



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
MESTRADO MULTIDISCIPLINAR EM
PATOLOGIA TROPICAL



PREVALÊNCIA DE ANTICORPO ANTI PGL-1 EM
CONTATOS DOMICILIARES DE PACIENTES COM
HANSENÍASE

ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ

MANAUS
2005

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPO ANTI PGL-1 EM
CONTATOS DOMICILIARES DE PACIENTES COM
HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao **Programa de Mestrado em Patologia Tropical** da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Patologia Tropical**, área de concentração “**Diagnóstico e Controle**” e na linha de pesquisa “**Estratégias para o Controle e/ou Diagnóstico**”.

Orientadora: **Prof^a Dra. Maria da Graça Souza Cunha**

**MANAUS
2005**

C957 Cruz, Rossilene Conceição da Silva

Prevalência do Anticorpo Anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase / Rossilene Conceição da Silva Cruz. - Manaus, 2005.

73p.

Dissertação (Mestrado em Patologia Tropical) –
Universidade Federal do Amazonas

1. Hanseníase – Diagnóstico 2. Anti-PgL-1 3. Contatos em
Hanseníase 4. *MI Flow* I. Título

CDU:616-002.73

TERMO DE APROVAÇÃO

ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ

PREVALÊNCIA DE ANTICORPO ANTI PGL-1 EM CONTATOS DOMICILIARES DE PACIENTES COM HANSENÍASE

Dissertação aprovada pelo **Programa de Mestrado em Patologia Tropical** da Universidade Federal do Amazonas, como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Patologia Tropical**, área de concentração **“Diagnóstico e Controle”** e na linha de pesquisa **“Estratégias para o Controle e/ou Diagnóstico”**, pela Comissão Julgadora abaixo identificada.

Manaus, 21 de junho de 2005.

Presidente: _____

Prof^a. Dra. Maria da Graça Souza Cunha
Fundação Alfredo da Matta

Membro: _____

Prof. Dr. Luís Ferreira
Universidade Federal do Amazonas

Membro: _____

Prof^a. Dra. Adriana Sotero Martins
Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane -CPQLMD

À minha mãe, Rossicler (*in
memorian*) pelo incentivo aos estudos,
ao meu pai Francisco pelo exemplo de
persistência na busca de seus
objetivos, e a meu filho Gustavo, pela
compreensão, nos momentos de
ausência.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dra. Maria da Graça Souza Cunha, pela orientação e sugestões na elaboração desta Dissertação.

À Ir. Maria Angela , pela colaboração e sugestões.

Aos amigos da Fundação Alfredo da Matta que direta ou indiretamente contribuíram na elaboração.

Aos pacientes e familiares, por sua imensa colaboração, sem eles não teria sido possível a realização deste trabalho.

Aos Técnicos em Dermatologia, Nazaré Uchôa, Janete, Cleonice, Conceição pela colaboração e dedicação na busca dos participantes do estudo.

As enfermeiras Valneide, Emilia, Nádia, Fátima e em especial a Megumi pela sua valiosa colaboração.

À Dra Juliana, pela prestimosa colaboração no desenvolvimento do trabalho.

À Valderiza e Felicien, pela contribuição na elaboração e análise do banco de dados.

À Maria de Nazaré e Maria Castro pela organização dos dados.

À Dra. M^a de Fátima Marója pela sugestões.

À Jucimara, pela contribuição na revisão bibliográfica.

À Universidade Federal do Amazonas, por propiciar a oportunidade de aprender e apresentar o presente trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas, pelo subsídio para a realização da pesquisa.

RESUMO

O glicolípido fenólico 1 (PGL-1) é um antígeno específico para o *Mycobacterium leprae*. A detecção do anticorpo anti-PGL-1 pode sugerir infecção pelo *M. leprae* e identificar indivíduos com maior risco de desenvolver a doença. Os ensaios sorológicos usados na hanseníase incluem o ELISA, o *ML Dipstick* e o *ML flow*, um teste imunocromatográfico de fita, de fácil utilização e resultado rápido. Utilizou-se o teste *ML Flow* para conhecer a prevalência do anticorpo anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase, diagnosticados no período de junho de 2003 a maio de 2004 no Centro de Referência em Dermatologia e Doenças Sexualmente Transmissíveis - Fundação “Alfredo da Matta”, responsável pela Coordenação Estadual do Programa de Hanseníase, e onde se concentram 73% dos doentes diagnosticados na cidade de Manaus. O grupo de estudo foi constituído por 234 contatos domiciliares de 69 casos índices (26 paucibacilares e 43 multibacilares). A prevalência do anticorpo anti-PGL-1 entre os contatos domiciliares foi de 15%. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no resultado da sorologia, em relação ao sexo e idade dos contatos examinados. O mesmo foi observado quando se relacionou a sorologia positiva com a classificação e o índice baciloscópico dos casos índices. Durante o estudo, dois contatos soronegativos desenvolveram a forma paucibacilar, sendo os mesmos contatos de pacientes multibacilares.

Palavras chaves: hanseníase; anti-PGL-1; glicolipidiofenólico; *ML Flow*; contatos de hanseníase.

ABSTRACT

The Phenolic GlycoLipid-1 (PGL-1) is considered a specific antigen for *Mycobacterium leprae*. The presence of antibodies to PGL-1 may suggest *M. leprae* infection and also identify individuals with higher risk in developing the disease. Serological assays for leprosy include ELISA, *ML* Dipstick and *ML* flow, an immunocromatographic test of dipstick, which is of easy application and rapid result. In this study, *ML* flow test was used to know the prevalence of antibodies to PGL-1 in household contacts of leprosy patients. The cases were detected between June 2003 to May 2004 at “Fundação Alfredo da Matta”, where concentrate 73% of cases detected in Manaus, the capital city. Also, the Foundation is a Reference Center in Dermatology and Sexually Transmitted Disease, also it is in charge of Amazonas State Leprosy Control Programme. The group of study was comprised by 234 household contacts coming from 69 index cases (26 paucibacillary and 43 multibacillary). The prevalence of antibody to PGL-1 amongst household contacts was 15%. No difference statistically significant was found on the result of serology in relation to sex and age of contacts included in this study. The same result was observed when compared positive serology, classification and bacterial index of the cases. During this study, two contacts serology negative, developed paucibacillary leprosy and they were contacts of multibacillary cases.

Keywords: leprosy; Phenolic GlycoLipid -1 (PGL-1); *ML flow*; household contacts.

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
B	<i>Borderline</i>
BB	<i>Borderline Borderline</i>
BT	<i>Borderline</i> Tuberculóide
BL	<i>Borderline</i> Lepromatosa
DO	Densidade Óptica
ELISA	Ensaio imunoenzimático
ENL	Eritema Nodoso Leprosum
FAN	Fator Antinuclear
FUAM	Fundação Alfredo da Matta
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
I	Indeterminada
IB	Índice Bacteriológico
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
INF	Interferon
INOS	Enzima de óxido nítrico sintetase induzível
L	Lepromatosa
LAM	Liporabinomanan
MB	Multibacilar
MS	Ministério da Saúde
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
NK	Natural killer
NRAMP	Gene da proteína 1 do macrófago associado a resistência natural
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PB	Paucibacilar
PGL - 1	Glicolipídio fenólico-1
PQT	Poliquimioterapia
RNI	Reativo Intermediário de Nitrogênio

ROI	Reativos Intermediários do Oxigênio
RR	Reação Reversa
SINAN	Sistema Nacional de Notificação
TGF	Fator de Transformação do crescimento
T	Tuberculóide
TH	Linfócito T
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VDR	Gene do receptor da vitamina D

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Situação global da Hanseníase.....	18
Gráfico 1 - Coeficiente de detecção da Hanseníase na capital, interior e Estado do Amazonas, 1987 a 2004	19
Gráfico 2 - Coeficiente de prevalência da Hanseníase na capital, interior e Estado do Amazonas, 1987 a 2004	20
Gráfico 3 - Coeficiente de detecção da Hanseníase em menores de 15 anos na capital, interior e Estado do Amazonas, 1987 a 2004	20
Figura 1 - Fundamentos do <i>ML flow</i>	42
Figura 2 - Cartucho do <i>ML flow</i>	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição segundo as variáveis sexo e idade dos contatos domiciliares de pacientes com hanseníase – Fundação Alfredo da Matta	51
Tabela 2 - Distribuição segundo as variáveis classificação de Ridley e Jopling, classificação operacional, índice baciloscópico e tempo de evolução dos casos índices	52
Tabela 3 - Frequência do <i>ML flow</i> entre contatos domiciliares – Fundação Alfredo da Matta	53
Tabela 4 - Resultado do <i>ML flow</i> entre contatos domiciliares em relação a classificação clínica dos casos índices – Fundação Alfredo da Matta	53
Tabela 5 - Resultado do <i>ML flow</i> entre os contatos domiciliares em relação a classificação operacional dos casos índices – Fundação Alfredo da Matta ..	54
Tabela 6 - Resultado do <i>ML flow</i> entre os contatos domiciliares em relação ao grupo etário – Fundação Alfredo da Matta	54
Tabela 7 - Distribuição do resultado do <i>ML flow</i> entre contatos domiciliares em relação ao sexo – Fundação Alfredo da Matta	55
Tabela 8 - Distribuição do resultado do <i>ML flow</i> em contatos domiciliares em relação ao índice baciloscópico positivo dos casos índices – Fundação Alfredo da Matta	55

SUMÁRIO

1. Introdução	14
2. Revisão de Literatura	17
2.1. A doença	17
2.2. Epidemiologia	17
2.3. Agente etiológico e a infecção	21
2.4. Alterações imunológicas	24
2.5. Definição de caso	26
2.6. Classificação	26
2.7. Diagnóstico	27
2.7.1. Manifestações clínicas	28
2.7.2. Exame dermatoneurológico.....	30
2.7.3. Provas clínicas diagnósticas complementares	30
2.7.4. Diagnóstico laboratorial.....	30
2.7.4.1. Baciloscopia	30
2.7.4.2. Histopatologia.....	31
2.8. Tratamento	32
2.9. Recidiva	33
2.9.1. Critérios para a suspeição de recidiva	33
2.9.1. Critérios para confirmação de recidiva	34
2.10. Vigilância de contatos	35
2.11. Programa de controle	35
2.12. Sorologia na Hanseníase	36
2.13. Tendências demográficas na sorologia	38
2.14. Sorologia entre contatos de pacientes com Hanseníase	39
2.15. Sorologia na população em geral	40
2.16. Testes sorológicos	41
2.16.1. ELISA	41
2.16.2. <i>Mt Dipstick</i>	41
2.16.2. <i>Mt Flow</i>	42
3. Objetivos	45
3.1. Objetivo geral	45

3.2. Objetivos específicos 45

4. Material e Método 46

4.1. População de estudo 46

4.1.1. Seleção da amostra 46

4.1.2. Critérios de inclusão 47

4.1.3. Critérios de exclusão 47

4.2. Procedimentos 47

4.2.1. Exames dos contatos 47

4.2.2. Teste *Ml Flow* 48

4.3. Aspectos éticos 49

4.4. Análise estatística 49

5. Resultados 51

6. Discussão 56

7. Conclusão 59

8. Referências 60

Anexos

Anexo I - Documento de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo II - Ficha de Cadastro do Contato

Anexo III - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1. INTRODUÇÃO

A implantação e implementação da poliquimioterapia (OMS,1982) para tratamento da hanseníase, contribuiu para o declínio da prevalência no mundo. A Organização Mundial da Saúde – OMS, em 1991, considerando estes resultados adotou a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública até o ano 2000, definindo uma prevalência abaixo de 1/10.000 habitantes, depois prorrogada para 2005, para os países que não alcançaram a meta. Apesar de vários países apresentarem diminuição da taxa de prevalência, atingindo a meta de eliminação, a taxa de detecção não diminuiu ou vem reduzindo lentamente. Entre os 122 países endêmicos em 1985, apenas 9 continuam apresentando coeficientes de prevalência acima de 1 caso por 10.000 habitantes. Atualmente, esses 9 países, entre eles o Brasil, são responsáveis por 84% da carga mundial da hanseníase em termos de prevalência, total de casos em tratamento poliquimioterápico (PQT) e de detecção, casos novos detectados no ano (OPAS/OMS, 2005).

A hanseníase apresenta amplo espectro clínico e não existe um “padrão ouro” para o diagnóstico, sendo este baseado geralmente em sinais e sintomas clínicos. Os métodos diagnósticos auxiliares na classificação da hanseníase mudaram ao longo dos anos (OMS, 1988), o critério baseado nos achados bacteriológicos (RIDLEY e JOPLING, 1966) foi abandonado em muitos locais, por ser difícil a manutenção e questionada a confiabilidade dos serviços de baciloscopia (OMS, 1988). A classificação atual é baseada na alocação de pacientes com menos de cinco lesões para o grupo paucibacilar (PB) e pacientes com mais de 5 lesões no grupo multibacilar (MB) (Grupo de Estudo OMS, 1994). Porém a confiabilidade deste critério de classificação tem sido questionada por levar em consideração apenas o

número de lesões cutâneas, pelo risco de alguns pacientes com menos de cinco lesões serem casos MB, no entanto serem classificados como PB e, portanto, receberem tratamento insuficiente (CROFT *et al*, 1998).

Nas áreas endêmicas e hiperendêmicas, testes diagnósticos laboratoriais sensíveis e específicos podem ser de grande utilidade na detecção de pacientes com hanseníase no seu estágio inicial (CHO *et al*, 2001). O diagnóstico tardio favorece a disseminação da hanseníase na comunidade e resulta em danos neurais graves, que levam a incapacidade física. A interrupção da cadeia de transmissão é o principal desafio dos programas de controle da hanseníase. A fonte de infecção é o paciente com alta carga bacteriana e possivelmente pessoas infectadas nas quais os sinais clínicos ainda não se manifestaram (BÜHRER *et al*, 2003).

Todo esforço tem sido empregado no desenvolvimento de testes sorodiagnósticos específicos e sensíveis, entre os antígenos avaliados por imunoensaio, o glicolípido fenólico I (PGL-1) é ainda o antígeno específico do *M. leprae* e tem sido amplamente utilizado no sorodiagnóstico da hanseníase (BRETT *et al*, 1983; CHO *et al*, 1983).

A busca de um teste de fácil execução e que dispensasse equipamentos sofisticados conduziu ao desenvolvimento de um teste imunológico específico, o *ML flow*, teste simples para detecção de anticorpos específicos ao *M. leprae* contra o componente de açúcar do glicolípido fenólico-1 (GPL-1) no soro humano ou no sangue (BÜHRER-SÉKULA *et al*, 2003).

A presença de anticorpo específico para o *M. leprae*, o glicolípido fenólico (PGL-1) apresenta relação com a carga bacilar em pacientes com hanseníase (KLATSER, 1989). A presença de anticorpos Imunoglobulina M (IgM) contra o PGL-1 do *M. leprae* sugere a presença de uma infecção multibacilar, porém a sua utilização é contraditória para BÜHRER *et al*, 2003 pode ser usada para discriminar pacientes MB dos PB, seria recurso auxiliar na

classificação operacional dos pacientes, para adequada proposta de tratamento (BUHRER-SEKULA *et al*, 2000, 2001) enquanto que para Tada *et al*, 2003, o anti PGL-1 não seria uma ferramenta útil nas atividades de controle da hanseníase. Estudos de DOUGLAS *et al*, 1987 mostram que contatos PGL-1 soropositivos tem um alto risco de desenvolver hanseníase quando comparados com contatos PGL-1 soronegativos e quando desenvolvem a doença, o fazem principalmente na forma MB. Conseqüentemente, a identificação de anticorpo anti PGL-1 em contato de pacientes com hanseníase pode conduzir a detecção precoce da doença e a prevenção da transmissão, podendo nortear ações dos programas de controle: tratamento quimioprolático aos contatos soropositivos ou monitoramento dos contatos para evitar o diagnóstico tardio de casos de hanseníase (DOUGLAS *et al*, 1984).

Na literatura, a prevalência do anticorpo anti-PGL-1 em áreas endêmicas varia de 1% a 16% entre os controles (CHANTEAU *et al*, 1987), e de 12 a 20% entre os contatos domiciliares (CHANTEAU *et al*, 1987; GONZALEZ-ABREU, 1990).

Para interromper a cadeia de transmissão da hanseníase o alvo principal é a população de contatos e a utilização da detecção do anticorpo anti-PGL-1 em contatos pode ajudar a identificar aqueles provavelmente infectados, que podem estar incubando a doença e constituir-se em fonte de infecção. Desse modo o teste sorológico, contribuiria Neste estudo, utilizou-se o teste *ML flow*, para detecção de anticorpo anti-PGL-1 em contatos de pacientes com hanseníase, detectados no período de junho de 2003 a maio de 2004, na Fundação “Alfredo da Matta”, em Manaus, capital do Estado do Amazonas, onde a detecção de novos casos de hanseníase vem se mantendo estável durante os últimos quatro anos para detecção precoce da doença e, portanto, menor risco de incapacidades físicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A DOENÇA

Hanseníase, doença infecto-contagiosa, de evolução crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, afeta o sistema nervoso periférico e pele, sendo transmitida de pessoa a pessoa pelo convívio com doentes da forma contagiante, sem tratamento (BRYCESON,1980; TALHARI,1997). Admite-se que o homem seja o reservatório natural do bacilo, mas há relatos de tatus, macacos e chimpanzés naturalmente infectados. Caracteriza-se por manifestações neurológicas e dermatológicas e, em sua evolução apresenta episódios reacionais, principal causa de morbidade e incapacidade da função do nervo periférico, levando a seqüela física, motivo principal da estigmatização da doença, se os doentes não forem precocemente diagnosticados e tratados (DE LAS ÁGUAS, 1999).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Nos últimos vinte anos, a implantação e implementação da cobertura da poliquimioterapia padrão OMS (PQT/OMS) no tratamento dos pacientes com hanseníase vem resultando em mudanças dos níveis endêmicos da doença. A estratégia para eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, definida em 1991 na 44^a Assembléia Mundial de Saúde, tem sido implementada com sucesso em todas as regiões e países endêmicos para que a meta seja atingida até o fim de 2005, ou seja, manter uma prevalência abaixo de 1 caso por 10.000 habitantes. Dos 122 países endêmicos em 1985, apenas 9 continuam apresentando coeficientes de prevalência acima de 1 caso por 10.000 habitantes. Atualmente, esses 9 países são responsáveis por 84% da carga mundial da hanseníase em termos de prevalência,

(OPAS/OMS, 2005). Esses países são: Angola, Brasil, República Central Africana, República Democrática do Congo, Índia, Madagascar, Moçambique, Nepal e República da Tanzânia. Em 2003, o registro ativo no mundo era de 457.792 casos de hanseníase. No mesmo período, foram detectados 513.798 casos novos da doença. Nas Américas, em 2003, foram diagnosticados 52.435 casos e em registro ativo 86.652 casos (OMS, 2005). Quadro 1.

Regiões da OMS	Prevalência	Casos detectados - 2003
África	50 691	46 205
Américas	86 652	52 435
Leste Mediterrâneo	5 798	3 940
Sudeste Asiático	304 292	405 150
Pacífico Ocidental	10 359	6 068
Europa		
Mundo	457 792	513 798

Quadro 1. Situação Global da Hanseníase

FONTE: Organização Mundial da Saúde, 2005.

O Brasil, país endêmico, segundo lugar em número absoluto de casos, atingiu em 2003 uma taxa de prevalência de 3,88 por 10.000 hab, com 68.646 casos em registro ativo, e taxa de detecção de 2,39 por 10.000 hab, onde 42.241 casos foram diagnosticados (MS, 2005).

Em 2004, o estado do Amazonas apresentou uma taxa de prevalência de 5,91 por 10.000 hab. e uma taxa de detecção de 3,19 por 10.000 hab., considerado como situação de alta endemicidade segundo parâmetros do Ministério da Saúde (MS). Manaus, a capital do estado, atingiu a taxa de prevalência de 4,95 por 10.000 hab., e taxa de detecção de 3,01 por

10.000 hab.(SINAN/GECD/Fundação “Alfredo da Matta”, 2004). A detecção da hanseníase em menores de 15 anos, foi de 0,93 por 10.000 hab, este indicador avalia a tendência da endemia em determinada área, no Amazonas observa-se certo declínio, porém ainda mantém-se em níveis considerados muito alto. Gráfico 1, Gráfico 2 e Gráfico 3.

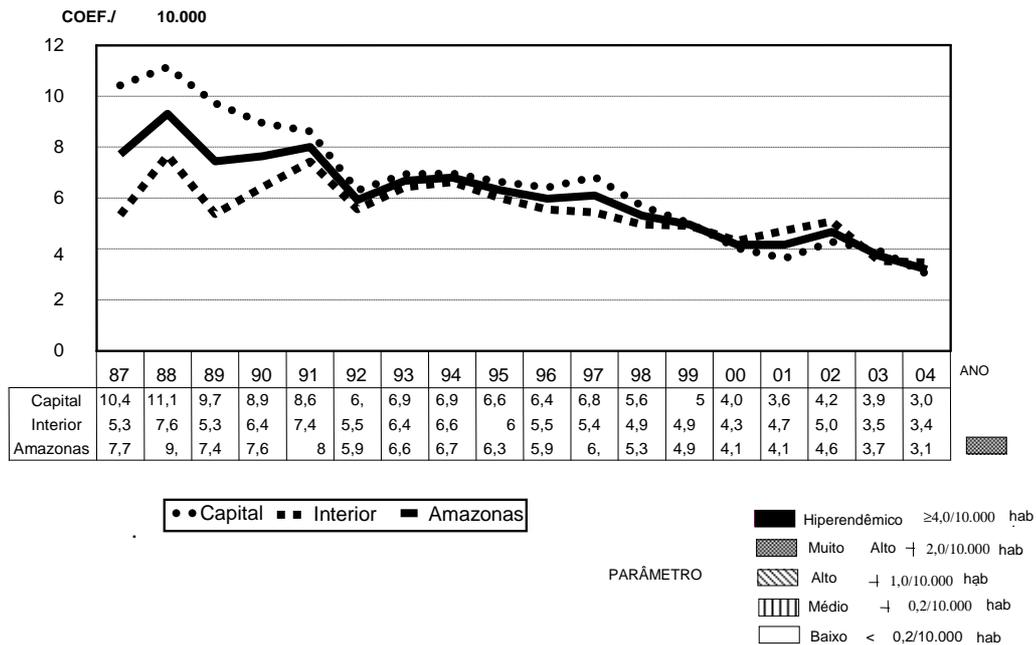


Gráfico 1- Coeficiente de Detecção da Hanseníase na Capital, Interior e Estado Amazonas, 1987 a 2004.
 FONTE: SINAN/GECD/ Fundação Alfredo da Matta

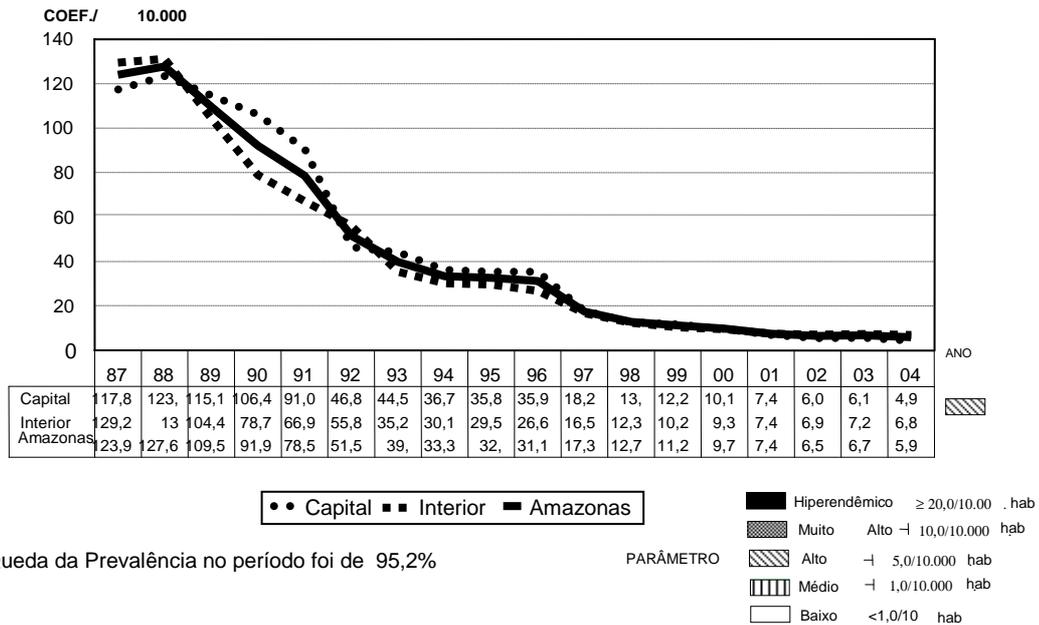


Gráfico 2 - Coeficiente de Prevalência da Hanseníase na Capital, Interior e Estado, Amazonas, 1987 a 2004.
 FONTE: SINAN/GECD/Fundação Alfredo da Matta

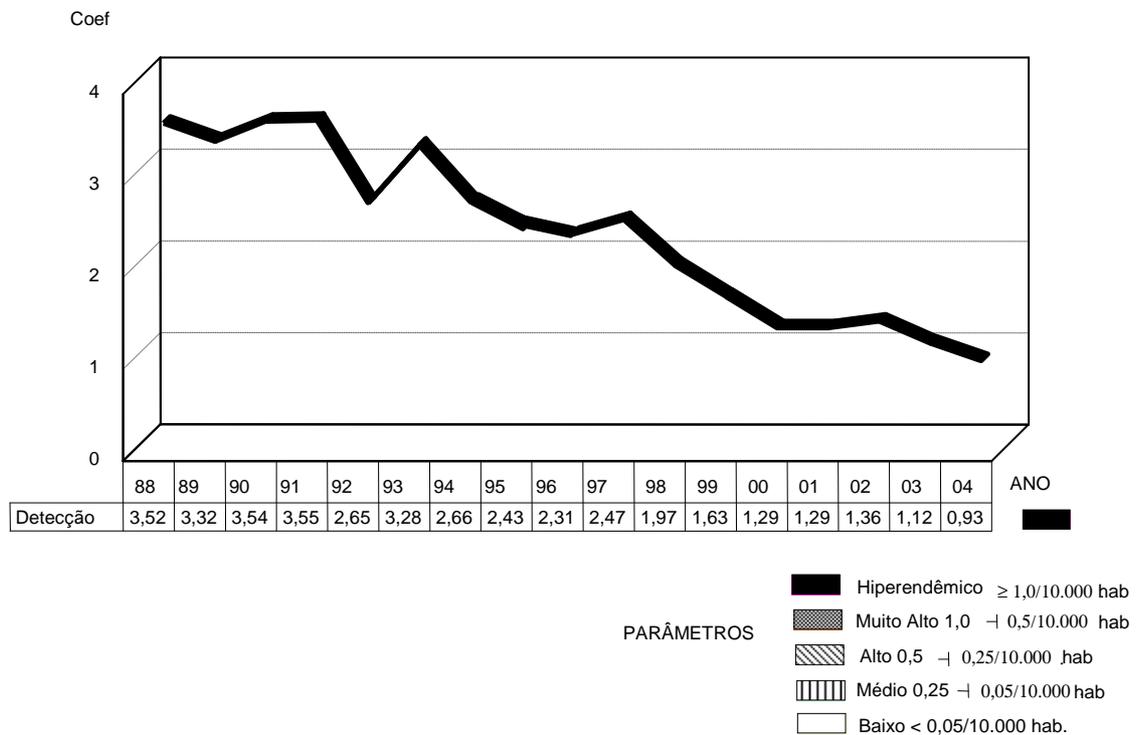


Gráfico 3 - Coeficiente de Detecção da hanseníase em menores de 15 no Estado Amazonas, 1988 – 2004
 FONTE: SINAN/GECD/Fundação Alfredo da Matta

2.3 AGENTE ETIOLÓGICO E INFECÇÃO

O *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de *Hansen*, bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR), pertencente à classe dos *Schizomycetes*, família *Mycobacteriaceae* e ordem *Actinomycetales* foi descoberto em 1973, pelo médico norueguês Gerhard A. Hansen tendo sido, provavelmente, a primeira bactéria patógena para o homem a ser identificada. É importante reconhecer que os conhecimentos a cerca deste agente etiológico permaneceram estacionados durante um século e até o momento continua sem solução o seu cultivo “*in vitro*”. Nas últimas décadas descobertas quanto a sua composição bioquímica e antigênica como a sua viabilidade, ultra-estrutura e cultivo em células vivas, juntamente aos avanços na área experimental, tem mudado os tradicionais conceitos sobre a relação do bacilo-hospedeiro (DE LAS ÁGUAS, 1999).

O *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório com afinidade por células cutâneas e nervos periféricos (MS, 1989). Apresenta-se à microscopia óptica, sob a forma de bastonete, na maioria das vezes reto ou ligeiramente encurvado, medindo de 1,5 a 8 micra de comprimento por 0,2 micra, de largura, se cora pelo método de Ziehl-Nielsen, é Gram positivo e se agrupa em forma de “globias”, se reproduz muito lentamente, seu tempo médio de multiplicação é de 12 a 14 dias (MS, 1989; MS, 1989; DE LAS ÁGUAS, 1999; SRIDHARAM, 2001), se comparado ao *M. tuberculosis* que se reproduz a cada 24 horas. A multiplicação lenta do *M. leprae* poderia explicar o longo período de incubação da hanseníase, em média de 2 a 5 anos, de acordo com a intensidade da exposição e a resistência individual. O bacilo pode permanecer vivo e infectante durante nove dias em secreções nasais secas de doentes contagiantes, e, em solo úmido, à temperatura ambiente, pode permanecer vivo e infectante por até 46 dias e sob refrigeração a 4° por 60 dias (MS, 1989; MS, 1989; DE

externa, com lipopolissacarídeos e rodeada por uma zona rica em glicolipídios, entre eles o glicolipídio fenólico (PGL-1) específico do *M. leprae*, trissacarídeo único e que forma 2% da massa do bacilo e a membrana citoplasmática com um aspecto trilaminar e no citoplasma se apreciam corpúsculos homogêneos (BRENNAM e BARROW, 1980; DRAPER, 1986; MS, 1989; MS, 1989; DE LAS ÁGUAS, 1999; SRIDHARAM, 2001).

O cultivo do *M. leprae* “*in vitro*”, ainda não foi possível, porém inoculação em coxim de camundongo por Shepard (1960), resultou em crescimento bacilar com lesão localizada e, doença disseminada quando em camundongos timectomizados. Essa técnica tem sido utilizada para testar a viabilidade bacilar, a concentração mínima e sensibilidade do bacilo às drogas. Em 1971, Kircheimer & Storrs, conseguiram infectar tatus *Dasypus novencinctus*, reproduzindo as características clínicas e histológicas semelhantes às encontradas no homem. Este animal tem sido a principal fonte para a pesquisa genética, bioquímica e imunológica do *M. leprae*, incluindo o desenvolvimento da vacina (MS, 1989; DE LAS ÁGUAS, 1999).

Já tem seu genoma seqüenciado, contribuindo para futuras pesquisas e para a compreensão da base molecular do mecanismo patogênico da hanseníase e abrirá novas perspectivas, como a descoberta de novas drogas e melhores ferramentas diagnósticas e vacinas (YOUNG, 1998 citado por MARTELLI, 2002).

O homem é o único reservatório conhecido da infecção, embora tenha sido identificado nos Estados Unidos (Louisiana), 5% de tatus que apresentavam ocorrência natural da doença clínica. Cerca de 20% desses animais apresentavam evidência sorológica de infecção com bactéria indistinguível do *M. leprae*. Ocorrência natural de infecção também tem sido registrada em chimpanzés e macacos. Todavia, pacientes com hanseníase multibacilar (MB), constituem o mais importante reservatório de infecção (MS, 1989, SRIDHARAM, 2001).

A hanseníase é transmitida, principalmente pelo convívio prolongado com doentes MB, sem tratamento. Admite-se que a principal via de eliminação do bacilo da fonte de infecção e também porta de entrada no novo hospedeiro, sejam, as vias aéreas superiores. Os doentes MB eliminam milhões de bacilos pelas secreções orais e nasais ao falar, tossir e espirrar. No entanto não se pode deixar de mencionar a possibilidade de penetração do bacilo na pele que apresente solução de continuidade (MS, 1989; SAMPAIO, 1998).

O *M. leprae* é bacilo de alta infectividade, porém não resulta em grande número de doentes, porque o bacilo é de baixa patogenicidade. Esta propriedade não é função apenas de suas características, mas, sobretudo de sua relação com o hospedeiro (MS, 1989; SAMPAIO, 1998).

Apesar das investigações que ainda hoje se concentram em torno da identificação das vias de penetração do *M. leprae* no organismo, acredita-se que, por meio da via linfática, alcança os linfonodos proximais e regionais, onde ocorreriam as etapas iniciais da defesa orgânica contra o germe invasor, e apresentando no hospedeiro diferentes respostas: ação dos linfócitos T e dos macrófagos seria eficaz na destruição dos microorganismos; ou a ação dos elementos celulares de defesa imunitária não seria completa, e o germe permaneceria acantonado durante longo tempo (meses e até anos); ou o sistema imunitário não funcionaria adequadamente contra o agente agressor, a barreira ganglionar seria vencida e verdadeiros êmbolos bacterianos atingiriam a circulação geral, disseminando-se pela pele, mucosas, nervos, vísceras, etc (MS, 1989).

2.4 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

A hanseníase constitui-se um paradigma no estudo da imunologia clínica, as manifestações clínicas não são decorrentes apenas dos danos ocasionados diretamente pelo bacilo, mas em grande parte pela reação do organismo diante do bacilo, de tal modo que a polaridade da doença é determinada pelo tipo e intensidade da resposta imune (FOSS, 1997; RODELLAS, 1999).

As interações celulares podem ser descritas pela ação dos macrófagos que após a ativação, desencadeada pela presença do bacilo no seu interior, passam a produzir citocinas IL-1, TNF α e IL-12 que atuam sobre linfócitos T, CD4, tornando-os ativados e subdividem-se em Th₁ e Th₂ com capacidade de produzir suas próprias citocinas, IL-12 estimula diretamente as células NK induzindo a produção de IFN γ , que atuará sobre os macrófagos estimulando a fagocitose e os mecanismos de ativação celular, com conseqüente produção de TNF α , o qual incrementará a ativação macrofágica, atuando juntamente com o IFN γ (FOSS, 1997). Assim, dependendo da subpopulação de células T e da atividade macrofágica, haverá predominância de mecanismos de defesa ou de disseminação da doença. Esta defesa e/ou resistência também está relacionada à presença de citocinas TNF α e IFN γ e, produção de mediadores de oxidação, como reativos intermediários do oxigênio (ROI) e do nitrogênio (RNI), fundamentais para a destruição do bacilo no interior dos macrófagos (FOSS, 1997). Porém, o *M. leprae* pode apresentar mecanismo de escape à oxidação intramacrofágica, pela produção dos antígenos PGL-1 e Lipoarabinomanan (LAM) que possuem função supressora da atividade macrofágica (FOSS, 1997).

O destino do bacilo no interior do macrófago pode ser determinado por mecanismos imunológicos que envolvem a apresentação do antígeno Complexo de Histocompatibilidade. Os complexos HLA-DR (resistência) e HLA-DQ (susceptibilidade) seriam os responsáveis pelo desenvolvimento dos diferentes cursos que a infecção pode adquirir dependendo da característica genética do hospedeiro. Nos indivíduos onde há predomínio do padrão de

antígeno HLA do fenótipo DR2 e DR3, a doença desenvolve-se para o pólo tuberculóide (T); enquanto que nos lepromatosos (L), o fenótipo DQ1 é responsável pela disseminação da doença, assim como nos borderlines-lepromatosos. Porém, esses efeitos ao MHC parecem insuficientes para explicar completamente os mecanismos genéticos do hospedeiro envolvidos na susceptibilidade (FOSS, 1997; OTTENHOFF, 1994).

Recentemente, novas evidências sugerem o envolvimento de outros genes não relacionados ao MHC, como o **NRAMP 1** (gene da proteína 1 do macrófago associado à resistência natural) localizado no cromossomo 2 e o gene do receptor da vitamina D (**VDR**) no cromossomo 12, que demonstra o risco do indivíduo apresentar infecções por determinadas bactérias, o primeiro condiciona a resistência e uma maior facilidade para a destruição bacilar e o segundo implica na maior facilidade de adquirir a infecção (SRIDAHARAM, 2001).

O destino da infecção por *M. leprae* em um hospedeiro, como a que ocorre por *Leishmania* e *T. cruzi* parece depender de quando e como uma determinada citocina está disponível no sítio em que se encontra o parasita, em maior quantidade em relação a vários outros produtos. Nesse contexto, deve estar inserida a predisposição genética do indivíduo na suscetibilidade ou resistência à infecção por *M. leprae* (GOULART, 1995, 1996).

Para medirmos a resposta imunológica utilizamos a fração de Mitsuda, que consiste na aplicação intradérmica de suspensão de bacilos (humanos ou provenientes do tatu) mortos pelo calor, e a leitura é realizada quatro semanas após a aplicação: lesão papulóide infiltrada – Reação Positiva, ou ausência de alteração cutânea – Reação Negativa (FOSS, 1997).

Para um melhor entendimento da resposta imunológica pode se associar a susceptibilidade à doença ao fluxo bacilar (índice baciloscópico) e ausência de resposta imune (Mitsuda negativo), enquanto que a resistência está diretamente relacionada a hiper-

reatividade imunológica (Mitsuda positivo) e ausência ou raridade de bacilos nas lesões (FOSS, 1997).

Cunha (1997), chama atenção para a necessidade de estudos adicionais para melhor caracterizar os episódios reacionais, observados em grande percentual de doentes, e demonstra uma taxa de incidência de 33% de ocorrência de reação pós-poliqumioterapia em casos de hanseníase multibacilar.

2.5 DEFINIÇÃO DE CASO

Um caso de hanseníase é definido como um indivíduo que apresentar uma ou mais das seguintes características: lesão ou lesões de pele com alteração de sensibilidade; acometimento de nervo ou nervos com espessamento neural; baciloscopia positiva (MS, 2002).

2.6 CLASSIFICAÇÃO

As várias manifestações clínicas da hanseníase são dependentes da resposta imune do hospedeiro à presença bacilar. A classificação da hanseníase é baseada no tipo de bacilos encontrados nas lesões e na presença ou ausência de reações reacionais. A classificação da hanseníase é baseada no tipo de bacilos encontrados nas lesões e na presença ou ausência de reações reacionais.

polares Lepromatosa (**L**) e Tuberculóide (**T**). Os doentes desse grupo foram definidos clinicamente como instáveis e com tendência a evoluírem para a forma L se não forem tratados, sendo esta denominada como classificação de Madrid.

Ridley e Jopling, na década de 60, propuseram modificação na classificação de Madrid, introduzindo o conceito espectral da hanseníase, com base em fundamentos histológicos e imunológicos, subdividindo os pacientes “borderline” (**B**) em *borderline-tuberculóides* (**BT**), *borderline-borderlines* (**BB**) e *borderline-lepromatosos* (**BL**).

Em 1982, a Organização Mundial da Saúde recomendou a classificação baseada em critérios operacionais para fins de tratamento com a poliquimioterapia padrão da OMS (PQT/OMS). Segundo esta classificação, os doentes são agrupados de acordo com o número de lesões e comprometimento neural, em paucibacilares (PB) pacientes que apresentam até cinco lesões e comprometimento de um tronco nervoso e multibacilares (MB) pacientes com mais de cinco lesões e comprometimento de mais de um tronco nervoso.

2.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hanseníase baseia-se nos sinais e sintomas característicos da doença, que poderão ser reconhecidos por um profissional de saúde. Na maioria das vezes é feito a partir do exame clínico dermatoneurológico, embora deva ser sempre complementado, principalmente em casos de dúvida, utilizando-se a baciloscopia e histopatologia (MS, 2001; RAMOS-E-SILVA *et al*, 2001).

2.7.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Freqüentemente a doença inicia por uma forma denominada hanseníase indeterminada (HI), cujo quadro clínico consiste em uma ou poucas lesões hipopigmentadas, com diminuição da sensibilidade, que podem evoluir para uma das outras formas da hanseníase ou cura espontânea na maioria dos casos (AZULAY,1997; SAMPAIO, 1998).

A HV, forma de alta suscetibilidade, é caracterizada por deficiência da resposta imune celular, depressão da atividade macrofágica contribuindo para excessiva multiplicação bacilar e disseminação da doença para vísceras e sistema nervoso. Ocorre uma ativação da resposta humoral, com níveis elevados de anticorpos específicos, anti-PGL-1, em altas concentrações no sangue periférico, refletindo a acentuada carga bacilar nesses pacientes (KLATSER, 1994; CUNHA, 1998; GOULART, 2002). É a forma mais importante do ponto de vista epidemiológico, fonte de transmissão da doença (GOULART, 1995; FOSS, 1997).

Alguns doentes durante a evolução da doença podem apresentar episódios agudos denominados estados reacionais, manifestações clínicas resultantes de alterações no balanço imunológico entre o hospedeiro e o agente infectante *M. leprae*. Durante estes episódios, são afetados, principalmente, pele e nervos, sendo causa principal de morbidade e incapacidade da função do nervo periférico (RIDLEY-JOPLING, 1966). Os episódios reacionais são classificados em dois tipos, de acordo com Ridley-Jopling: reação do tipo I e reação do tipo II podendo ocorrer durante e após o tratamento, quando o paciente é considerado curado bacteriologicamente (NAAFS, 1994).

A **reação do tipo I**, também chamada reação reversa (RR), parece estar associada ao aumento abrupto da resposta imune mediada por células contra antígenos do *M. leprae* e ocorre principalmente, em doentes *borderlines* (MODLIN, 1988).

A **reação do Tipo II** ou reação tipo eritema *nodosum leprosum* (ENL), ocorre em pacientes, L e BL e é caracterizada por reação inflamatória sistêmica, mediada por imunocomplexo. Pode ocorrer em pacientes não tratados, em pacientes sob tratamento

podendo se tornar crônica ou surgir após a alta. Esses episódios são freqüentemente acompanhados por febre e comprometimento do estado geral dos pacientes. Além da pele e nervos, outros órgãos podem estar envolvidos: articulações, músculos, tendões, ossos, linfonodos, olhos, testículo, fígado, baço. A reação é mediada por imunocomplexos (NAAFS, 1994). Esses complexos antígenos-anticorpos são apontados por vários pesquisadores como tendo um papel importante na imunopatogênese do ENL (SEGAL *et al*, 1983)

2.7.2 EXAME DERMATONEUROLÓGICO

O exame consiste na observação de manchas, placas, nódulos, infiltrações, espessamento nervoso e avaliação sensitivo-motora das mãos, pés e olhos (MS, 1989; AZULAY, 1997; SAMPAIO, 1998).

2.7.3 PROVAS CLÍNICAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARES

Por ocasião do exame dermatológico são realizados testes de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil e, com menor freqüência, as provas com histamina, com pilocarpina e o teste de Mitsuda (MS, 1989; AZULAY, 1997; SAMPAIO, 1998).

2.7.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

2.7.4.1 BACILOSCOPIA

O diagnóstico da hanseníase é confirmado pela presença do bacilo em esfregaço da linfa, corado pelo Ziehl-Neelsen. A baciloscopia é positiva em 100% dos pacientes lepromatosos, 75% dos pacientes borderlines e a positividade é rara em pacientes tuberculóides e indeterminados (AZULAY, 1997).

Após coleta de esfregaço cutâneo de lesões cutâneas ou áreas anestésicas, a lâmina é corada e examinada em microscópio para identificar o *M. leprae*, que aparece em vermelho.

Pelo exame microscópico óptico em imersão determinam-se os aspectos qualitativos (índice morfológico) que é determinado pelo percentual de bacilos uniformemente corados, considerados viáveis (bacilos sólidos) e os aspectos quantitativos (índice bacteriológico) que corresponde à carga bacilar, registra o número de bactéria em um campo microscópico, numa escala logarítmica, de 1+ quando de 1 a 100 bacilos no campo, até 6+, quando com mais de 1000 bacilos em qualquer campo. Coleta-se o material para exame baciloscópio em quatro locais, incluindo-se o lóbulo da orelha (SAMPAIO,1998; MS, 2001).

Escala Logarítmica de Ridley

Negativo:	Nenhum bacilo em 100 campos
1+ :	1 a 10 bacilos por 100 campos
2+ :	1 a 10 bacilos por 10 campos
3+ :	1 a 10 bacilos por campo
4+ :	10 a 100 bacilos por campo
5+ :	100 a 1000 bacilos por campo
6+ :	Mais de 1000 bacilos por campo

2.7.4.2 HISTOPATOLOGIA

Ao exame histopatológico, poderá ser observado desde um simples infiltrado inflamatório mononuclear envolvendo ou dissociando filetes nervosos, que indica a forma indeterminada. Como também um granuloma de células epitelióides, que se desenvolvem em torno dos nervos da derme, característica da forma tuberculóide. A presença de infiltrados constituídos por células epitelióides justabasais e de células de Virchow, indica a forma borderline, sobretudo na presença de alterações de filetes nervosos e a demonstração de

BAAR. E a presença da célula vacuolizada de Virchow ou célula de Schwann carregada de *M. leprae* em arranjo compacto define o tipo virchoviano, poupando a faixa de Unna (SAMPAIO, 1998).

Outros testes mais modernos não são utilizados de rotina, tais como: fluorescência, imunohistoquímica, PCR e o anticorpo anti-PGL-1.

2.8 TRATAMENTO

O tratamento da hanseníase é feito em regime ambulatorial com a utilização de esquema terapêutico padronizado (Esquema poliquimioterápico padrão – PQT/OMS) e de acordo com a classificação operacional:

ESQUEMA POLIQUIMIOTERÁPICO PADRÃO(PQT/OMS)

Medicamento	Formas	
	Paucibacilar	Multibacilar
Rifampicina	600 mg, 1 vez por mês supervisionada	
Dapsona	100 mg/dia auto-administrada	
Clofazimina		300 mg, 1 vez por mês superv. 100 mg em dias alternados ou 50 mg/dia auto-administrada

Nos pacientes PB o tratamento é feito com 6 doses mensais, em até 9 meses e os casos MB, 12 doses mensais, em até 18 meses de tratamento.

Pacientes MB que iniciam o tratamento com numerosas lesões ou extensas áreas de infiltração cutânea podem ter um risco maior de desenvolver reações e dano neural após

completarem as 12 doses. Esses casos poderão apresentar uma regressão mais lenta das lesões de pele. A maioria desses doentes continuará a melhorar após a conclusão do tratamento com 12 doses. É possível, no entanto, que alguns desses casos não demonstrem qualquer melhora e por isso poderão necessitar de 12 doses adicionais de PQT-MB (MS, 2002).

2.9 RECIDIVA

A ocorrência de sinais de atividade clínica da hanseníase, após a alta por cura, afastada a possibilidade de estados reacionais, é considerada recidiva. É decorrente da multiplicação bacilar após o tratamento. Esses casos, após terem sido discutidos com o centro de referência, deverão reiniciar o tratamento com esquema padrão OMS, seguindo as normas e procedimentos já descritos (MS, 2000).

2.9.1 CRITÉRIOS PARA A SUSPEIÇÃO DE RECIDIVA

PAUCIBACILARES (PB)

Clínico

- Pacientes que após alta, por cura, apresentarem dor em nervo, novas alterações de sensibilidade, lesões novas e ou exacerbação de lesões anteriores que não respondem ao tratamento com corticosteróide.

MULTIBACILARES (MB)

Clínico

- Pacientes que apresentarem lesões cutâneas e ou exacerbação de lesões antigas,

após alta, por cura, e que não responderem ao tratamento com talidomida e ou corticosteróide nas doses e prazos recomendados.

- Pacientes que apresentarem novas alterações neurológicas após alta, por cura, e que não responderem ao tratamento com corticosteróide.

2.9.2 CRITÉRIOS PARA CONFIRMAÇÃO DE RECIDIVA.

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

PAUCIBACILARES (PB)

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

MULTIBACILARES (MB)

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

b) Baciloscópico

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

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

Conduta

Todo caso considerado como recidiva deve ser notificado e reintroduzido no

esquema PQT/OMS.

2.10 VIGILÂNCIA DOS CONTATOS

Para fins operacionais, deve-se considerar como contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido nos últimos 5 anos com o doente.

A vigilância dos contatos é feita com base em normas ministeriais consistindo de:

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

2.12.2. Utilização do BCG - aplicação de duas doses da vacina BCG-ID em todos os contatos intradomiciliares de todos os casos novos de hanseníase, independente da forma clínica.

O intervalo mínimo recomendado para a 2ª dose da vacina BCG-ID é de 6 meses da 1ª dose (considerada a cicatriz por BCG-ID prévia como 1ª dose, independente do tempo de aplicação). Na dúvida, aplicar as duas doses recomendadas.

2.11 PROGRAMAS DE CONTROLE

Durante muitos anos, na maioria dos países endêmicos, os programas de controle da hanseníase têm sido conduzidos de modo vertical. Atualmente, discute-se a integração das atividades de controle da hanseníase nos serviços de atenção básica, mantendo-se os centros de referência como apoio. Não sabemos as implicações futuras que esta ação poderá trazer, pois o longo período de incubação da hanseníase e os riscos de transmissão e recidiva serão desafios para o controle da hanseníase, já que os profissionais na atenção básica, menos experientes deverão diagnosticar e classificar e tratar hanseníase. E, em comunidades, onde a

hanseníase já foi eliminada como problema de saúde pública, os profissionais de saúde raramente se depararão com um caso novo de hanseníase, e provavelmente não considerarão a doença como hipótese diagnóstica ou como diagnóstico diferencial. Ademais, o estigma social da hanseníase não terá sido eliminado, e continuará a desencorajar os pacientes a procurarem os postos de saúde voluntariamente. E, se a situação socioeconômica permanecer a mesma nas áreas altamente endêmicas, a susceptibilidade na comunidade permanecerá alta (BÜHRER-SEKULA, 1998).

É fundamental o diagnóstico precoce para a interrupção da cadeia de transmissão. A transmissão da doença ocorre de maneira silenciosa devido ao crescimento lento dos bacilos, contribuindo para o longo período de incubação, dano neural irreversível lento e progressivo, produzindo seqüelas, causas do estigma da hanseníase (BÜHRER-SEKULA, 1998)

Os profissionais de saúde não dispõem de ferramentas para ajudá-los no diagnóstico precoce, para monitorar a quimioterapia e o aparecimento de recidiva, e para identificar pacientes com risco de desenvolver reações de hansênicas durante e depois da terapia (BÜHRER-SEKULA, 1998). Portanto, é fundamental a aplicação de novas ferramentas laboratoriais que possibilitem a detecção da infecção pelo *M. leprae* e a forma inicial da doença, e que posteriormente possam ser utilizados como marcadores de evolução clínica e de dano neural e de fácil aplicação no campo.

2.12 SOROLOGIA NA HANSENÍASE

Via de regra, as micobactérias possuem glicolipídios específicos, altamente antigênicos que podem ser utilizados como instrumentos para o diagnóstico sorológico de infecções micobacterianas distintas. O sistema imunológico reconhece primeiramente a parede celular das micobactérias, quando estas, entram no organismo.

O **glicolípido fenólico** é um antígeno de superfície, sendo possível sua extração com solventes do tipo clorofórmio e metanol. É um micossídeo específico da parede celular do *M. leprae*, cuja molécula é composta de um esqueleto de phitiocerol, com duas cadeias laterais de ácidos micocerosídicos, ligados a uma estrutura trissacarídea, por um radical fenólico. Outras espécies de micobactérias possuem antígenos glicolípídios, que diferem entre si por sua porção de carboidrato, que é o determinante antigênico da molécula segundo Hunter, (1981). O determinante antigênico do PGL-1 é representado pelo resíduo terminal trissacarídeo, é um imunógeno e específico do *M. leprae*, não apresenta reação cruzada com o *M. tuberculosis* ou outras micobactérias (BRENNAN-BARROW,1980; CHO, 1983).

A IgM é a imunoglobulina que se encontra em maiores níveis e durante o longo período da doença, devido a permanência do antígeno no organismo. Entretanto, anticorpos IgG e IgA também são detectadas (CHUJOR, 1991).

Na hanseníase, as técnicas sorológicas são baseadas na detecção de anticorpos específicos anti-*M. leprae*, os quais refletem a infecção presente e são úteis no acompanhamento durante a terapia e para investigar a prevalência da doença e da disseminação da infecção na comunidade (BACH *et al*, 1986; DESFORGES *et al*, 1989; CHANTEAU, 1987,1989; LEFFORD *et al*, 1991; CHO, 1983, 2001).

Várias técnicas sorológicas já foram desenvolvidas, a grande maioria dos estudos publicados até agora, utilizaram a técnica ELISA baseando-se na resposta dos anticorpos IgM ao glicolípido fenólico específico ao *M. leprae*, técnica laboriosa e que não pode ser facilmente utilizada em lugares onde os laboratórios não estão disponíveis (OSKAM, 2003).

A elevação dos níveis de anticorpos específicos anti-PGL-1 e altas concentrações do antígeno PGL-1 no sangue periférico refletem ativação da resposta humoral e acentuada carga bacilar dos pacientes como é observado nos casos MB e diminui chegando a baixos níveis ou ausentes nos casos PB e quando positivo não atinge os níveis encontrados nos MB. Alguns

autores relatam que em 5 a 60% dos pacientes PB podem apresentar anticorpos específicos anti-PGL-1 (CHANTEAU,1989)

A detecção de anti-PGL-1 é útil no diagnóstico da hanseníase MB; níveis de anti-PGL-1 podem ser baixos ou não detectáveis em pacientes PB. Durante o tratamento de pacientes MB, testes repetidos de ELISA, auxiliam na avaliação do efeito terapêutico (BUHRER-SĚKULA, 2001; OSKAM *et al*, 2003). Podem também indicar recidiva, se crescentes níveis de anti-PGL-1 for detectado (CUNHA,1998; BÜHRER-SĚKULA, 2001). Refletem também, a carga bacteriana num indivíduo, indicando uma infecção subclínica ou doença. A utilização do anti-PGL-1 no mapeamento e acompanhamento dos contatos de pacientes com hanseníase é de grande utilidade na detecção precoce de novos casos, não pode ser utilizada isoladamente para distinguir entre doença em atividade ou infecção subclínica (BUHRER-SĚKULA, 2001; OSKAM *et al*,2003).

2.13 TENDÊNCIAS DEMOGRÁFICAS NA SOROLOGIA

Foi observado que na população em geral a porcentagem de soropositividade é mais elevada em mulheres e afeta todas as idades de forma constante. Em relação a idade para ambos os sexos, o índice de soropositividade é mais elevado em grupos mais jovens, sendo o mais elevado no grupo de 10 a 20 anos de idade (CHANTEAU, 1993). Refletem provavelmente somente uma característica do sistema imunológico e não diferenças específicas de níveis de anticorpo anti-PGL-1 nesses grupos (BÜHRER-SEKULA, 1993).

2.14. SOROLOGIA ENTRE CONTATOS DE PACIENTES COM HANSENÍASE

A população de contatos é um alvo importante para interromper a transmissão da hanseníase. Quanto mais cedo um novo caso for identificado, mais curto será o período de transmissão, e mais baixo o risco de incapacidades. Os estudos indicam que testando contatos domiciliares de novos casos identificados de MB, pode ajudar a identificar aqueles mais provavelmente infectados, que podem estar incubando hanseníase e como consequência ser uma fonte, em potencial, de futuras transmissões (BÜHRER-SEKULA, 1993). Contatos de pacientes com hanseníase apresentam um risco aumentado de desenvolver a doença em relação a população geral de uma área (NORDEEN, 1985). Ulrich *et al* (1991), em estudo prospectivo em contatos de pacientes com hanseníase em área endêmica da Venezuela mostrou forte associação entre os níveis de anticorpos anti-PGL-1 e o risco de desenvolver a doença, o mesmo ocorreu no estudo realizado por Tada *et al* (2003), onde o risco de adoecimento foi 27 vezes maior entre contatos soropositivos.

Há controvérsias quanto à significância das taxas de soropositividade, entre grupos de contatos e não contatos. As possíveis razões para que alguns estudos não mostrem diferença estatisticamente significativa seriam: definição da população de estudo, com inclusão de contatos de pacientes que já haviam sido tratados no passado (GONZALEZ-ABREU, 1989); utilização de grupo de contatos e de pessoas sadias sem obedecer critérios de comparabilidade (MENZEL, 1987); amostra pequena não representativa para a população da área do estudo, (MENZEL, 1987; GONZALEZ-ABREU, 1989); alta incidência de hanseníase na área estudada (CHO, 1991).

Testes repetidos de contatos soropositivos sugeriram que um aumento do nível de anticorpo é uma indicação do desenvolvimento da doença clínica (DOUGLAS, 1984). O risco de desenvolver a hanseníase foi 30 vezes maior nos contatos de pacientes soropositivos MB (CUNANAN).

Tada *et al* (2003), mostra que o risco de adoecer entre os contatos foi de 1,9 vezes

2.16 TESTES SOROLÓGICOS

2.16.1 ELISA

Teste de ensaio imunoenzimático, os anticorpos podem ser detectados no plasma, no soro, no sangue total. É amplamente utilizada, porém não é fácil de ser utilizada pelos profissionais de saúde no campo porque requer equipamentos caros, dispor de recursos humanos treinados e há necessidade de armazenamento em refrigerador, leva cerca de um dia para liberar o resultado (OSKAM, 2003). A maioria dos estudos com sorologia no campo da hanseníase foram realizadas utilizando a técnica do ELISA.

2.16.2 *ML Dipstick*

A fim de simplificar a utilização da sorologia no controle da hanseníase, um teste simples (o *ML Dipstick*) foi desenvolvido e avaliado. Os resultados são obtidos após 3 horas de incubação da fita na solução detectora misturada ao soro ou sangue total. O *ML Dipstick* detecta anticorpos IgM contra PGL-I do *M.leprae*. Um alto grau de conformidade (97,2%) foi observado entre a ELISA e o *ML Dipstick* quando testado em 435 soros. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o *ML Dipstick* e a técnica do ELISA quando comparadas taxas de soro-positividade obtidas em grupos de pacientes com hanseníase, contatos domiciliares, e controles. O resultado de estudo utilizando sangue total mostrou uma conformidade de 94,9% quando comparado o teste *ML Dipstick* com o ELISA (BÜHRER-SEKULA, 1998).

Diversos estudos foram realizados e os resultados demonstraram que esta poderia ser uma técnica útil no controle da hanseníase. Os resultados do *ML Dipstick* são obtidos após 3 horas de incubação da fita na solução detectora misturada ao soro ou sangue total.

2.16.3 *ML Flow*

Constitui-se em teste simplificado para detecção de anticorpos específicos contra o componente de açúcar do glicolipídio fenólico-1 (GPL-1), antígeno específico do *M. leprae*. O *KIT Biomedical Research* e o *KIT Health*, desenvolvido pelo Instituto Real Tropical em Amsterdã (2003), tem a finalidade de detecção rápida dos anticorpos imunoglobulina M (IgM) específicos para o *M. leprae* no soro humano ou em amostras de sangue total.

O teste é apresentado em cartucho contendo, os anticorpos marcados próximos do receptáculo redondo para amostras e o antígeno está ligado ao papel de nitrocelulose que vemos no visor do resultado do teste. Os anticorpos que estamos procurando, podem estar presentes na amostra (de soro ou sangue total) que adicionaremos ao receptáculo redondo para amostras.

A Figura 1 mostra o tipo de ligação que ocorre quando obtemos resultado positivo.

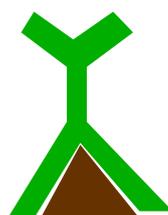


Figura 1 - Fundamentos do *ML Flow*.

Fonte: Instituto Real Tropical

A presença de anticorpos IgM contra o PGL-1 do *M. leprae* sugere a presença de infecção. O teste é rápido, de fácil execução, não requer equipamento especial e pode ser executado fora do laboratório. Os reagentes são altamente estáveis e podem ser armazenados em temperatura ambiente. Foi demonstrado em estudos realizados com um grupo de soro proveniente de pacientes com hanseníase e de controles negativos de regiões endêmicas, que

a sensibilidade e especificidade foram semelhantes àsquelas do *ML Dipstick* e às da Elisa, ambos utilizados na detecção de anticorpos específicos ao *M. leprae*.

O *ML flow* é um teste imunológico de um só passo utilizando o ouro coloidal. O antígeno específico do *M. leprae* é imobilizado formando uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose localizada na zona do teste. O reagente de detecção consiste de partículas móveis de ouro coloidal vermelho rotuladas com IgM anti-humano e vem inserido dentro do dispositivo.

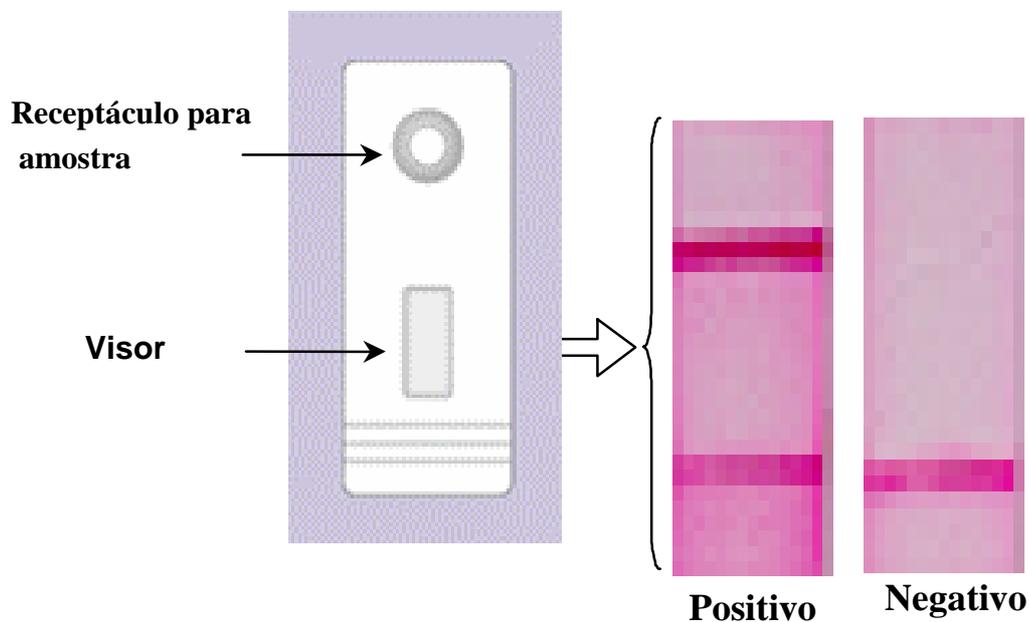


Figura 2 - Cartucho *ML Flow*
 FONTE: Instituto Real Tropical

A amostra de sangue ou de soro é colocada no receptáculo e esta é carregada com o fluído. O reagente de detecção se liga aos anticorpos IgM na amostra, e juntos se movem na membrana porosa até a zona de teste. Se o anticorpo for específico à hanseníase, ele se liga ao antígeno e uma linha vermelha aparece na zona de teste. Se a amostra não contiver nenhum anticorpo IgM específico ao *M. leprae*, a amostra e o reagente de detecção passam sobre a zona de teste e nenhuma linha aparece. Com qualquer amostra a linha de controle deve

aparecer na zona de controle. Esta banda de controle quando positiva, nos dará a segurança de que o conjugado ainda está ativo. (Figura 2).

Bührer-Sékula (2003), estudando 739 amostras de soro de pacientes, contatos e grupo controle observou uma concordância de resposta da ordem de 91% quando comparou os resultados do teste ELISA e o teste *ML flow*. A sensibilidade do teste *ML flow* para a correta classificação dos pacientes multibacilares foi 97,4% (95% CI, 93-99). A especificidade foi baseada nos resultados do grupo controle, tendo sido de 90,2% (95% CI, 87-93).

Bührer-Sékula *et al*, 2003, conclui que o teste *ML flow* foi desenvolvido como uma ferramenta simples, estável, e de leitura rápida e pode ser aplicada para correta classificação dos novos casos de hanseníase diagnosticados de identificar aqueles contatos que apresentam um risco maior de desenvolver a doença no futuro.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

- Estudar a presença do anticorpo anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase.

3.2 Específicos

- Detectar a prevalência do anticorpo anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase;
- Identificar os contatos domiciliares com risco mais elevado de desenvolver a doença no futuro;
- Relacionar a detecção do anticorpo anti-PGL-1 com a forma clínica do caso índice;
- Relacionar a detecção do anticorpo anti-PGL-1 com a carga bacilar do caso índice.

4. MATERIAL E MÉTODO

Estudo transversal da detecção do anticorpo anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase, diagnosticados no período de junho de 2003 a maio de 2004, e atendidos em Centro de Referência para Dermatologia Tropical, em Manaus – AM, Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia “Alfredo da Matta”, responsável pela Coordenação Estadual do Programa de Hanseníase.

A Fundação Alfredo da Matta localiza-se na cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas, está situada à margem esquerda do Rio Negro, abrange uma área terrestre de 11.648 Km². A população é constituída de 1.565.709 habitantes (DATASUS, 2004), distribuída desigualmente em sua superfície geográfica, concentrando-se em núcleos periféricos com saneamento básico pouco satisfatório. Na capital, encontram-se 50 % dos casos de hanseníase diagnosticados no Estado.

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.1.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A seleção da amostra foi baseada na proporção de contatos domiciliares de hanseníase entre os casos novos da doença detectados no período do estudo na Fundação Alfredo da Matta ser da ordem de 1,2%. Utilizou-se para o cálculo dessa os 425 novos casos detectados considerando 4 contatos, para cada caso índice resultando em 1700 contatos domiciliares os quais foram numerados e sorteados de forma aleatória, garantindo-se a chance de todos participarem do estudo.

Desse modo, definiu-se o tamanho da amostra em 365 contatos, com uma confiança de 95% e precisão de 1%.

Uma vez selecionados os contatos e identificados os respectivos casos índices, foram formulados convites para participação no estudo. O convite foi feito na ocasião do atendimento de rotina dos pacientes, por telefone ou visita domiciliar aos contatos que não compareceram para realização dos exames.

4.1.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ser contato domiciliar de pacientes com hanseníase, diagnosticados no período de junho de 2003 a maio de 2004, na Fundação “Alfredo da Matta”;
- ter residido nos últimos 5 anos com o doente;
- ter concordado em participar do estudo.

4.1.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ter recusado participar do estudo;
- estar grávida na ocasião do estudo;
- não residir em Manaus;
- apresentar doenças imunossupressoras.

4.2 PROCEDIMENTOS

4.2.1 EXAME DOS CONTATOS

Foi realizado exame dermatoneurológico e a realização do Teste *ML flow*, registrando-se os resultados em Ficha de Contato (Anexo I), instrumento delineado para coleta dessas informações.

4.2.2 TESTE *ML flow*

Foram utilizados kits fabricados pelo Instituto Real Tropical em Amsterdã, Lote ML-3-012, 2004-04.

Para execução do teste:

- Preparou-se o material para a coleta de sangue: compressa de álcool, lanceta, tubo capilar, curativo aderente.
- Removeu-se o teste de dentro do invólucro e colocou-se sobre uma bancada com o visor para cima.
- Usou-se a compressa de álcool para desinfetar a ponta do dedo médio da mão esquerda (mão direita do paciente se este for canhoto).
- Realizou-se punctura do dedo com lanceta e a seguir descartou-se.
- Com um tubo capilar coletou-se 5 µl (microlitros) de sangue.
- Pingou-se 5 µl do sangue total na almofada do receptáculo para a amostra.
- Adicionou-se 130 µl de solução tampão corrente ao receptáculo. Aguardando-se 5 minutos.
- Observou-se a formação de uma linha nas zonas de teste e controle, indicando que o teste está funcionando.
- Efetuou-se a leitura após 5 minutos.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS E CONDUTA

- O resultado negativo foi indicado pela ausência de uma linha vermelha na zona de teste e a presença de uma linha na zona de controle.
- O resultado positivo foi indicado pela presença de uma linha vermelha na zona de teste e na zona de controle.
- Foram considerados negativos os resultados duvidosos.

- Com base nos resultados foram adotadas as seguintes condutas:
- Quando o resultado do teste foi **Positivo**, explicou-se ao contato que a **positividade** ao teste não significa ser portador de hanseníase, porém representaria um maior risco de desenvolver a doença no futuro, sendo então, orientados a procurar o serviço de saúde em caso de apresentar lesão na pele, para que o diagnóstico seja feito precocemente e, recomendado consulta de controle a cada 6 meses, nos próximos 4 anos.
- Quando o resultado do teste foi **Negativo**, explicou-se que representaria um risco menor de desenvolver a doença no futuro, devendo procurar o serviço de saúde assim que notar uma lesão na pele, para que o diagnóstico seja feito precocemente.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação “Alfredo da Matta”, sendo aprovado em de março de 2004, parecer nº 004/CEP (Anexo II). Os participantes foram informados e esclarecidos quanto ao objetivo do estudo e os que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo III). Também foram informados que poderiam deixar o estudo, a qualquer momento, se assim o desejassem sem prejuízos em futuros atendimentos na Instituição, inclusive dos casos índices, conforme Resolução 196/96-Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados em tabelas simples e de dupla entrada, onde se calculou as frequências absolutas simples, relativas e a estatística de teste *Qui-quadrado de Pearson* para análise de associação em nível de 5% de significância ou *Qui-quadrado* com correção de *Yates* quando infringida as regras do teste de *Pearson*.

Para medir a prevalência do anticorpo anti-PGL-1 utilizou-se intervalo de confiança em nível de 95%, e para as variáveis quantitativas foi calculada a média, mediana e o desvio-padrão (DP).

5. RESULTADOS

No período de junho de 2003 a maio de 2004 foram registrados 1098 casos novos de hanseníase no Estado do Amazonas. Entre esses, 579 foram detectados em Manaus, dos quais 425 diagnosticados e tratados na Fundação “Alfredo da Matta”, representando 73% dos casos detectados na capital do Estado.

Foram previstos, inicialmente, para inclusão neste estudo 365 contatos. Contudo, foram incluídos 234 (64%) contatos, em virtude dos demais não terem atendido ao convite para submeterem-se aos exames ou não se encontrarem no domicílio ou, ainda, não terem permitido a realização dos exames por ocasião das visitas domiciliares. A Tabela 1 apresenta as características gerais do grupo de contatos.

Variáveis (n = 234)	N	%
Sexo		
Feminino	139	59,4
Masculino	95	40,6
Idade (anos)		
≤ 15	77	32,9
> 15	157	67,1
Média (DP)	26,59 (19,04)	
Mediana	21,00	

Tabela 1 - Distribuição segundo as variáveis Sexo, Idade em Contatos Domiciliares de Pacientes com Hanseníase – Fundação Alfredo da Matta.

Os 234 contatos examinados corresponderam a 69 casos índices, suas características gerais estão apresentadas nas Tabela 2.

Variáveis (n = 69)	n	%
Classificação de Ridley e Jopling		
MHBT	25	36,3
MHT	16	23,2
MHBB	8	11,6
MHBL	8	11,6
MHI	7	10,1
MHL	5	7,2
Classificação operacional		
PB	26	37,7
MB	43	62,3
Índice baciloscópico		
Negativo	46	66,7
Positivo	23	33,3
Média (DP)	2,10 (2,37)	
Mediana	1,70	
Tempo de evolução(meses)		
Média (DP)	20,5 (34,9)	
Mediana	12	

Tabela 2 - Distribuição segundo as variáveis Classificação de Ridley e Jopling, Classificação Operacional, Índice baciloscópico e Tempo de Evolução dos Casos Índices - Fundação Alfredo da Matta.

Entre os contatos examinados, 59% eram do sexo feminino e 65% pertenciam ao grupo etário ≥ 15 anos (Tabela 1).

Em relação aos 69 casos índices, estes foram agrupados segundo a classificação de Ridley e Jopling (1966), havendo predominância de casos MHBT (36,3%). Também foi utilizada a classificação operacional (OMS,1982), na qual a proporção de MB foi 62,3% e PB

37,7%. Quanto ao índice baciloscópico, 66,7% apresentaram baciloscopia negativa. Considerando o tempo de evolução da doença, desde o início dos sintomas até o diagnóstico, referido pelo paciente, a média encontrada foi de 20,5 meses, com desvio padrão de 34,9.

A detecção do anticorpo anti-PGL-1, utilizando-se o teste *ML flow* mostrou uma prevalência de 15% entre os contatos examinados (Tabela 3).

<i>ML flow</i>	N	%
Positivo	35	15,0
Negativo	199	85,0
Total	234	100

Tabela 3 - Frequência do *ML flow* entre os Contatos domiciliares – Fundação Alfredo da Matta.

Na Tabela 4, observamos a distribuição do resultado do teste *ML flow* em relação a classificação de Ridley e Jopling do caso índice, sendo que a proporção de contatos domiciliares com teste *ML flow* positivo foi maior entre os contatos de casos LL (sem significância estatística).

Classificação Ridley e Jopling	<i>ML flow</i>				Total
	Positivo		Negativo		
	N	%	N	%	
LL	4	22,2	14	77,8	18

Quanto ao resultado do teste *ML flow* entre os contatos e sua relação com a

A distribuição do resultado do teste *ML flow* em relação ao sexo, está demonstrada na Tabela 7, com maior proporção de soropositividade entre contatos domiciliares do sexo feminino, 26 (18,7%).

SEXO	<i>ML Flow</i>				Total
	Positivo		Negativo		
	N	%	n	%	
Feminino	26	18,7	113	81,3	139
Masculino	9	9,5	86	90,5	95
Total	35		199		234

$$X^2 = 3,78 \quad p\text{-valor} = 0,5185$$

Tabela 7 - Distribuição do resultado *ML flow* entre Contatos Domiciliares em relação ao Sexo – Fundação Alfredo da Matta.

Entre os 43 casos índices classificados como MB, 23 (53,4%) apresentavam baciloscopia positiva. Ao se relacionar os resultados do *ML flow* dos contatos com o índice baciloscópico acima de 0 e < 3 ou ≥ 3 observou-se que dos 77 (32%) contatos de pacientes bacilíferos, 10 (13%) apresentaram *ML flow* positivo, e que não houve diferença significativa entre os resultados de contatos de casos índices com diferentes índices baciloscópicos.

Índice baciloscópico do Caso Índice	<i>ML Flow</i>				Total de Contatos
	Positivo		Negativo		
	n	%	N	%	
< 3	8	80,0	43	64,2	51
≥ 3	2	20,0	24	35,8	26
Total	10	13,0	67	87,0	77

$$X^2 \text{ de Yates} = 0,39 \quad p\text{-valor} = 0,5297$$

Tabela 8 - Distribuição do resultado do *ML Flow* em Contatos Domiciliares que participaram do estudo em relação ao Índice baciloscópico positivo dos Casos Índices, Fundação Alfredo da Matta.

6. DISCUSSÃO

Foram incluídos no estudo 234 contatos domiciliares, 59,4% do sexo feminino e em relação à faixa etária, 65% igual ou maiores de 15 anos. A maior proporção de contatos do sexo feminino examinada poderia ser explicada pela dificuldade dos contatos do sexo masculino comparecer ao serviço e submeter-se aos exames, em virtude de sua maior participação no mercado de trabalho.

Entre os casos índices, observou-se diferença na proporção de MB em relação a PB (62,3% e 37,7% respectivamente) com significância estatística em nível de 5% ($p=0,0038$). Levando-se em consideração que a proporção de pacientes MB entre os casos novos detectados no período do estudo, na Fundação Alfredo da Matta, foi de 55,86% e, tendo sido a amostra de contatos selecionada de modo aleatório, não seria esperado encontrar essa diferença. Possivelmente o tempo de tratamento mais curto dos casos PB contribuiu, para que estes pacientes que já se encontravam de alta por cura, apesar de convidados, não compareceram para trazer seus contatos.

Dos 43 casos índices MB, 46% apresentavam baciloscopia de pele negativa. A possível explicação para esse achado seria decorrente da utilização de classificação operacional que leva em consideração o número de lesões cutâneas e não o resultado da baciloscopia, havendo excessivo diagnóstico de formas multibacilares conforme já registrado na literatura (SCOLLARD, 2004).

Ao proceder-se à análise simultânea dos grupos (LL, BL, BB, BT e TT) a Classificação de Ridley e Jopling em relação a distribuição do resultado do teste *ML flow* entre os contatos, 22% dos contatos de LL apresentaram teste positivo, em seguida os contatos de BL, BB e BT não havendo significância estatística nos resultados obtidos (Tabela 4).

O maior percentual (18,7%) de soropositividade do sexo feminino entre os contatos

estudos (CELLONA *et al*, 1987; SINHA *et al*, 2004; TADA *et al*, 2003). A interpretação desse achado pode levar em consideração que mais de 50% dos casos PB apresentam sorologia negativa para o PGL-I e o período de incubação nas formas PB ser mais curto do que nas formas MB. Desse modo, os contatos com sorologia positiva teriam maior probabilidade de, ao adoecerem, o fazerem na forma MB e mais tardiamente.

O *ML flow*, com alto grau de concordância com o teste de ELISA (BUHRER-SÉKULA *et al*, 2003), facilitou a realização de estudos de campo como este que teve como objetivo estudar a prevalência do anticorpo anti-PGL-1 no sangue periférico de contatos de pacientes com hanseníase. O tempo de duração do estudo foi curto para avaliar a ocorrência de casos entre os contatos domiciliares. Porém, numerosos estudos têm registrado que os contatos domiciliares apresentam um maior risco de adoecer e, quando soropositivos, existe maior probabilidade de adoecerem da forma MB (CUNANAN, 1998).

Sendo considerados como fontes primárias de infecção os indivíduos com alta carga bacilar com ou sem sinais clínicos de hanseníase, faz-se necessário o seguimento dos contatos com sorologia positiva, visando a detecção precoce dos que venham desenvolver a doença no futuro, especialmente na forma multibacilar. A interrupção da transmissão da hanseníase é um dos grandes desafios para os programas de controle já que não existem evidências consistentes de que tenha sido reduzida após a introdução da poliquimioterapia.

7. CONCLUSÕES

A prevalência do anticorpo anti-PGL-1, na população estudada foi de 15%. Não foi encontrada diferença estatisticamente significante quando os resultados de sorologia anti-PGL-1 foram relacionados com forma clínica e índice baciloscópico dos casos índices, o mesmo ocorrendo quando relacionou-se com idade e sexo dos contatos.

O *ML Flow* constitui-se em mais um instrumento auxiliar na classificação dos casos de hanseníase contribuindo para a instituição de terapêutica adequada, mas, questionável a sua aplicação nas atividades de controle, pois os trabalhos existentes até o momento não validam sua utilização.

Em nosso estado, área hiperendêmica, a população geral deve ser considerada como contato e medidas abrangentes devem ser adotadas, dando maior efetividade ao programa de controle sem desconsiderar o contato domiciliar como população de maior risco de transmissão. A vigilância em saúde, com trabalho de acompanhamento dos contatos de casos de hanseníase nos programas de controle deve ser implementada.

As ações de Educação em Saúde, o trabalho integrado da equipe de saúde, junto aos pacientes, familiares e comunidade devem ser enfatizados, além da oferta de serviços de saúde, de fácil acesso e com resolutividade.

Estudos devem ser incentivados na busca de um instrumento diagnóstico altamente sensível e específico, de baixo custo, e de fácil utilização no campo, aliado a acessibilidade aos serviços de saúde.

8. REFERÊNCIAS

AGIS, F.; SCHLICH, P.; CARTEL, J.L.; GUIDI, C.; BACH, M.A. Use of anti-*M. leprae* phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.**, Washington, v.56, n.4, p.527-535, dec. 1988.

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. Micobacterioses. In: _____ . **Dermatologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.174-189.

BACH, M.A; WALLACH, D.; FLAGEUL, B.; HOFFENBACH, A.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos Novos e Coeficiente de detecção da Hanseníase no Brasil e estados – 1985 a 2003.** Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/hanseníase>, acesso em 30 de maio de 2005.

BRYCESON, A.; PFALTZAGRAFF, R. E. Introduction. In: _____. **Leprosy.** 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1979. p.1-3 (Medicine in the Tropics Series)

BRENAN, P.J. Evidence for species-specific lipid antigens in *M. leprae*. **International Journal of Leprosy**, v.48, n.4, p.382-387, 1980.

BRENNAN, P. J. The carbohydrate-containing antigens of *Mycobacterium leprae*. **Lepr. Rev.**, England, v.57, n.2, p.39-51. 1986. Supplement

BRETT, S.J.; DRAPER, P.; PAYNE SP; REES JW. Serological activity of a characteristic phenolic from patients with leprosy and tuberculosi

468, 1997.

CELLONA, R.; WALSH, G.P.; FAJARDO, T.T.; ABALOS, R.M.; DE LA CRUZ, E.C.; GUIDO-VILLAHERMOSA, L.; FELICIO-BALAGON, M.V.; STEENBERGEN, G. J.; DOUGLAS, J.T. Cross-sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients, contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural disaccharide octyl bovine albumin (ND-O-BSA) in Cebu, the Philippines. **International Journal of Leprosy**, v.61, n.2., p.192-198, jun. 1993.

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

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.**, v.157, n.4, p.770-776, apr. 1988.

CHANTEAU, S.; CARTEL, J.L.; CELERIER, P.; PLICHART, R.; DESFORGES, S.; ROUX, J. PGL-I antigen and antibody detection in leprosy patients: evolution under chemotherapy. **International Journal of Leprosy**, v.57, n.4, p.735-743, dec. 1989.

CHANTEAU, S.; GLAZIOU, P.; PICHART, C.; LUQUIAUD, P.; PLICHART, R.; FAUCHER, J.; CARTEL, J.L. Low predictive value PGL-1 serology for the early diagnosis of leprosy in family contacts: results of a 10 year prospective field study in French Polynesia. **International Journal of Leprosy**, v.61, n.4, p.533-541, dec. 1993.

CHANTEAU, S.; CARTEL, J.L.; SPIEGEL, A.; PLICHART, R.; ROUX, J. La détection des IGM anti-PGLI pour le sérodiagnostic des malades hanséniens et la surveillance des sujets contacts en Polynésie. Bilan sur 5 ans. **Bull. Soc. Path. Ex.**, v.83, p.649-657, 1990.

CHEN, S.; ZHANG, L.; LIU, D.; LIU, B. Should household contact examination in a low endemic situation of leprosy continue? **International Journal of Leprosy**, v.71, n.2,p.95-100, jun. 2003.

CHO, S.N.; YANAGIHARA, D.L.; HUNTER, S.W.; GELBER, R.H.; BRENNAN, P.J. Serological specificity of phenolic glicolipid I from *M leprae* and use serodiagnosis of leprosy. **Infection and Immunity. Lep. Rev.**, England, v.41, n.3, p.1077-1083, sep. 1983.

CHO, S.; KIM, S.; CELLONA, R.; CHAN, G.; FAJARDO, T.; WALSH, G.; KIM, J. Prevalence of IgM antibodies to phenolic glycolipid I among household contacts and controls en Korea and the Philipines. **Lep. Rev.**, England, v.63, p.12-20, 1991.

CHO, S.; CELLONA, R. V.; VILLAHERMOSA, A.G.; FAJARDO, J.R. T.T.; BALAGON, M.V.F.; ABALOS, R.M.; TAN, E.V.; WALSH,G.P.; KIM, J.; BRENNAN, P. Detection of phenolic glycolipi I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after

star of multidrug therapy. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.**, v.8, n.1, p.138-142, jan. 2001.

CHUJOR, C.S.; BERMHEIMER, H.; LEVIS, W.R.; SCHWERER, B. Serum IgA, and IgM antibodies against Mycobacterium leprae-derived Phenolic glycolipid-I: A comparative study in leprosy patients and their contacts. **International Journal of Leprosy**, v.59, n.3, p.441-447, sep. 1991.

CROFT, R.P.; SMITH, W.C.; NICHOLLS, P.; RICHARDUS, J.H. Sensitivity and specificity of methods of classification of leprosy without use of skin-smear examination. **International Journal of Leprosy**, v.66, p.445-450, 1998.

CUNANAN Jr., A.; CHAN, G. P.; DOUGLAS, J. T. Risk of development of leprosy among culion contacts. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 15TH, Beijing, 1998. **International Journal of Leprosy**, Washington, v.66, p.S78, 1998.

DE LAS AGUAS, J. T. Bacteriología. In: _____ . La lepra: pasado, presente y futuro. Generalitat Valenciana, 1999. p.77-80

DESFORGES, S. Specific anti-M. leprae PGL-1 antibodies and Mitsuda reactions in the management of household contacts in New Caledonia. **International Journal of Leprosy**, v. 57, n.4, p.794-800, 1989.

DOUGLAS, J.T.; WORTH, R.M. Field evaluation of an ELISA to detect antibody in leprosy patients and their contacts. **International Journal of Leprosy**, v.57, p.744-751, 1984.

DOUGLAS, J. T.; CELLONA, R. V.; ABALOS, R.M.; MADARANG, M.G.; FAJARDO. T. Serological reactivity and early detection of leprosy among contacts of lepromatous patients in Cebu, the Philippines. **International Journal of Leprosy**, v.55, n.4, p.718-721, 1987.

DOUGLAS, J. T.; NAKA, S.O.; LEE, J.W. Development of an ELISA for detection of antibody in leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.52, n.1, p.19-25, 1984.

DRAPER, P. Structure of *Mycobacterium leprae*. **Lep. Rev.** vol 57, n.2, p.15-20. 1986. Supplement

FINE, P.E.M. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. **Epidemiol. Rev.**, v.4, p.161-188, 1982.

FINE, P.E.M.; STERNE, J.A.C.; PÖNNIGHAUS, J.M.; BLISS, L.; SAUL, J.; CHIHANA, A.; MUNTHALI, M.; WARNDORFF, D.K. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in Northern Malawi. **American Journal of Epidemiology**, v.146, n.1, p.91-102, 1997.

FOSS, N.T.; CALLERA, F.; ALBERTO, F. Anti PGL-1 levels in leprosy patients and their contacts. **Brazilian J. Med. Biol. Rev.** v.26, p.43-51, 1993.

- FOSS, N.T. Imunologia. In: TALHARI, S.; NEVES, R.G. **Hanseníase**. 3.ed. Manaus, 1997. p.97-102
- GONZALEZ-ABREU, E.; MORA, N.; PEREZ, M.; PEREIRA, M.; PEREZ, J.; GONZALEZ, A. Serodiagnosis of leprosy in patients' contacts by enzyme-linked immunosorbent assay. **Lep. Rev**, v.61, p.145-150,1989.
- GONZALEZ-ABREU, E.; PON, J.A; HERNADEZ, P.; RODRIGUEZ, J.; MENDOZA, E.; HERNANDEZ, M.; CUEVAS, E.; GONZALEZ, A.B. Serological reactivity to a synthetic analog of phenolic glycolipid I and early detection of leprosy in area of low endemicity. **Lepr. Rev.**, v.67, n.1, p.4-12, mar. 1995.
- GOULART, I.M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.31, n.4, p.365-375, jul.-ago. 2002.
- GOULART, I.M. B.; MINEO, J. R.; FOSS, N. T. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. **Clin. Exp. Immunol.**, v.122, p.330-334, 2000.
- HANSENÍASE HOJE. Asunción-Paraguay: OPAS/OMS, n.11, dez. 2003.
- HUNTER, S. W.; BRENNAN, P.J. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **J. Bacteriol**, v.147, p.728-735, 1981.
- INSTITUTO REAL TROPICAL (Amsterdã). Departamento de Pesquisa Biomédica. **ML Flow**: uso apenas para pesquisa. Amsterdã: Instituto Real Tropical, sep. 2003.
- KLATSER, P.R.; CHO, S.N.; BRENNAN, P.J. The contribution of serological test to leprosy control. **International Journal of Leprosy**, v.64, n.4, p.S63-66, dec. 1996. Supplement
- LEFFORD, M.J.; HUNEGNAW, M.; SIWIK, E. The value of IgM antibodies to PGL-1 in the diagnosis of leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.59, n.3, p.432-440, 1991.
- MARTELLI, C.M.T.; STEFANI, M.M.A.; PENNA, G.O.; ANDRADE, A.L.S.S. Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n.3, p.273-277, 2002.
- MENZEL, S.; HARBOE, M.; BERGSVIK, H.; BRENNAN, P. Antibodies to a synthetic analog of phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae* in Healthy household contacts of patients with leprosy. **Int. J. Lep.**, v.55, p.617-624, 1987.
- MODLIN, R.L.; MELANCON-KAPLAN, J.; YOUNG, S.M.M.; PIRNEZ, C.; KINO, H.; CONVIT, J.; REA, T.H.; BLOOM, B.R. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.85, p.213-1217, 1988.

MOET, F.J.; MEIMA, A.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J.H. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. **Lepr. Rev.**, v.75, p.310-326, 2004.

NAAFS, B. Leprosy Reactions. **Tropical and Geographical Medicine**, v.46, p.80-84, 1994.

NAAFS, B.; PEARSON, J.M.H.; WHEATE, H.W. Reversal reaction: The prevention of permanent nerve damage comparison of short and long-term steroid treatment. **International Journal of Leprosy**, v.47, n.1, p.7-12, 1979.

NORDEEN, S.K. The epidemiology of leprosy. In: HASTING, R.C. (ed.) **Leprosy**. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1985. p.15-30 (Medicine in the Tropics Series)

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

OSKAM, L.; BÜHRER-SÉKULA, S. A strategy to improve the ML Flow test for detection of anti-phenolic glycolipid-1 antibodies: reply. **Lepr. Rev.**, v.75, p.194-195, 2004.

OTTENHOFF, T.H.M. Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.62, n.1, p.108-121, 1994.

RABELLO, F. E.; FRAGA, S. Hanseníase: definição, conceituação e sintomatologia geral. In: _____. **Atlas de dermatologia: fundamentos de medicina cutânea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1970. p.166-177

RAMOS-E-SILVA, M.; REBELLO, P.F.B. Leprosy: recognition and treatment. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v.2, n.4, p.203-211, 2001.

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

RIDLEY DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. **Bull. World Health Organ**, v.51, n.5, p.451-465, 1974.

RODELLAS, A. C.; SÁNCHEZ, J.M.; DE LAS AGUAS, J. T. Inmunología de la lepra. In: DE LAS AGUAS, J. T. La lepra: pasado, presente y futuro. Generalitat Valenciana, 1999. p.87- 111

SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E.A. Hanseníase. In: _____. **Dermatologia**. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998. p.467-488

SEHGAL, V.N.; SHARMA, V.; SHARMA, V. K. Comprehensive evaluation of complement components in the course of type I (Lepa) and type II (ENL) reactions. **International Journal of Dermatology**, v.28, n.1, p.32-35, 1989.

SCOLLARD, D. M. Classification of leprosy: a full color spectrum, or black and white? **International Journal of Leprosy**, v.72, n.2, p.166-168, 2004.

SOARES, D.J.; FAILBUS, S.; CHALISE, Y.; KATHET, B. The role of IgM antiphenolic glycolipid-1 antibodies in assessing household contacts of leprosy patient in low endemic area. **Lepr. Rev.**, v.65, n.4, p.300-304, dec. 1994.

SHUMIN, C.; LIN, Z.; DIANCHANG, L.; BING, L. Should household contact examination in a low endemic situation of leprosy continue? **International Journal of Leprosy**, v.71, n.2, p.95-100, 2003.

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

SOEBONO, H.; KLATSER, P.R. A seroepidemiological study of leprosy in high and low-endemic Indonesian Villages. **International Journal of Leprosy**, v.59, n.3; p. 416-425, 1991.

SRIDHARAM, R. **Leprosy**. Disponível em: <www.emedicine.com> Acesso em: 20 jul. 2003.

SULCEBE, G.; NAKUCI, M. Anti-phenolic glycolipid 1 IgM antibodies in leprosy patients and their household contacts. **Lepr. Rev.**, v.61, n.4, p.341-346, dec. 1990.

TADA, M.; OLIVEIRA, L.; RIMOLI, N.; CAVALLARI F, S.; GONÇALVES, O.; LESSA, Z.; ROTTA, O. Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em area de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de segmento. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.6, n.3; p. 262-271, 2003.

TALHARI, S. Diagnosis, classification and prognosis. **International Journal of Leprosy**, v.64, n.4, p.S13-S15, 1996. Supplement

TALHARI, S.; NEVES, R.G. Introdução, agente etiológico, transmissão, cultura, inoculação, aspectos laboratoriais, patogenia e classificação. In: _____ . **Hanseníase**. 3.ed. Manaus, 1997. p.1-3

ULRICH, M.; SMITH, P.G.; SAMPSON, C.; ZUNIGA, M.; CENTENO, M.; GARCIA, V.; MANRIQUE, X.; SALGADO, A.; CONVIT, J. IgM antibodies to native phenolic glycolipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: Epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.59, n.3, p.405-414, 1991.

VAN BEERS, S.M. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: Implications for future control. **International Journal of Leprosy**, v.7, n.2, p.119-128, 1999.

VAN BEERS, S.M. Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-1 among school children as an indicator of leprosy endemicity. **International Journal of Leprosy**, v.67, n.3. p.243-249, 1999.

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD. Geneva: WHO, n.13, p.118-124, 2005.

WHO. **Chemotherapy of leprosy for Control Programmes**. Geneva: WHO, 1982. (Technical Report Series; 675)

WHO. Study Group. **Chemotherapy of leprosy**. Geneva: WHO, 1994. (Technical Report Series; 847).

WHO. **Situação Global da Hanseníase**. Disponível em www.who.org, acesso em 27 de fevereiro de 2005.

ANEXOS

ANEXO I

FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/FUAM

PARECER N^o 004/CEP

Registro CEP/FUAM – 004

Projeto de Pesquisa: “ML teste do fluxo lateral entre os contatos domiciliares de pacientes com hanseníase”.

Pesquisador Responsável: Dra. Rossilene Conceição da Silva Cruz.

Instituição: Fundação Alfredo da Matta – AM.

Sumário:

A pesquisa visa detectar a presença do anticorpo para o PGL-1 em comunicantes de pacientes com hanseníase detectados no período de junho de 2003 a maio de 2004 e contatos de pacientes com hanseníase que apresentaram recidiva nos últimos cinco anos.

O PGL-1 é um antígeno específico do *Micobacterium leprae* que tem sido usado amplamente para o sorodiagnóstico da hanseníase. Conseqüentemente, a identificação de anticorpos anti PGL-1 em contatos de pacientes com hanseníase podem conduzir a detecção precoce da doença e bloquear a cadeia de transmissão da mesma.

Documentos apresentados:

Folha de rosto;

Projeto de pesquisa impresso e dentro das normas metodológicas;

Cronograma de execução;

Orçamento;

C. vitae;

Termo de compromisso;

Termo de consentimento.

Comentários e Considerações:

O Projeto atende as especificações da Resolução 196/96, no que concerne aos aspectos éticos e metodológicos de pesquisa clínica em seres humanos.

Situação:

Projeto aprovado.

Manaus, 05 de março de 2004

Paula Frassinetti Bessa Rebello
Coordenadora do CEP/FUAM

p.s. O pesquisador deve ficar ciente da necessidade de efetuar os relatórios semestrais do projeto.

ANEXO II

Ficha do Contato		
Unidade de saúde:		Município:
1- Data do atendimento:	2- Código do contato:	
3- N. de Reg. Do caso índice:	4- Classificação do caso índice: PB <input type="checkbox"/> MB <input type="checkbox"/>	
5- Nome:		
6-Endereço:		
7- Data de nascimento: / /	8- Idade:	9- Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/>
10- Fluxo ML: POS <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> Não realizado <input type="checkbox"/>		11- Intervenção: (1)Acompanhamento
Nome e assinatura do responsável:		

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “*ML Flow* em contatos domiciliares de pacientes de hanseníase

Você está sendo convidado a participar do estudo: “*ML Flow* em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase”, que tem por finalidade estudar a possibilidade de transmissão da hanseníase entre seus familiares, ou seja, identificar o risco que eles tem de desenvolver a doença.

Você será submetido(a) ao exame dermatológico e em seguida ao teste para verificar de seu organismo estar infectado e desenvolver a doença no futuro.

O exame consiste, na coleta de pequena amostra de sangue, furando seu dedo utilizando-se um estilete descartável, o que ocasionará um pequeno desconforto, e o resultado será fornecido após 5 minutos.

Sua participação é voluntária, podendo desistir em qualquer momento, sem prejuízo do seu atendimento médico.

Asseguramos completo sigilo e confidencialidade sobre o seu nome, sua doença ou sobre como obtivemos estas informações e garantimos o seu atendimento independente de você concordar ou não em participar do estudo.

Declaro ter explicado em detalhes o projeto de pesquisa acima descrito, a(o) Sr(a)

 Manaus, ____ de _____ de 200_.

 Responsável pelo preenchimento

Declaro ter entendido as explicações dadas pelo (a)

 CRM ____ sobre o projeto “***ML Flow* em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase**” e concordo livremente em participar do estudo.

Podendo desistir em qualquer momento, sem prejuízo do meu atendimento médico. Em caso de dúvida, devo procurar a Dra. Rossilene C. da S. Cruz, na Fundação “Alfredo da Matta”, ou pelo telefone 663 8915 ou 9996 8113, a fim de esclarecê-la.

 Manaus, ____ de _____ de 200_.

 Assinatura do participante do estudo ou do responsável
 no caso de menores.

C957 Cruz, Rossilene Conceição da Silva

Prevalência do Anticorpo Anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase / Rossilene Conceição da Silva Cruz. - Manaus, 2005.

73p.

Dissertação (Mestrado em Patologia Tropical) –
Universidade Federal do Amazonas

1. Hanseníase – Diagnóstico 2. Anti-PgL-1 3. Contatos em
Hanseníase 4. *M/Flow* I. Título

CDU:616-002.73

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](#)