classification of Leprosy Patients and Identification of Contacts with High Risk of Developing Leprosy. *J Clin Microbiol*, may 2003, 41: 1991-1995.

**CARRASCO MA, PEDRAZZANI ES.** Situação epidemiológica da hanseníase e dos seus comunicantes em Campinas. *Rev Esc Enferm USP* 1993;27(2):214-28.

**CARTEL JL et al.** Assessment of Anti-Phenolic Glycolipid-1 IgM Levels Using an ELISA for Detection of *M.leprae* Infection in Populations of the South Pacific Islands. 1990, 58(3): 512-517.

**CASTILHO MLOR.** Correlação entre BCG Intradérmico e linfoproliferação, Produção e Expressão de RNAm das Citocinas IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10 e IL-4, Níveis de Anti-PGL-1 em Pacientes com Hanseníase e seus Comunicantes. Tese: Doutor em Clínica Médica- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo 2001.

**CAVALIERE FAM.** Estratégias para o exame de contatos de hanseníase: avaliação de desempenho em área urbana endêmica do RJ. Tese: Mestrado em Dermatologia – Faculdade de Medicina / Universidade Federal do Rio de Janeiro 2005.

**CELLONA RV, WALSH GP, FAJARDO TT, ABALOS RM.** *Cross-Sectional Assesment of ELISA Reactivity in Leprosy Patients, Contacts, and Normal Populatipn Using the Semisynthetic Antigen Natural Dissacharide Octyl Bovine Serum Albumin (ND-O-BSA)in Cebu, The Philipines.* *Int J Lepr* 1993; 61(2):192-197.

**CHIN-A-LIEN RAM, FABER WH, VAN RENS MM, LEIKER DL, NAAFS B, KLATSER PR.** *Follow-up of Multibacillary Leprosy Patients using a Phenolic Glycolipid-I based ELISA. Do increasing ELISA-values after discontinuation of treatment indicate relapse?* Lepr Rev 1992; 63:21-27.

**CHO SN, CELLONA RV, FAJARDO TT, ABALOS RM, DELA CRUZ EC, WALSH GP et al.** *Detection of Phenolic Glycolipid-1 Antigen and Antibody in Sera from New and Relapsed Lepromatous Patients Treated with Various Drug Regimens.* Int J Lepr 1991; 59(1);25-31.

**CHANTEAU S, 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.* Int J Lepr 1987; 55:626-630.

**CHANTEAU, S; CARTEL, J. L ; ROUX, J ; PLICHART, R.; BACH,M.A.** *Comparison of synthetic antigens for detecting antibodies to phenolic glycolipid I in patients with leprosy and their household contacts.* J Infect Dis. 1988,157:770-775.

**CHANTEAU S, CELERIER P, PLICHART R, DESFORGES S, ROUX J.** *PGL-1 Antigen and Antibody Detection in Leprosy Patients: Evolution Under Chemotherapy.* Int J Lepr 1989; 57(4):735-743.

**CHANTEAU S, CARTEL J L, ROUX J.** *Leprosy serology: current status and perspectives.* Acta Leprol 1992; 8(2):65-70.

**CHANTEAU S, GLAZIOU P, PLICHART C, LUQUIAUD P, PLICHART R, FAUCHER JF et al.** *Low Predictive Value of PGL-1 Serology for the Early Diagnosis of Leprosy in Family Contacts: Results of a 10-Year*

*Prospective Field Study in French Polynesia.* Int J Lepr 1993; 61(4):533-541.

**CHARLAB R, SARNO EM, CHATTERJEE D, PESSOLANI MC.** *Effect of unique Mycobacterium leprae phenolic glycolipid-I (PGL-I) on tumor necrosis factor production by human mononuclear cells.* Lepr Rev 2001; 72(1):63-69.

**CUNHA, MGS.** Níveis de Anti-PGL-I no Soro de Pacientes com Hanseníase tratados com Quinolona e Poliquimioterapia. Dissertação: Mestre em Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo, 1998.

**CHAKRAVARTI MR AND VOGEL F.** A twin study on leprosy. In: Topics in Human Genetics. New York : Georg Thieme Verlag Stuttgart; 1973. p. 1-123.

**CHO SN, YANAGIHARA DL, HUNTE SW, GELBER RH, BRENNAM PJ.** *Serological Specificity Of Phenolic Glycolipid I from Mycobacterium leprae and use in Serodiagnosis of Leprosy.* Infect Immun 1983; 41:1077-1083.

**CHO, SN et al.** Detection of Phenolic Glycolipid-1 Antigen and Antibody in Sera from New and Relapsed Lepromatous Patients Treated with Various Drug Regimens. Int J Lepr 1991, 59(1);25-31.

**CHO SN, CELLONA RV, VILLAHERMOSA LG.** *Detection of phenolic glycolipid 1 of Mycobacterium leprae in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy.* Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Jan;8(1):138-142.

**CHUJOR CSN, BERNHEIMER WR, SCHWERER B.** *Serum IgA Antibodies Against Mycobacterium leprae-derived Phenolic Glycolipid-I:*

*A Comparative Study in Leprosy Patients and Their Contacts.* Int J Lepr 1991; 59(3): 441- 449.

**COUTINHO, ESF.** Meta-análise. Em: Epidemiologia/ editor Roberto A. Medronho- São Paulo: Editora Atheneu, 2003, 447-455.

**DAVI, HL et al.** Quantitative Relationship Between anti-PGL I specific Antibody Levels and Lepromin Reaction. Int J Lepr 1991, 59(2): 332-334.

**DESFORGES S, BOBIN P, BRETHERS B, HUERRE M, MOREAU J, BACH M.** *Specific Anti-M. leprae PGL-1 Antibodies and Mitsuda Reactions in the Management of Household Contacts in New Caledonia.* Int J Lepr 1989; 57(4):794-800.

**DIOGENES MJN; GONCALVES HS; TALHARI S; NEVES RG.** Atlas de Dermatopatologia Tropical. Editora Médica e Científica, 2º edição, capítulo 9, 2001.

**DOUGLAS J.T., WORTH R.M.** *Field evaluation of na ELISA test to detect antibody in leprosy patients and their contacts.* Int J Lepr 1984; 52:26-30.

**DOUGLAS, JT et al.** Serological monitoring of previously treated lepromatous patients during a course of multiple immunotherapy treatments with heat-killed *Mycobacterium leprae* and BCG. Clin Exp Immunol 1990, 82(3):567-73.

**DOUGLAS JT, STEVEN LM, HIRSCH DS, FUJIWARA T, NELSON KE, MADARANG MG et al.** *Evaluation of four semi-synthetic Mycobacterium leprae antigens with sera from healthy populations in endemic and non-endemic areas.* Lepr Rev 1992; 63:199-210.

**DOUGLAS JT, CELLONA RV, FAJARDO TT, ABALOS RM, KLATSER PR.** *Prospective study on the early detection of leprosy in household contacts in Cebu.* 96<sup>th</sup> General Meeting of the American Society for Microbiology 1996; p.129.

**DOUGLAS, JT; CELLONA, RV; FAJARDO, TT; ABALOS, RM; BALAGON, MVF; KLATSER, PR.** Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, sept 2004, p.897-900.

**DUTRA, MAL.** Estudo da Prevalência dos Anticorpos Anti-PGL-I em Escolares de áreas de Alta, Média e Baixa Endemicidade da Hanseníase no Estado de Minas Gerais. Dissertação: Mestre em Dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2001.

**FELICIANO, KVO; KOVACS, MH.** Opiniões sobre a doença entre membros da rede social de pacientes de hanseníase no Recufe. *Pan Am J Public Health*, 1(2), 1997.

**FINE PE, PONNIGHAUS JM, BURGESS P, CLARKSON JA, DRAPER CCM.** Seroepidemiological studies of leprosy in northern Malawi based on an enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. *Int J Lepr* 1998; 56:243-254.

**FROST, WH.** The Familial Aggregation of Infectious Diseases. *American Jour Pub Health*. 1938;28:7-13.

**FUJIWARA, T et al.** Epitope Mapping of Twelve Monoclonal Antibodies Against the Phenolic Glycolipid-I of *M. leprae*. *Int J Lepr* 1997, 65(4):477-486.

**GONZALEZ-ABREU E, PON JÁ, HERNANDEZ P, RODRIGUEZ J, MENDONZA E, HERNANDEZ M et al.** *Serological reactivity to a synthetic analog of phenolic glycolipid I and early detection of leprosy in an area of low endemicity.* *Lepr Rev* 1996; 67:4-12.

**GROENEN G, PATTYN SR, GHYS P, TSHILUMBA K, KUYKENS L, COLSTON MJ et al.** *A Longitudinal Study of the Incidence of Leprosy in a Hyperendemic Area in Zaire, with Special Reference to PGL-Antibody Results.* *Int J Lepr* 1990; 58(4):641-650.

**GROSSI, MAF.** Estudo das Possíveis Mudanças na Classificação da Hanseníase com a Utilização do Teste ML Flow e suas Implicações no Tratamento e Controle da Endemia em Minas Gerais. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2005.

**GUIDE TO THE FORMAT OF A COCHRANE REVIEW- GFCR.** Curso de Revisão Sistemática e Metanálise, 2003.

<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise.htm>

**HATTA M., VAN BEERS S.M., MADJID B., DJUMADI A., DE WIT M.Y., KLATSER P.R.** *Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia.* *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg* 1995; 89:381-385.

**HUSSAIN R, JAMIL S, KIFAYET A.** *Quantitation of IgM Antibodies to the M.leprae Synthetic Dissacharide Can Predict Early Bacterial Multlication in Leprosy.* Int J Lepr 1990; vol 58(3):491-502.

**JAYAPAL V, SELVIBAI G, MAHALAKSHMI K, PUSHKALA, REGUNATH K, SUBRAMANIAN S.** *Comparative study of anti-PGL1, anti-35 kDa and anti-lipoarabinomannan assays for serodiagnosis of leprosy.* Indian J Lepr. 2001 Jul-Sep; 73(3):229-237.

**KHANOLKAR, SR et al.** Identification of *Mycobacterium leprae* Antigens in Tissues of Patients Using Monoclonal Antibodies. Int J Lepr 1989, 57(3):652-658.

**KLATSER PR, CHO SN, BRENNAM PJ.** *The Contribution of Serological Tests to Leprosy Control.* Int J Lepr 1996; vol 64,number 4(suppl):S63-66.

**KONINKLIJK INSTITUUT voor de TROPEN – Royal Tropical Institute)-KIT Biomedical Research.** Manual de Implementação do ML *Flow*: versão distribuída na Oficina de Trabalho “Pesquisa do teste de fluxo lateral do *M.leprae*”, Belo Horizonte/ MG, 2002 abril.

**KRISHNAMURTHY P, RAO OS, REDDY BN, SUBRAMANIAN M, DHANDAYUDAPANI S, BHATIA V, NEELAN PN, DUTTA A.** *Seroepidemiological study of leprosy in a highly endemic population of south India based on na ELISA using synthetic PGL-1.* Int J Lepr Other Mycobact Dis 1991; 59(3):426-431.

**KUMAR B, SINHA R, SEHGAL S.** *High Incidence of IgG Antibodies to Phenolic Glycolipid in Non-Leprosy Patients in India.* J Dermatol 1998; 25:238-241.



**LEVIS, WR et al.** IgM and IgG Antibodies to Phenolic Glycolipid I from *Mycobacterium leprae* in Leprosy: Insight into Patient Monitoring, Erythema Nodosum Leprosum, and Bacillary Persistence. *The Journal of Investigative Dermatology* 1986(5):529-534.

**LYONS, NF et al.** Association of IgG and IgM antibodies to phenolic glycolipid-1 antigen of *Mycobacterium leprae* with disease parameters in multibacillary leprosy patients. *Lepr Rev* 1988,59 :45-52.

**LYON, S.** Estudo Comparativo da Carga Bacilar em Casos Novos de Hanseníase e o Resultado do Teste Sorológico ML Flow. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2005.

**MAEDA, SM; ROTTR, O; MICHALANY, NS et al.** Comparison between Anti-PGL-I Serology and Mitsuda Reaction: Clinical Reading, Microscopic Findings and Immunohistochemical Analysis. *Lepr Rev* 2003, 74: 263- 274.

**MATOS HJ, DUPPR N, ALVIM SMF, VIEIRA LMM, SARNO EM, STRUCHINER CJ.** *Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991)*. *Cad Saúde Pública* 1999; 15(3) jul/set.

**MEEKER, HC et al.** ELISA Detection of IgM Antibodies Against Phenolic Glycolipid-1 in the Management of Leprosy: A Comparison Between Laboratories. *Int J Lepr* 1986, 54 (4):530-539.

**MENZEL S, HARBOE M, BERGSVIK H, BRENNAN PJ.** Antibodies to a Synthetic Analog of Phenolic Glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* in

Healthy Household Contacts of Patients with Leprosy. *Int J Lepr* 1987; 55(4):617-625.

**MWANATAMBWE, M et al.** Phenolic glycolipid-1 (PGL-1) in Buruli ulcer lesions. First demonstration by immuno-histochemistry. *Int J Lepr Other Mycobact dis* 2002, 70(3):201-205.

**NG, V et al.** Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell* 2000, 103(3):511-524.

**NORMAN, G; JOSEPH, G; RICHARD, JOSEPH.** Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *Int J Lepr*, 2004, 72(3): 278-283.

**OLIVEIRA, MLW.** Cura da Hanseníase: Magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coortes de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco. Tese: Doutor em Medicina (Dermatologia)- Universidade Federal do Rio de Janeiro 1996.

**OPROMOLLA, PA E MARTELLI, ACC.** A terminologia relativa à hanseníase. *An. Bras. Dermatol.* vol.80 no.3 Rio de Janeiro May/June 2005.

**OSKAM L, SLIM E, BÜHRER-SEKULA S.** Serology: Recent Developments, Strengths, Limitations and Prospects: A State of the Art Overview. *Lepr Rev* 2003; 74:196-205.

**OSKAM, L; BÜHRER-SÉKULA,S.** Letter to the editor- A strategy to improve the ML Flow Test for detection of anti-phenolic- I antibodies: reply. *Lepr Rev* 2004, 75: 194-195.

**PARKASH, OM.** A Study on the Reproducibility of two Serological assays for Detection of *Mycobacterium leprae* Infection. Int J Lepr 2001, 69 (1):46-48.

**PARKASH, OM et al.** A comparative and combinatorial study on two serological assays for detection of *Mycobacterium leprae* infection. Acta Leprol 2001, 12(2):63-69.

**PARKASH, O.M.** Letter to the editor- A strategy to improve the ML Flow Test for detection of anti-phenolic- I antibodies. Lepr Rev 2004, 75: 192-193.

**PETCHCLAI, B et al.** A Passive Hemagglutination Test for Leprosy Using a Synthetic Disaccharide Antigen. Int J Lepr 1988, 56(2):255-258.

**PRAKASH, K et al.** Evaluation of Phenolic Glycolipid- I (PGL-I) Antibody as a Multidrug Therapy (MDT) Monitor. The Journal of Dermatology 1993, 20:16-20.

**ROY, A et al.** Anti-arabinogalactan IgM/IgG ratio: a screening index for leprosy patients. Indian J Lepr 1990, 62(94):435-42.

**ROCHE PW, FAILBUS SS, BRITTON WJ, COLE R.** *Rapid Method for Diagnosis of Leprosy by Measurements of Antibodies to the M.leprae 35-kDa Protein: Comparison with PGL-1 Antibodies Detected by ELISA and "Dipstick" Methods.* Int J Lepr 1999; vol 67, number 3:279-286.

**ROTBERG, A.** Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis, and classification of forms of the disease. Rev Bras Leprol. 1937;5:45-97.

**SEKAR,B; SHARMA,RN; LEELABAI,G; et al.** Serological response of leprosy patients to *Mycobacterium leprae* specific and mycobacteria

specific antigens: possibility of using these assays in combinations. *Lepr* Ver. 1993 Mar;64(1):15-24.

**SAAD MHF, MEDEIROS MA, GALLO MEN, GONTIJO PP, FONSECA LS.** *IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from Mycobacterium leprae in sera of leprosy patients and their contacts.* *Mm. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, apr/jun 1990; vol 85(2):191-194.*

**SAMPAIO EP, MORAES MO, PESSOLANI MCV, SARNO EN.** *Role of Th1Cytocines in Host Defenses Against Mycobacterium leprae.* From *Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook 2003:163-185.*

**SAMPAIO, SAP E RIVITTI, E A.** *Dermatologia- Semiologia e métodos complementares, capítulo 4, 1998; Editora Artes Médicas.*

**SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK.** *Methodology Review Group. Report on the Review of the Methods of Grading Guideline Recommendations 1999. Edinburgh: SIGN.*

**SINGH, N.B. et al.** *Evaluation of diversified antigens for detection of Mycobacterium leprae antibodies from leprosy patients and contacts.* *Indian J Exp Biol 1994, 32(7):478-81.*

**SINHA S; KANNAN, S; NAGARAJU, B; SENGUPTA, U; DGUPTE, MD.** *Utility of serodiagnostic tests for leprosy : a study in an endemic population in South India.* *Lepr Rev, 2004;75:266-273.*

**SOARES, D.J. et al.** *The role of IgM antiphenolic glycolipid- I antibodies in assessing household contacts of leprosy in a low endemic area.* *Lepr Rev 1994, 65:300-304.*

**SOEBONO H, KLATSER PR.** *A seroepidemiological Study of Leprosy in High and Low Endemic Indonesian Villages.* Int J Lepr 1992; 59(3):416-425.

**STEFANI, MMA et al.** Assessment of Anti-PGL-I as a Prognostic Marker of Leprosy Reaction. Int J Lepr 1998,66(3);356-364.

**STICH-GROH, V et al.** Use of a Different Buffer System in the Phenolic Glycolipid-1 ELISA. Int J Lepr 1992, 60 (4)570-574.

**SULÇEBE G, NAKUÇI M.** *Anti-phenolic glycolipid 1 IgM antibodies in Leprosy Patients and in their household contacts.* Lepr Rev 1990; 61:341-346.

**ULRICH M, SMITH P.G., SAMPASON C, ZUNIGA M, CENTENO M, GARCIA V et al.** *IgM antibodies to native glycolipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy.* Int J Lepr 1991; 59:405-415.

**VAN BEERS SM, IZUMI S, MADJID B, MAEDA Y, DAY R, KLATSER PR.** *An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction.* Int J Lepr, March 1994; vol 62(1):1-9.

**VAN BEERS SM, DE WIT MY, KLATSER PR.** *The epidemiology of Mycobacterium leprae: recent insight.* FEMS Microbiol Lett 1996; 136:221-230.

**VAN BEERS SM, HATTA M, KLATSER PR.** *Patient Contact is the Major Determinant in Incident Leprosy: Implications for Future Control.* Int J Lepr ,june 1999; vol 67(2):119-27.

**VAN BEERS SM, HATTA M, KLATSER PR.** *Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-1 among school children as an indicator of leprosy endemicity.* Int J Lepr, Sep 1999; 67(3):243-9.

**VAN DEN BOSS et al.** Immunohistochemical detection of PGL-1, LAM, 30 kD and 65 kD antigens in leprosy infected paraffin preserved skin and sections. Lepr Rev 1999, 70:272-280.

**VERHAGEN, C et al.** Immunohistological Analysis of in Situ Expression of Mycobacterial Antigens in Skin Lesions of Leprosy Patients Across the Histopathological Spectrum-Association of Mycobacterium Lipoarabinomannan (LAM) and *Mycobacterium leprae* Phenolic Glycolipid-1 (PGL-1) with Leprosy Reactions. American Journal of Pathology 1999, 154(6):1793-1804.

**VIJAYAKUMARAN P, JESUDASAN K, MOZHI NM, SAMUEL JDR.** Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? International Journal of Leprosy. 1998;66(2):125-130.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION.** *Global leprosy situation, 2004.* Weekly Epidemiology Record, v.13, Apr. 2005, p.118-124. <<http://www.who.int/wer/2005/en/wer8013.pdf>> Acesso em 30 abril, 2005.

**WU QX, YE GY, LI XY.** *Serological Activity of Natural Disaccharide Octyl Bovine Serum Albumin (ND-O-BSA) in Sera from Patients with Leprosy, Tuberculosis and Normal Controls.* Int J Lepr 1988; 56(1):50-55.

**Wu, QX et al.** A Study on a Possibility of Predicting Early Relapse in Leprosy Using a ND-O-BSA Based ELISA. *Int J Lepr* 2002,70 (1):1-8.

**YAMASHITA, JT et al.** Circulating Immune Complexes in Leprosy Sera: Demonstration of Antibodies Against Mycobacterium Glycolipidic Antigens in Isolated Immune Complexes. *Int J Lepr*,1993, 61(1):44-50.

**YAMASHITA, JT.** Estudo do Antígeno PGL-I na Hanseníase: Sorologia, Imunocomplexos Circulantes e Técnica de Coleta de Sangue Total em Papel-de-Filtro. Tese: Doutor em Medicina. Escola Paulista de Medicina- Universidade Federal de São Paulo, 1995.

**YAMASHITA TJ, NAGUYEN TH, MAEDA SM, FLAGEUL B, ROTTA O, CHUAUD P.** *Anti-phenolic glycolipid-1 (PGL-1) determination using blood collection on filter paper in leprosy patients.* *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1999 Jul-Aug, 41(4):239-42.

**YAWALKAR SJ.** *Leprosy for medical practitioners and paramedical workers.* Seventh Edition, 2002. Published by the Novartis Foundation for Sustainable Development, Basle, Switzerland.

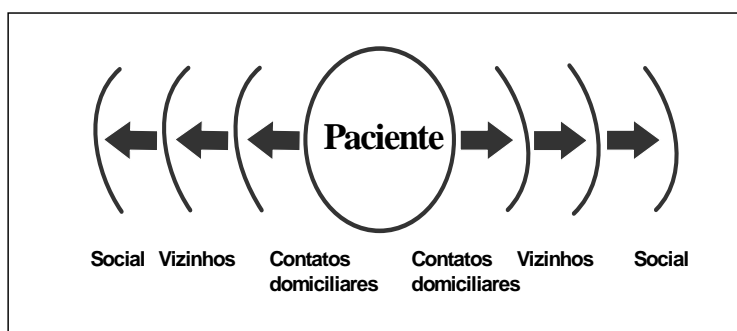
## ANEXOS

---

- ANEXO 1** “Princípio da Pedra no Lago”
- ANEXO 2** Diagrama do teste de fluxo lateral -*ML Flow*
- ANEXO 3** Grau de evidência dos artigos científicos
- ANEXO 4** Sensibilidade (%) de várias combinações dos sinais cardinais no diagnóstico de hanseníase
- ANEXO 5** Detecção de anticorpos anti-PGL I em hanseníase
- ANEXO 6** Indicadores epidemiológicos do município de Duque de Caxias no período de 1998 a 2002
- ANEXO 7** Mapa do segundo distrito do município de Duque de Caxias
- ANEXO 8** Termo de Consentimento
- ANEXO 9** Termo de Consentimento
- ANEXO 10** Questionário do Caso Índice
- ANEXO 11** Questionário do Contato

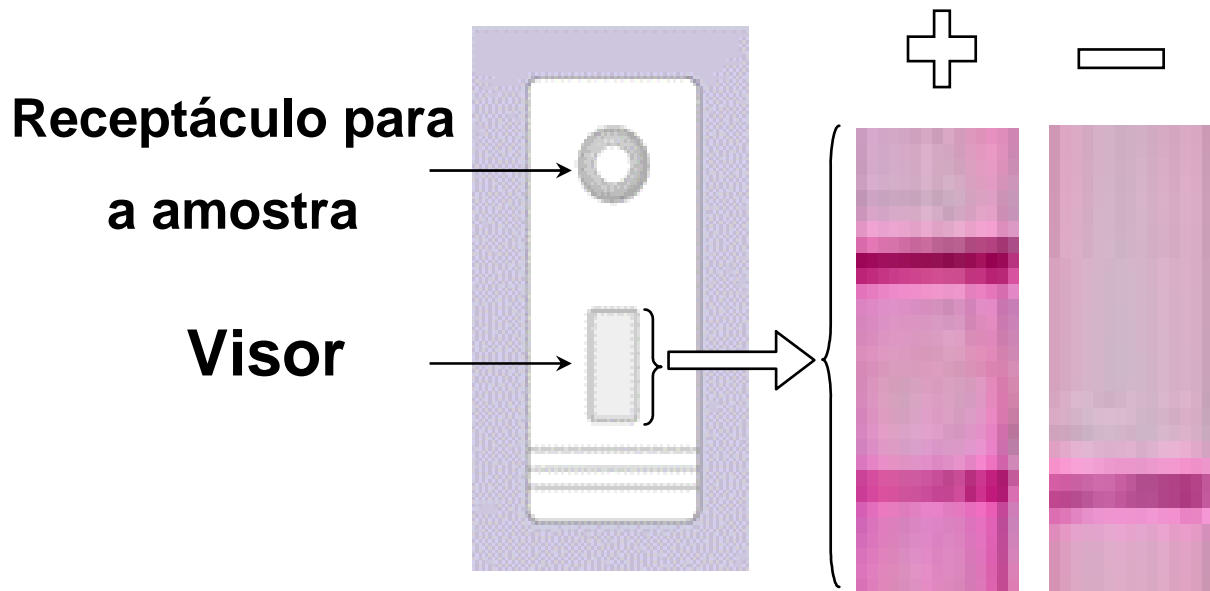


# **ANEXOS**

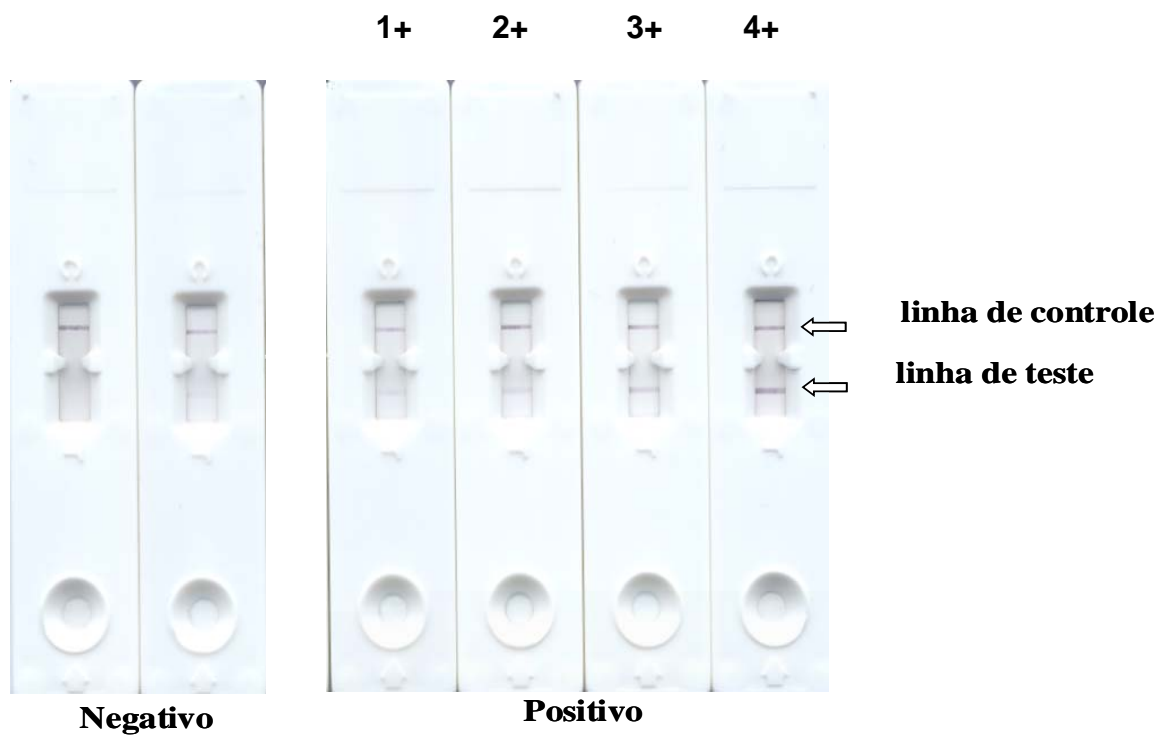
**ANEXO 1                      “PRINCIPIO DA PEDRA NO LAGO”****Figura 1. Princípio da “Pedra no Lago”**

Fonte: Veen J. *Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle*. *Tubercle and Lung Disease* 1992; 73: 73-76.

**ANEXO 2 DIAGRAMA DE FLUXO LATERAL – ML FLOW**



**LEITURA DO TESTE:**



### ANEXO 3 GRAU DE EVIDÊNCIA DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS

Autor principal	Ano	Grau de evidência
Hussain R	1990	A I b
Bührer-Sékula S	2001	A I b
Bagshave AF	1990	B II
Cartel JL	1990	B II
Sulçebe G	1990	B II
Cho SN	1991	B II
Cho SN	2001	B II
Menzel S	1987	B II a
Saad MHF	1990	B II a
Chujor CSN	1991	B II a
Douglas JT	1992	B II a
Bührer-Sékula S	1998	B II a
Van Beers SM	1999	B II a
Matos JH	1999	B II b
Sampaio EP	2003	B II b
Oskam L	2003	B II b
Brett SJ	1983	B III
Douglas JT	1984	B III
Brett SJ	1986	B III
Bach MA	1986	B III
Levis WR	1986	B III
Meeker HC	1986	B III
Chanteau S	1987	B III
Lyons NF	1988	B III
Petchclai B	1988	B III
Wu QX	1988	B III
Chanteau S	1989	B III
Desforges S	1989	B III
Khanolkar SR	1989	B III
Douglas JT	1990	B III
Groenen G	1990	B III
Roy A	1990	B III

**Quadro 1. Grau de evidência dos artigos científicos.**

continua

Autor principal	Ano	Grau de evidência
David HL	1991	B III
Krishnamurthy P	1991	B III
Soebono H	1991	B III
Chanteau S	1992	B III
Chin-A-Lien RAM	1992	B III
Sticht-Groh V	1992	B III
Cellona RV	1993	B III
Chanteau S	1993	B III
Prakash K	1993	B III
Sekar B	1993	B III
Yamashita JT	1993	B III
Singh NB	1994	B III
Soares DJ	1994	B III
Van Beers SM	1994	B III
Hatta M	1995	B III
Yamashita JT	1995	B III
González-Abreu E	1996	B III
Oliveira MLW	1996	B III
Fujiwara T	1997	B III
Bührer-Sékula S	1998	B III
Cunha MGS	1998	B III
Fine PE	1998	B III
Kumar B	1998	B III
Stefani MMA	1998	B III
Roche PW	1999	B III
Van Beers SM	1999	B III
Van den Boss	1999	B III
Vernhagen C	1999	B III
Yamashita JT	1999	B III
Barros RPC	2000	B III
Bührer-Sékula S	2000	B III
Ng V	2000	B III

continua

Autor principal	Ano	Grau de evidência
Bührer-Sékula S	2001	B III
Castilho MLOR	2001	B III
Charlab R	2001	B III
Dutra MAL	2001	B III
Parkash O	2001	B III
Jayapal V	2001	B III
Ananias MTP	2002	B III
Mwanatambwe M	2002	B III
Wu QX	2002	B III
Klatser PR	1996	C

#### ANEXO 4 Sensibilidade (%) de várias combinações dos sinais cardinais no diagnóstico de hanseníase

Autor	SINAIS						
	LPA	NPE	BAP	LPA ou NPE	LPA ou BAP	NPE ou BAP	LPA ou NPE ou BAP
Ponnighaus <sup>2</sup>	49(PB)						
Groenen	92(PB)	86(PB)	36	100	95	91	100
	49(MB)	96(MB)					
Saunderson	86(PB)	76(PB)	45	95	92	87	97
	54(MB)	91(MB)					
Lefford			41	82			84
Sirumban	93(PB)	20(PB)					

Legenda: LPA- Lesões de Pele Anestésicas  
 NPE- Nervos Periféricos Espessados  
 BAP- Bacilo Ácido-resistente na mancha da Pele

## ANEXO 5 Detecção de anticorpos PGL-I em hanseníase

### 1. Detecção de anticorpos anti-PGL I em hanseníase

Autor	ano	antígeno	diluição		cut-off	soropositividade%			amostra	população	CO
			E	D		MB	PB	C			
Bach	1986	PGL-I nativo	1/250	...	...	...	...	...	88	MB, PB, Ctrl	RJ
Levis	1986	PGL-I nativo	1/300	...	...	...	...	...	192	MB, PB, Ctrl	RJ
Menzel	1987	D-O-BSA	1/300	1.0	...	...	...	42.59C	207	MB, PB, C, Ctrl	RJ
Lyons	1988	PGL-I nativo	1/300	...	...	...	...	...	77	MB c/fto	RJ
Petchclai	1988	ND-BSA	1/32	1/1024	1.128	84.2MB	16.7PB	16.7 C	173	MB, TB, C, Ctrl	RJ
Wu	1988	ND-O-BSA	1/200	0.04	0.04	96 MB	34PB	97,40	213	MB, PB, C, Ctrl	RJ
Chanteau	1989	NT-P-BSA	1/250	0.200	0.200	96 MB	34PB	...	265	MB, PB, Ctrl	RJ
Desforges	1989	NT-O/ ND-O	1/250	0.257/0.174	0.257/0.174	100MB	21,4PB	14.2 C	463	MB, PB, C, Ctrl	RJ
Bagshawe	1990	...	1/100	0.200	0.200	41.7	...	12.1 C	960	pop.endêmica	RJ
Cartel	1990	NT-P-BSA	1/250	0.200	0.200	4.4	...	...	3567	pop.endêmica	RJ
Groenem	1990	DBSA	...	0.200	0.200	97.7	...	...	1592	MB, PB, C	IB>2+
Hussain	1990	DBSA	8/128	...	...	100	...	32 C	584	MB, PB, C, Ctrl	RJ
Saad	1990	PGL-I nativo	...	0.27	0.27	82.43MB	11.5PB	19.4C	357	MB, PB, C, Ctrl, TB	RJ
Sulçebe	1990	DBSA	1/300	0.200	0.200	61,50	...	13.3C	103	MB, PB, C, Ctrl	RJ
Cho	1991	ND-O-BSA	1/300	0.200	0.200	94.1MB	...	...	101	caso novo/reci	...
Chujor	1991	DBSA	1/020	...	...	83.3MB	16.6PB	17.85C	147	MB, PB, C, Ctrl	RJ
Soebono	1991	PGL-I nativo	...	0.180	0.180	97,6MB	56,8PB	...	2430	MB, PB, C, Ctrl	...
David	1991	...	1/250	...	...	84MB	100PB	...	53	MB, PB	RJ
Chin-A-Lien	1992	DBSA	...	0.150	0.150	...	...	...	10	MB c/ e s/reci	...
Sticht-Groh	1992	DBSA	1/200	0.200	0.200	78.4MB	6.1PB	...	192	MB, PB, Ctrl	RJ
Douglas	1992	NDO, NTO, NDP, NTP	1/500	0.150	0.150	72.72NTO	...	...	824	pop. end/ n end	...
Chanteau	1993	NT-P-BSA	1/250	0.200	0.200	95 MB	35PB	16.98 C	1201	C	RJ
Cellona	1993	ND-O-BSA	...	...	...	84.5MB	15PB	6.5 C	1413	MB, PB, C, Pop.	IB>2+
Prakash	1993	NT-P-BSA	...	1.16	1.16	93.3MB	83.3PB	...	65	MB, PB, Ctrl	RJ



Autor	ano	antígeno	diluição		cut-off	soropositividade%			amostra	população	CO
			E	D		MB	PB	C			
Yamashita	1993	...	1/250	...	...	75MB	22PB	...	...	...	Madrid
van Beers	1994	NT-P-BSA	...	0.380	...	75MB	55.5PB	28.8 C	1302	MB,PB,C	RJ
Soares	1994	DBSA	1/050	0.199	...	6,90	1 C	...	562	MB,PB,C	RJ
Yamashita	1995	PGL-I nativo	1/250	0.200	...	...	...	...	214	MB,PB,C,Ctrl	RJg
Gonzalez-											
Abreu	1996	ND-A-BSA	1/200	0.199	...	...	3.86	...	24293	pop. end/ n end	Madrid
Bührer-Sékula	1998	DBSA	1/300	0.250	...	51.21MB	12.72PB	4.76 C	253	MB,PB,C,Ctrl	>5lesões
			1/50	...	...	51.21MB	14.54PB	...	...	...	...
Bührer-Sékula	1998	DBSA	1/300	0.200	...	74.1MB	13.6PB	3.7 C	435	MB,PB,C,Ctrl	IB>2+
			1/50	...	...	79.6MB	13.6PB	...	...	...	...
Kumar	1998	PGL-I nativo	...	0.23	...	60.5 Ac IgG	...	...	698	MB,PB,TB,DST	...
Stefani	1998	DBSA	1/300	0.2	...	92.3ENL	76.7RR	...	255	MB,PB s/tto, Ctrl	RJ
Cunha	1998	PGL-I BSA	...	0.20	...	100MB	47PB	...	272	MB,PB c/tto, Ctrl	RJ
Roche	1999	DBSA	1/300	0.2	...	60MB	22PB	0 C	174	MB,PB,C,Ctrl	RJ
Bührer-Sékula	2000	ND-O-BSA	1/300	1/50	0.200	53.84MB	7,46PB	...	264	MB e PB s/tto	IB+
Bührer-Sékula	2001	DBSA	1/300	1/50	0.250	85.1MB	22.3PB	...	170	MB e PB s/tto	IB>2+

### LEGENDA:

Ac IgG- Anticorpo da classe IgG

C- Contato

Cças- Crianças

CO- Classificação Operacional

Ctrl- Controle

C/tto- com tratamento

PB- Paucibacilar

Pop.- população

reci- recidiva

RJ- Riddley & Jopling

RR- Reação Reversa

s/tto- sem tratamento

TB- Tuberculose

D- DIPSTICK

DST-Doença Sexualmente Adquirida

E- ELISA

ENL- Eritema Nodoso Leprótico

IB- Índice Baciloscópico

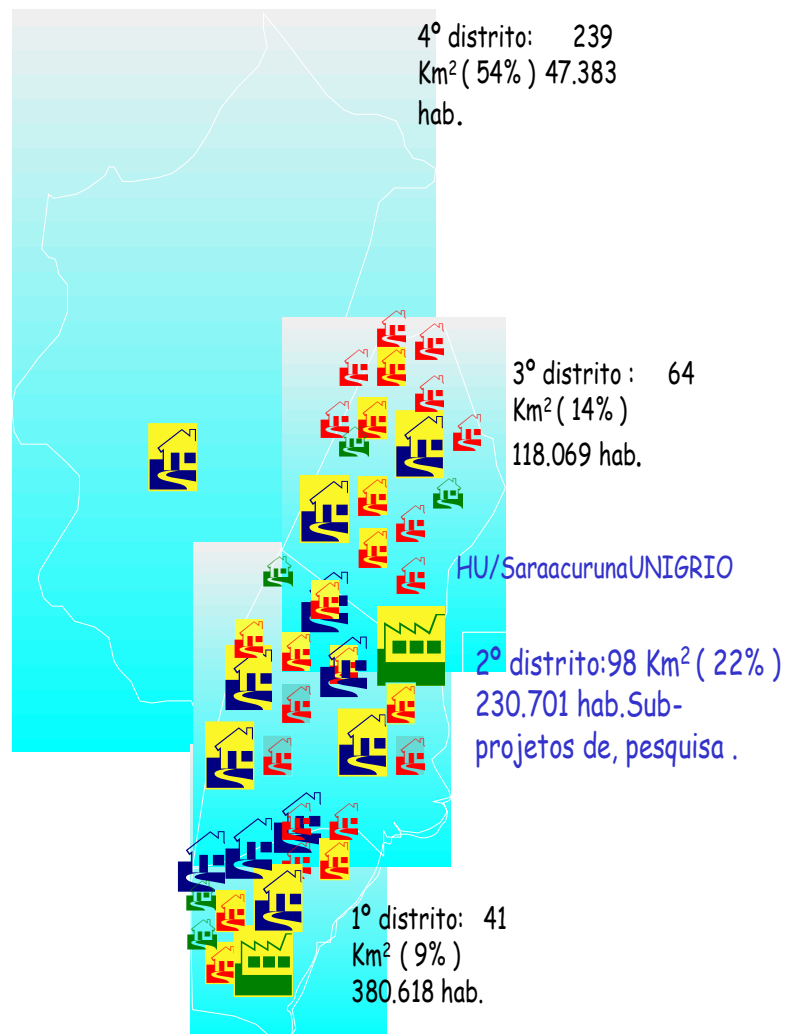
MB- Multibacilar

**ANEXO 6**                      **Indicadores epidemiológicos do município de Duque  
de Caxias, 1990 a 2003.**

Ano	População Estimada	População Estimada em < 15 anos	Casos em registro ativo	Taxa de prevalência		Casos novos detectados		Taxa de detecção		Razão casos prevalentes / Casos novos
				n	/ 10.000	n	/ 10.000	n	/ 10.000	
1990	665.800	238.513	1466	22,0	206	3,1	10	0,4	7,1	
1991	664.643	241.728	1494	22,5	185	2,8	17	0,7	8,1	
1992	673.300	244.878	1297	19,3	209	3,1	20	0,8	6,2	
1993	682.100	248.080	1153	16,9	141	2,1	6	0,2	8,2	
1994	691.900	251.643	941	13,6	117	1,7	9	0,4	8,0	
1995	692.645	221.697	702	10,1	98	1,4	3	0,1	7,2	
1996	701.383	224.494	542	7,7	189	2,7	18	0,8	2,9	
1997	710.911	227.543	412	5,8	260	3,7	17	0,7	1,6	
1998	736.804	216.484	443	6,0	274	3,7	13	0,6	1,6	
1999	746.758	219.409	501	6,7	302	4,0	26	1,2	1,7	
2000	756.738	222.342	495	6,5	304	4,0	12	0,5	1,6	
2001	776.771	225.291	479	6,2	318	4,1	18	0,8	1,5	
2002	798.102	230.545	474	5,9	307	3,8	15	0,7	1,5	
2003	808.614	233.583	471	5,8	354	4,5	31	1,3	1,3	

**ANEXO 7 Mapa do município de Duque de Caxias- descentralização e cobertura do programa de hanseníase em 2002-2003**

**DESCENTRALIZAÇÃO DA HANSENÍASE EM D. CAXIAS: COBERTURA\* 2002/03**



## ANEXO 8

## TERMO DE CONSENTIMENTO



## TERMO DE CONSENTIMENTO

Sr(a). Morador(a),

No município de Duque de Caxias, como em outras localidades, existem muitas doenças de pele. Nos Postos Médicos de Saúde de Campos Elíseos, Parque Fluminense, Pilar, Saracuruna e Jardim Primavera, além dos postos de Saúde da Família funcionam ambulatórios para atendimento a essas doenças.

Como parte do nosso trabalho, estamos especialmente preocupados com a hanseníase, que é uma doença da pele e dos nervos, que acomete muitas pessoas e pode causar deformidades definitivas se não for tratada.

O paciente com hanseníase, que não se trata, transmite a doença com mais facilidade para as pessoas que moram na mesma casa ou no quintal, com quem ele tem um contato íntimo e prolongado. Por isto, é importante que todas estas pessoas próximas sejam examinadas, assim poderão se tratar o mais cedo possível e evitar complicações.

Solicitamos a sua autorização para realizar exame na pele e nos nervos e a coleta de uma gota de sangue (como no teste do pezinho das crianças) de todos os moradores da sua casa. Esse exame será realizado uma vez por ano, no período de cinco anos (até 2007). A equipe de visita domiciliar será treinada e acompanhada por nós. Todos que apresentarem alguma doença de pele serão medicados; os que apresentarem hanseníase serão encaminhados ao posto de saúde para que sejam feitos outros exames. Se por algum motivo você não quiser participar deste trabalho, tem todo o direito e a liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem nenhuma penalização.

Todos os cuidados para o sigilo profissional serão tomados. A informação geral é tratar-se de exame para detectar doenças de pele em todas as casas daquela região. Para o exame de sangue a explicação é que como em todo o município existem muitos casos de hanseníase estaremos procurando avaliar o número de pessoas que tiveram contato com o micróbio causador da doença.

A visita domiciliar constará de:

- 1-Exame da pele.
- 2-Exame dos nervos.
- 3-Coleta de uma gota de sangue (punctura)- Explicações adicionais para toda a família.

Caso exista qualquer dúvida, os técnicos dos postos referidos e os pesquisadores responsáveis poderão esclarecer.

Pesquisadores: Dra. Karla Lucena Sampaio Calado, tel.: 2527-1717/ 9991-1683  
 Dra. Flávia Amorim Meira de Araújo, tel.: 2522- 2660 / 9997- 6539  
 Dra. Mônica Cunha, tel.: 2767- 5338 / 9156-1500  
 Dra. Maria Leide W. De Oliveira, tel.: 2562-2580 / 9632-5222  
 Dra. Sandra Duraes, tel.: 2512-4821 / 9737-0722

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Responsável do Projeto

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

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Pesquisado do Projeto

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

## ANEXO 9

## TERMO DE CONSENTIMENTO



## TERMO DE CONSENTIMENTO

Sr(a). Morador(a) (paciente ou ex-paciente),

No município de Duque de Caxias, como em outras localidades, existem muitas doenças de pele. Nos Postos Médicos de Saúde de Campos Elíseos, Parque Fluminense, Pilar, Saracuruna e Jardim Primavera, além dos postos de Saúde da Família funcionam ambulatórios para atendimento a essas doenças.

Como parte do nosso trabalho, estamos especialmente preocupados com a hanseníase, que é uma doença da pele e dos nervos, que acomete muitas pessoas e pode causar deformidades definitivas se não for tratada.

O paciente com hanseníase, que não se trata, transmite a doença com mais facilidade para as pessoas que moram na mesma casa ou no quintal, com quem ele tem um contato íntimo e prolongado. Por isto, é importante que todas estas pessoas próximas sejam examinadas, assim poderão se tratar o mais cedo possível e evitar complicações.

Estamos identificando todos os casos de hanseníase detectados no período de 1998 à 2002 e, residentes no segundo distrito de D. de Caxias, para que possamos realizar uma visita domiciliar. A sua casa foi escolhida.

Solicitamos a sua autorização para realizar exame na pele e nos nervos e a coleta de uma gota de sangue (como no teste do pezinho das crianças) de todos os moradores da sua casa, assim como das pessoas que moram no seu quintal. Esse exame será realizado uma vez por ano, no período de cinco anos (até 2007). A equipe de visita domiciliar será treinada e acompanhada por nós. Todos que apresentarem alguma doença de pele serão medicados; os que apresentarem hanseníase serão encaminhados ao posto de saúde para que sejam feitos outros exames. Se por algum motivo você não quiser participar deste trabalho, tem todo o direito e a liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem nenhuma penalização.

Todos os cuidados para o sigilo profissional serão tomados. Outras pessoas só saberão da sua doença com a sua autorização. A informação geral é tratar-se de um exame para detectar doenças de pele. Para o exame de sangue a explicação é que como em todo o município existem muitos casos de hanseníase estaremos procurando avaliar o número de pessoas que tiveram contato com o micróbio causador da doença.

A visita domiciliar constará de:

1-Exame da pele.

2-Exame dos nervos.

3-Coleta de uma gota de sangue (punctura)- Explicações adicionais para toda a família.

Caso exista qualquer dúvida, os técnicos dos postos referidos e os pesquisadores responsáveis poderão esclarecer.

Pesquisadores: Dra. Karla Lucena Sampaio Calado, tel.: 2527-1717 / 9991-1683

Dra. Flávia Amorim Meira de Araújo, tel.: 2522- 2660 / 9997- 6539;

Dra. Mônica Cunha, tel.: 2767- 5338 / 9156-1500.

Dra. Maria Leide W. De Oliveira, tel.: 2562-2580 / 9632-5222

Dra. Sandra Duraes, tel.: 2512-4821 / 9737-0722

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável do Projeto

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisado do Projeto

\_\_\_\_\_  
Data

## ANEXO 10 QUESTIONARIO DO CASO INDICE

Entrevistador \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

## QUESTIONARIO DO CASO INDICE

N do caso índice: \_\_\_\_\_ 2- Nº de peridomicílios: \_\_\_\_\_

3- Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Referência: \_\_\_\_\_

5- Nome do caso índice(CI): \_\_\_\_\_

**Checar no prontuário questões 6 até 15:**

6- Data de nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 7-sexo: \_\_\_\_

8- Classificação clínica do CI: ( ) I ( ) T ( ) D ( ) V ( ) Neural pura ( ) IGN

9- Classificação operacional: ( ) PB ( ) MB 10- Data do diagnóstico :  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

11- tratamento ( ) PB – 6 meses

12- Abandono: ( ) Sim ( ) Não

( ) MB – 12 meses

13- Nº de doses supervisionadas:  
\_\_\_\_\_

( ) MB – 24 meses

14- tratamento regular : ( ) Sim ( ) não

( ) ROM

15- Grau de IF: ( ) 0 ( ) I ( ) II ( ) NR

16- Data da alta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 17- Tipo de alta: ( ) Cura ( ) Óbito ( ) Transf. intramun.

( ) Transf. Outras ( ) alta Estat. ( ) Outros ( ) IGN

18- Modo de detecção : ( ) Demanda espontânea ( ) Visita domiciliar

( ) Campanha

( ) Encaminhamento

( ) Exame de contato

( ) Outros

( ) Ignorado

19- N de contatos domiciliares : \_\_\_\_\_ 20- Nº de contatos peridomiciliares :

21- N de cômodos na casa : \_\_\_\_\_ 22- Último ano de estudo que completou (CI)

23.1- Destino do esgoto - ( ) Rede pública ( ) Vala aberta

23- Condições de saneamento básico : ( ) Fossa ( ) sumidouro

23.2- Origem da água - ( ) Abastecimento Público

( ) Poço artesiano ( ) Outras \_\_\_\_\_

24- Resumo dos contatos da família:

Nº	NOME	Tipo de Contato	Data
----	------	-----------------	------











# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)