



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia (MED-B60)

Avaliação clínica e sorológica de comunicantes de hanseníase

Tâmila Pires da Silva

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia (MED-B51)

Avaliação clínica e sorológica de comunicantes de hanseníase

Tâmila Pires da Silva

Professor orientador: **Lucas Pedreira de Carvalho**
Professor Co-orientador: **Paulo Roberto Lima Machado**

Monografia de conclusão apresentado à Coordenação do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentado ao Colegiado do curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica fornecida pelo sistema Universitário de Bibliotecas da Universidade Federal da Bahia/
SIBI-UFBA/ FMB – UFBA

Pires da Silva, Tânila

Avaliação clínica e sorológica de comunicantes de hanseníase / Tânila Pires da Silva. -- Salvador, 2016.

46 f.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), 2016

Professor Orientador: Lucas Pedreira de Carvalho.

Professor Coorientador: Paulo Roberto Lima Machado.

Palavras chave: 1. Hanseníase. 2. Comunicantes. 3. Sorologia. 4. NDO-LID. I. Pedreira de Carvalho, Lucas. II. Roberto Lima Machado, Paulo. III. Título.

EQUIPE

- Tâmila Pires da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
 - Correio-e: tamipires@hotmail.com;
- Professor orientador: Lucas Pedreira de Carvalho
 - Correio-e: carvalholp@ig.com.br
- Prof. Co-orientador: Paulo Roberto Lima Machado
 - Correio-e: prlmachado@hotmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)
 - Ambulatório Magalhães Neto
 - Serviço de Imunologia (SIM) HUPES - UFBA

**Monografia: *Avaliação clínica e sorológica de comunicantes de hanseníase*, de
Tâmila Pires da Silva.**

Professor orientador: **Lucas Pedreira de Carvalho**
Professor Co-orientador: **Paulo Roberto Lima Machado**

COMISSÃO REVISORA:

- **Vitória Regina Pedreira de Almeida Rego**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- **Gildásio de Cerqueira Daltro**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- **Jamile Leão Rego**, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

AGRADECIMENTOS

- ☞ Ao meu professor orientador, Doutor **Lucas Carvalho**, por gentilmente ter me ajudado, me dando todo o suporte necessário, bem como pela recepção e confiança em meu trabalho.
- ☞ Ao meu querido Professor co-orientador, Doutor **Paulo Machado**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e inspirações à minha vida profissional de futura médica. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ☞ Aos professores Tutores e da Comissão Revisora desta Monografia, por terem contribuído com esse trabalho ao longo de sua realização.
- ☞ Aos queridos colegas colaboradores: **Andrea Santos, Cristiane Machado, Jamile Leão, Ivonete Santos**, sem os quais muito deixaria de ter aprendido. Obrigada pelas discussões bastante produtivas, apoio, encorajamento e por me dedicar horas que tenho certeza que são preciosas em seus dia-a-dia corridos.
- ☞ À minha querida **LADERM-BA**, liga tão querida e onde todo o interesse pelo tema se iniciou. Obrigada a vocês, “ladermetes”, que nos dão o suporte e incentivo que sempre precisamos, além da total compreensão. Gratidão para sempre.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Hanseníase	
III.2. Epidemiologia	
III.3. Sorologia	
III.4. Diagnóstico	
III.5. Comunicantes	
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSSÃO	22
VII. CONCLUSÃO	25
VIII. SUMMARY	27
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
X. ANEXOS	31
ANEXO I: Parecer do comitê de ética	
ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	

ÍNDICE DE QUADROS, GRÁFICOS E TABELAS

QUADRO

- QUADRO 1.** Resultados Sorologia antígenos específicos *M. leprae* em comunicantes de 24
pacientes com Hanseníase.

GRÁFICOS

- GRÁFICO 1.** Porcentagens de positividade ao teste sorológico NDO-LID em comunicantes 10
de pacientes com Hanseníase de acordo com a classificação clínica do caso índice
- GRÁFICO 2.** Porcentagens de positividade ao teste sorológico NDO-LID em comunicantes
de pacientes com hanseníase de acordo clínica sugestiva de hanseníase.
- GRÁFICO 3.** Porcentagens de positividade ao teste sorológico NDO-LID de pacientes com 10
Hanseníase de acordo com a classificação clínica.

TABELAS

- TABELA 1.** Distribuição de frequências observadas de acordo com a forma clínica, para 20
sexo e idade média de comunicantes de pacientes com hanseníase.
- TABELA 2.** Distribuição dos resultados de 46 amostras de soro de comunicantes testados 30
para os antígenos NDO-LID em tabela 2x2.
- TABELA 3.** Análise da forma clínica associada à soropositividade ao NDO-LID
- TABELA 4.** Porcentagens de soropositividade ao teste NDO-LID para detecção de 30
anticorpos de *M. leprae* em soro de comunicantes de acordo com a forma clínica e presença
de diagnóstico clínico de hanseníase ao exame dermatoneurológico.
- TABELA 5:** Análise sorologia positiva versus covariáveis 30
- TABELA 6.** Frequência de Casos Índice de acordo com a sua forma clínica 30
- TABELA 7.** Porcentagens de positividade para o teste Rápido NDO-LID para detecção de
anticorpo de *M. leprae* em soro de pacientes com hanseníase de acordo com a forma clínica.
- TABELA 8.** Análise sorologia positiva versus covariáveis

QUADROS

- QUADRO 1:** Resultados Sorologia para antígenos específicos *M. Leprae* em comunicantes 24
de pacientes com Hanseníase.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

M. leprae - *Mycobacterium leprae*

MB- Multibacilares

PB- Paucibacilares

I – Indeterminada

TT - Tuberculoide-tuberculoide

BT – boderline tuberculóide

BB – boderline boderline

BL – boderline lepromatosa

LL - lepromatosa

MS - Ministério da Saúde

NDO-LID- Natural disaccharide octyl - Leprosy IDRI Diagnostic 1

OR - Odds ratio

p - Valor de p

PGL 1 - Phenolic Glycolipid 1

PQT – Poliquimioterapia

IB – Índice baciloscópico

ML Flow - Teste do Fluxo Lateral para o *Mycobacterium leprae*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

OMS - World Health Organization

I. RESUMO

AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOROLÓGICA DE COMUNICANTES DE HANSENÍASE: **Introdução:** Apesar da existência de tratamento gratuito e eficaz com poliquimioterapia, a hanseníase é um importante problema de saúde pública no Brasil, com elevada taxa de detecção. Os testes sorológicos usando antígenos espécie-específico do *Mycobacterium leprae*, associados ao seguimento de contatos domiciliares de pacientes com Hanseníase, tem se mostrado como estratégias úteis na seleção dos contatos com maior risco de adoecer e, em consequência, na detecção precoce de novos casos. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo verificar a correlação entre o diagnóstico clínico de Hanseníase e sorologia positiva, em comunicantes de pacientes com hanseníase atendidos no ambulatório de hanseníase do Complexo HUPES - Magalhães Neto, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia. **Resultados:** Foi avaliada a presença de anticorpos circulantes para antígeno NDO-LID em soros de pacientes com hanseníase (42) e contatos domiciliares (46) por meio de teste sorológico de fluxo lateral, e os resultados foram correlacionados com outras variáveis clínicas. A positividade geral de pacientes foi de 54,8%, dividida em 2,4% e 52,4% para as formas paucibacilares e multibacilares, respectivamente. Entre os comunicantes, a positividade alcançou 10,9%. **Conclusão:** O acompanhamento dos comunicantes soropositivos no ambulatório de hanseníase do Magalhães Neto, nos anos que se seguem à aplicação do teste sorológico poderá trazer subsídios para análise se esta seria uma ação a ser implementada no programa de controle da hanseníase.

Palavras-chave: 1.Hanseníase; 2.Comunicantes; 3.Sorologia; 4.NDO-LID.

II. OBJETIVO (S)

1) PRIMÁRIO

Verificar a correlação entre o diagnóstico clínico de hanseníase e sorologia positiva para antígenos específicos do *Mycobacterium leprae*, em comunicantes de pacientes com hanseníase.

2) SECUNDÁRIOS

- a) Avaliar os comunicantes quanto ao diagnóstico de hanseníase através do exame dermatoneurológico.
- b) Verificar a correlação entre a forma clínica do caso índice e a presença de anticorpos circulantes para antígeno NDO-LID nos comunicantes relacionados.
- c) Verificar a correlação entre soropositividade nos comunicantes com o índice baciloscópico de seu caso índice.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

a. Hanseníase

Considerada como uma das mais antigas patologias que atinge o ser humano, a hanseníase configura-se como uma doença infecto contagiosa de caráter crônico e de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos, tais como: lesões anestésicas na pele e alterações funcionais em nervos periféricos. *Mycobacterium leprae* é o bacilo transmissor da hanseníase, doença que compõe as chamadas doenças negligenciadas, juntamente com esquistossomose, tuberculose, doença de chagas, leishmaniose, entre outras (1)(2). O *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório que parasita os macrófagos e células de Schwan, apresentando replicação lenta e longo período de incubação que pode chegar a 5 anos (2) (3).

O agente causador atinge as células cutâneas e nervosas periféricas, caracterizando-se pelo acometimento dermatoneurológico de alta infectividade e baixa patogenicidade, sendo que a maioria da população, mais de 95% dos indivíduos, é naturalmente imune. (1)(4) O *M. leprae* é um bacilo álcool-ácido resistente composto por uma parede celular antigênica complexa composta por lipídios, carboidratos e proteínas. Sua parede celular contém o glicolípido fenólico-I (PGL-I) com importantes implicações na imunopatogenicidade da infecção por *M. leprae*, sendo responsável por induzir a produção de anticorpos IgM nos pacientes(5)(6).

As manifestações da hanseníase são variáveis e o desenvolvimento de suas diferentes formas clínicas depende da relação parasita – hospedeiro, da influência do meio ambiente, bem como do tipo de resposta imunológica individual frente ao bacilo, sendo esta última considerada bipolar (um polo de baixa resistencia - Virchowiano e outro de alta resistencia - tuberculoide, além das variantes dimorfa e indeterminada). A classificação de Ridley e Jopling descreve cinco grupos no espectro imunológico, que são designados tuberculóide (TT), borderline tuberculóide (BT), borderline (BB), boderline lepromatoso (BL) e lepromatoso (LL) (7)(6).

No curso da doença ou após o final do tratamento, alguns pacientes podem apresentar as chamadas reações hansênicas, processos inflamatórios agudos secundários à liberação de antígenos e reações de hipersensibilidade. As reações mais conhecidas são a reação tipo 1 ou reação reversa (RR) e a reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH). Uma das principais consequências da infecção hansênica para os pacientes resulta da deficiência secundária ao comprometimento da função nervosa, como a ulceração da pele ou perda de massa muscular e contratura, que é afetado pelo tipo de hanseníase e, sobretudo, pelo atraso no diagnóstico (1)(8).

b. Epidemiologia

A hanseníase ainda figura como uma das doenças endêmicas em países tropicais e subtropicais de maior importância em saúde pública. Atualmente, essa infecção micobacteriana é endêmica em mais de 15 países, mas 83% dos casos são encontrados em três países: Índia, Brasil e Birmânia. A prevalência mundial da hanseníase registrada no ano 2013, foi de 189.018 casos e o número de novos casos registrados em 2012 foi de 232.857. O continente Asiático apresentou a maior notificação, com cerca de 134.752 casos que ocorreram na Índia, ao passo que, o segundo país com a maior notificação foi o Brasil, respondendo por 33.303 casos, e correspondendo a 93% dos casos notificados nas Américas de um total de 40.474. Em 2015, o Brasil registrou 28.761 novos casos de hanseníase. (9).

Dentre os estados brasileiros, os do Norte e Nordeste são os que mais notificam casos no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN). Em 2005, a região Nordeste do Brasil teve uma taxa de prevalência de 5,6 por 10.000 habitantes, enquanto que a região Sudeste, nesse mesmo ano, o índice foi de 0,70, indicando uma distribuição irregular da doença. Na Bahia, em 2015, foi registrada uma taxa de detecção de novos casos de 16,76, correspondendo a uma região de alta endemicidade(10)(11).

No Brasil, entre 1998 e 2005, a taxa de prevalência diminuiu de um nível considerado médio (4.93/10.000 em 1998) para um nível baixo (1.48/10.000 em 2005), quando foram registrados 38.410 casos. Entretanto, a taxa de detecção permaneceu muito alta durante esses anos (12).

A introdução do tratamento da hanseníase em 1982, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tem sido associada com uma queda na prevalência da hanseníase, mas até agora não foi observada nenhuma redução na taxa de detecção de casos. Estima-se que 1 em cada 4 pacientes com hanseníase desenvolvem algum grau de incapacidade devido à doença, o que denota a existência de detecção tardia, problemas operacionais de cobertura para detecção de novos casos e baixa resolutividade dos serviços de saúde (12)(13).

c. Testes Sorológicos

A existência de um teste laboratorial acessível, que possa ser utilizado em campo e que detecte anticorpos específicos do *M. leprae*, é de grande utilidade pois, além de grande valia para seguimento de comunicantes de indivíduos com hanseníase, pode ser utilizado com o fim de identificar pessoas infectadas nas quais os sinais clínicos não se tornaram ainda evidentes (14)(15).

Vários antígenos imunodominantes do *M. leprae*, capazes de ativar clones específicos de linfócitos já foram descritos, mas não existe um único antígeno que já tenha sido identificado para uso na detecção precoce ou de infecção subclínica. Para todos os tipos de antígeno, os pacientes multibacilares produzem uma quantidade exuberante de anticorpos, ao passo que os pacientes paucibacilares a taxa de anticorpos é muitas vezes indetectável(16).

O antígeno específico PGL-I do *M. Leprae*, descrito por Brennan & Barrow em 1980, é um dos primeiros antígenos encontrados e é considerado o principal glicolípido antigênico do bacilo. Sua molécula é formada por um trissacarídeo único, sendo que sua imunogenicidade é determinada pelo seu açúcar terminal, di e trissacarídeo da molécula. Novas glicoproteínas semissintéticas contendo o açúcar terminal do PGL –I conjugado a albumina de soro bovino ou humano, diretamente ou por meio de ligantes, têm sido sintetizadas; entre elas o ND-O-BSA e ND-O-HSA, dissacarídeos natural–octil BSA/ HSA (15-17).

Além destes, uma proteína totalmente sintética foi produzida recentemente, a LID-I através da fusão de outras duas proteínas, ML0405 e ML2331, construída pelo IDRI (Instituto de Pesquisa para Doenças Infecciosas, Seattle), mostrando boa

imunoreatividade com amostras de pacientes multibacilares. Foi descrito inclusive que altos níveis de anticorpos anti LID-I seriam capazes de determinar infecção 6 a 8 semanas antes que qualquer manifestação clínica se torne evidente (15-17).

Um novo teste rápido utilizando ambas proteínas anteriores, NDO e LID-I, foi criado por uma empresa brasileira (Orange Life), resultando no antígeno NDO - LID®. Este novo teste, diferente dos anteriores, traz a possibilidade de detectar imunoglobulinas da classe IgM, para NDO e IgG, para LID-1 (18-20).

Embora a detecção de anticorpos específicos do *M. leprae* por meio de testes sorológicos não possa ser utilizada como diagnóstico, esta pode ser utilizada no processo de diagnóstico e definição de prognóstico, sobretudo quando correlacionada com outros achados clínicos e diagnósticos.

d. Diagnóstico

O diagnóstico de hanseníase é essencialmente clínico, realizado pela análise da história de vida do paciente, bem como pelo exame dermatoneurológico que visa a identificação de achados específicos, sejam eles: perda da sensibilidade em lesões de pele ao longo do trajeto de um nervo periférico, ou ainda em região palmo - plantar; espessamento de nervos, especialmente naqueles de predileção, presença de lesões típicas na pele (21). Por atingir o sistema nervoso, há perda de sensibilidade, atrofias e paralisias musculares, chegando a evoluir para incapacidades físicas permanentes se o diagnóstico não for realizado de maneira efetiva e precoce.

Exames complementares como histopatologia, baciloscopia, biópsia de pele ou nervo, reação de Mitsuda, são utilizados quando há dúvidas no diagnóstico, sobretudo nos casos mais difíceis de determinação da forma clínica, bem como para avaliar o prognóstico do paciente. Nenhum exame laboratorial é considerado suficiente para diagnosticar a hanseníase e apesar do amplo desenvolvimento de testes sorológicos ocorrido nas últimas décadas, eles não são considerados testes diagnósticos.

Ainda assim, estudos indicam que a sorologia é mais sensível que a baciloscopia e que pode ser utilizada na classificação dos casos de hanseníase em paucibacilares ou

multibacilares, bem como pode identificar entre os contatos aqueles com maior risco de desenvolver hanseníase (21)(2).

e. Comunicantes

O Ministério da Saúde define como comunicante ou contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente, nos últimos cinco anos. Os comunicantes têm papel fundamental na epidemiologia da hanseníase, pois os familiares e contactantes são os indivíduos mais expostos à infecção e estes podem estar constituindo focos de contágio ocultos, contribuindo para expansão da doença. Assim, para cada caso diagnosticado, deve-se prever a vigilância de seus comunicantes, com o objetivo de se adotar medidas profiláticas em relação aos mesmos, além de realização de diagnóstico precoce, possibilitando a adoção das medidas terapêuticas imediatas e adequadas a cada caso (3)(22).

Pelas normas atuais do Ministério da Saúde, a profilaxia consiste no diagnóstico precoce de casos e na utilização da BCG. Para tal recomenda-se o exame dermatoneurológico de todos os comunicantes do caso diagnosticado e seu encaminhamento para vacinação. Os contatos sem cicatrizes prévias receberão duas doses de BCG, com intervalo de seis meses entre elas, enquanto aqueles com uma cicatriz irão receber uma dose da BCG (22).

O tipo de hanseníase que o indivíduo apresenta, bem como o tempo de relacionamento do comunicante com o caso índice são fatores que contribuem para o risco de adoecer. O conceito geralmente aceito é de que pacientes multibacilares compõem a principal fonte de infecção e que contatos domiciliares de pacientes multibacilares têm risco entre 5 e 10 vezes maior de desenvolver a doença do que a população geral.

Quanto à sorologia, em estudo no qual foram acompanhados contatos por 6 anos, mostrou-se um risco 7,2 vezes maior de desenvolvimento de hanseníase MB ou PB nos contatos que eram soropositivos para a presença de anticorpos contra o PGL-I quando comparados aos contatos soronegativos e que estes tinham risco 24 vezes maior de desenvolver hanseníase do tipo multibacilar. Este percentual de desenvolvimento de doença entre contatos soropositivos sugere que a sorologia com

anti-PGL-I poderia ser útil como teste prognóstico (23)(24).

IV. METODOLOGIA

Tipo de estudo: Trata-se de estudo de corte transversal que estimou a prevalência da soropositividade para anticorpos circulantes para antígeno NDO – LID em contatos domiciliares de pacientes portadores de hanseníase no período de Estudo de 2015.1 a 2016.1.

Amostra: Foram identificados Casos Índice atendidos no Ambulatório de Hanseníase do Complexo HUPES - Magalhães Neto, da Universidade Federal da Bahia e seus respectivos comunicantes, selecionados mediante demanda espontânea, caracterizando assim uma amostragem de conveniência de 46 comunicantes e 42 Casos Índice no total.

Os dados dos Casos Índice foram coletados em Prontuário do paciente. Os comunicantes foram submetidos a exame dermatoneurológico para avaliação de clínica suspeita para hanseníase, bem como presença de cicatriz vacinal (BCG); posteriormente, aqueles que aceitaram participar do estudo, foram classificados de acordo com a forma clínica do caso índice e submetidos a inquérito soropidemiológico. Todos os comunicantes soropositivos e com exame normal foram acompanhados para verificação de uso de BCG e repetição de exame dermatoneurológico, semestralmente, por este mesmo serviço de saúde.

As variáveis utilizadas neste estudo foram aquelas coletadas através de dados de prontuário do paciente, inquérito soropidemiológico e exame dermatoneurológico, sejam elas: Sexo; idade; tempo de convívio; grau de parentesco; classificação Ridley-Jopling; classificação OMS; diagnóstico clínico de hanseníase; índice baciloscópico; teste sorológico NDO - LID®.

Definições utilizadas:

- Caso Índice: Caso primário de hanseníase notificado no Sistema de Informação de agravos de Notificação (SINAN).
- Comunicante ou Contato intradomiciliar: todos aqueles que residam ou tenham residido com o doente, nos últimos cinco anos(16).

Aspectos clínicos e laboratoriais: sangue total dos pacientes e seus comunicantes foi coletado por punção venosa periférica para realização de teste sorológico. A amostra de sangue foi centrifugada para separação do soro e armazenadas à -20°C, até a determinação dos títulos de anticorpos, por meio de teste rápido.

Foi realizado Teste Sorológico de fluxo lateral (NDO - LID® - *OL Hanseníase*): consiste num teste imunocromatográfico com a finalidade de detectar anticorpos circulantes. NDO - LID® detecta anticorpos IgM para PGL-I e anticorpos IgG específico para LID- 1. Utilizando-se o protocolo, 10mL do soro foi colocado no receptáculo redondo do dispositivo e acrescido de 2-3 gotas de líquido de tamponamento, para diluir a amostra. O reagente de detecção se ligará aos anticorpos na amostra e juntos se moverão através da membrana porosa até a zona de teste (Figura 2). A leitura do teste foi realizada em no máximo 10 minutos. Nos casos positivos o anticorpo se ligou ao antígeno, e uma segunda linha apareceu na zona de teste. Quando a amostra foi negativa, isto é, não teve nenhum anticorpo específico ao *M. leprae*, a amostra e o reagente passaram sobre a zona de teste, e não apareceram a segunda linha (figura 3).

Figura 2:



Figura 3:



Plano de análise estatística: das variáveis coletadas foram avaliadas aquelas passíveis de correlação com o resultado do teste rápido NDO - LID®. Os dados foram tabulados por meio do gerenciamento de Banco de Dados *Microsoft Excel 2010*. A associação entre a positividade da sorologia e as variáveis estudadas foi realizada calculando-se o odds ratio e seu intervalo de confiança a 95% (IC95%). Os cálculos foram feitos com o Software *MedCalc* versão online e posteriormente os gráficos foram gerados via *Software Graph Pad Prism 6 trial*.

Considerações éticas: Os autores se comprometem a cumprir as exigências da Resolução 466/2012 e outras normas e resoluções do CONEP. O projeto deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Hospital Universitário Professor Edgard Santos que autorizaram sua realização. Numero do parecer do 803.306. Nos resultados deste estudo, não foram identificados os pacientes ou os números dos seus prontuários, bem como os médicos assistentes. A voluntariedade na participação deste estudo se fez mediante assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

V. RESULTADOS

a. Comunicantes de pacientes com hanseníase

Os 46 comunicantes de pacientes com hanseníase eram predominantemente do sexo feminino 71,7% (n = 33), com média das idades de 37,2 anos e mediana igual a 31. Faziam parte desta amostra dois pacientes menores de 15 anos. Ao analisar o grau de parentesco observou-se que a maioria, 47,8% (n = 22) eram comunicantes de parentes de primeiro grau, sejam eles cônjuge ou filho. A análise descritiva destas variáveis é apresentada na tabela 1.

TABELA 1. Distribuição de frequências observadas de acordo com a forma clínica, para sexo e idade media de comunicantes de pacientes com hanseníase.

Forma clínica*	Sexo				Idade (anos)
	Masculino		Feminino		Média
	N	%	N	%	
PB	3	8,2	5	11,5	32,3
MB	10	20,1	28	60,2	38,2
Total	13	28,3	33	71,7	37,2

*Forma clínica do caso índice

Quando classificados de acordo com a forma clínica de seu respectivo caso índice, observou-se 71,7% (n = 33) era comunicante de paciente com forma multibacilar (MB) e 28,3% (n = 13) comunicante de paucibacilares. Já de acordo com classificação de Ridley Jopling, a maioria 63% (n = 29) era comunicante de paciente com forma clínica lepromatosa (LL).

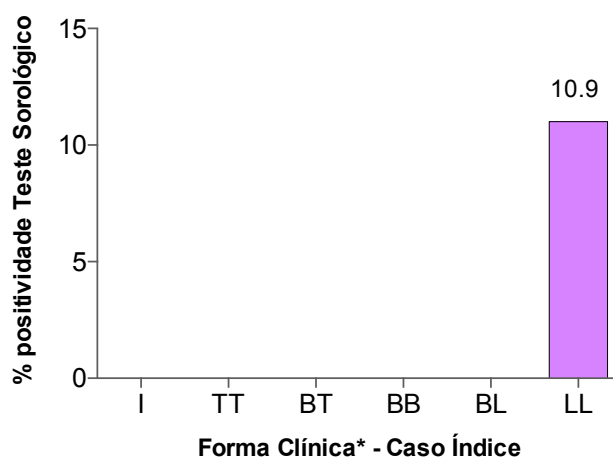
Dos 46 comunicantes de pacientes com hanseníase avaliados 10,9% (n = 5) apresentaram positividade para o teste sorológico de fluxo lateral (NDO - LID®). Quando realizada a estratificação dos comunicantes de acordo com a classificação operacional do caso índice foi observada positividade apenas para os comunicantes de pacientes MB (10,9% - n=5), sendo que estes eram categorizados com a forma clínica lepromatosa (LL). Todos os comunicantes de pacientes PB tiveram sorologia negativa.

TABELA 2: Distribuição dos resultados de 46 amostras de soro de comunicantes testados para os antígenos NDO - LID em tabela 2x2.

	Forma clínica*		Total
	PB	MB	
Soropositivo	0	5	5
Soronegativo	8	33	41
Total	8	38	46

* Forma clínica do caso índice

GRÁFICO 1. Porcentagens de positividade ao teste sorológico NDO-LID em comunicantes de pacientes com Hanseníase de acordo com a classificação clínica do caso índice



*I: hanseníase indeterminada; TT: tuberculóide; BT: borderline tuberculóide; BB: borderline borderline; BL: borderline lepromatosa; LL: lepromatosa

A associação entre a forma do caso índice e a sorologia positiva para antígeno NDO-LID nos comunicantes foi medida pelo *odds ratio* (OR). Os resultados mostraram que contatos domiciliares de pacientes multibacilares apresentaram 1,24 (IC95%: 0,33 a 4,65, $p=0,74$) vezes maior chance de ter sorologia positiva, quando comparado aos contatos domiciliares de pacientes paucibacilares.

TABELA 3: Análise da forma clínica associada à soropositividade ao NDO -LID

Variáveis	Sorologia (+)		odds*	IC*(95%)
	n	%		
Forma clínica				
PB	0	0	0,44	0,02 a 8,85
MB	5	100	1,24	0,33 a 4,65

*Odds ratio. *Intervalo de confiança

Ao analisar a presença anterior de diagnóstico clínico de hanseníase, baseado na presença de lesões cutâneas sugestivas de hanseníase, nervo espessado ou alteração de sensibilidade cutânea; observou-se que a maior parte dos comunicantes, 93% (n=43), não apresentavam sinais sugestivos de hanseníase ao exame dermatoneurológico.

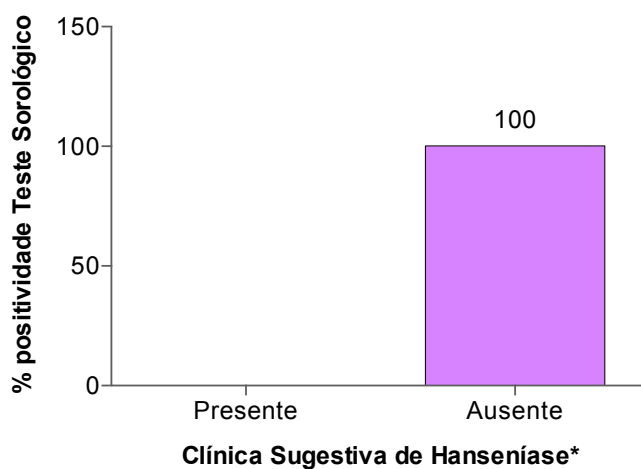
TABELA 4. Porcentagens de soropositividade ao teste NDO – LID para detecção de anticorpos de *M. leprae* em soro de comunicantes de acordo com a forma clínica e presença de diagnóstico clínico de hanseníase ao exame dermatoneurológico.

Forma clínica do caso índice	Positivo		Clínica sugestiva*	
	N	%	N	%
PB	0	0	1	2
MB	5	10.90	1	2
Total	5	10.90	2	4

*Presença de lesão suspeita, nervo espessado ou alteração de sensibilidade

Os comunicantes que apresentaram sorologia positiva não tinham clínica sugestiva para hanseníase, seja ela representada por: lesão suspeita, nervo espessado ou alteração de sensibilidade ao exame clínico.

GRÁFICO 2. Porcentagens de positividade ao teste sorológico NDO-LID em comunicantes de pacientes com hanseníase de acordo clínica sugestiva de hanseníase.



*Presença de lesão suspeita; sensibilidade alterada; nervo espessado

A associação entre a soropositividade ao teste sorológico e as outras variáveis do estudo foi calculada pelo *odds ratio* (OR). Os resultados mostraram que a soropositividade foi maior entre as mulheres (80%); nos pacientes menores de 30 anos de idade (60%) e forma clínica multibacilar correspondendo ao total de comunicantes (100%).

TABELA 5: Análise sorologia positiva versus covariáveis

Variáveis	Sorologia (+)		<i>odds ratio</i>	IC*(95%)	valor de p
	n	%			
Sexo					
feminino	4	80	1,13	0,27 a 4,57	0,86
masculino	1	20	0,11	0,01 a 0,95	0,04
Idade (anos)					
<30	3	60	2,30	0,41 a 12,9	0,34
>30	2	40	0,24	0,01 a 5,10	0,36
Forma clínica					
PB	0	0	0,44	0,02 a 8,80	0,59
MB	5	100	1,24	0,33 a 4,65	0,74

**Odds ratio* *Intervalo de confiança

Verificou-se que aqueles contatos domiciliares do sexo masculino apresentavam 0.11 vezes maior chance de ter sorologia positiva para anticorpos circulantes para antígeno NDO–LID, alcançando significado estatístico ($p= 0,04$).

b. Pacientes com hanseníase

Os 42 pacientes com hanseníase eram predominantemente do sexo feminino 52% ($n = 22$) e apresentavam idade média de 41.4 anos. A classificação técnica mostrou um percentual de 74% ($n=31$) de multibacilares, e 26% ($n=11$) de paucibacilares. A forma clínica com maior percentual de casos, de acordo com a classificação de Ridley e Jopling, a foi a lepromatosa (LL), correspondendo a 38% ($n = 16$) dos pacientes. (Tabela 6)

TABELA 6. Frequência de Casos Índice de acordo com a sua forma clínica

Forma clínica	Sexo				Idade (média)	Total n
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%		
PB	2	5	9	21,3	45,3	11
MB	18	43	13	30,7	38,5	31
Total	20	48	22	52	41,4	42

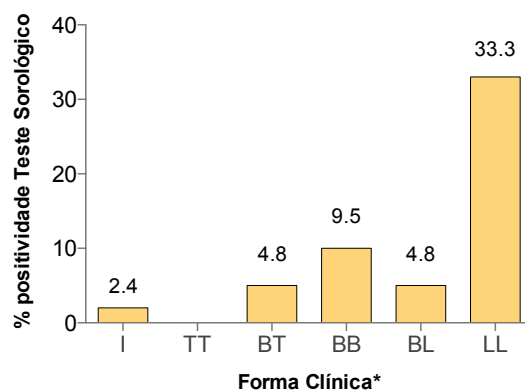
Foi observada positividade geral de 54,8% ($n = 23$) para o teste sorológico de fluxo lateral (NDO - LID®) em soro de pacientes com hanseníase. As porcentagens de positividade de acordo com a classificação operacional do caso índice foi de 52,4% ($n = 22$) para pacientes MB e 2,4% ($n = 1$) para pacientes PB.

TABELA 7. Porcentagens de positividade para o teste Rápido NDO-LID para detecção de anticorpo de *M. leprae* em soro de pacientes com hanseníase de acordo com a forma clínica

Forma clínica	Teste Rápido - NDO-LID				Total N
	Positivo		Negativo		
	N	%	N	%	
PB	1	2,4	10	23,7	15
MB	22	52,6	9	21,3	31
Total	23	55	19	45	42

Quando realizada a estratificação dos casos índice soropositivos de acordo com a classificação de Ridley e Jopling foi observado que 2,4% (n=1) eram categorizados como forma indeterminada (I), 4,8% (n=2) como borderline tuberculóide (BT), 9,5% (n=4) borderline borderline (BB), 4,8% (n=2) borderline lepromatoso (BL) e 33,3% (n=14) lepromatoso lepromatoso (LL).

GRÁFICO 3. Porcentagens de positividade ao teste sorológico NDO-LID de pacientes com Hanseníase de acordo com a classificação clínica



*I: hanseníase indeterminada; TT: tuberculóide; BT: borderline tuberculóide; BB: borderline borderline; BL: borderline lepromatosa; LL: lepromatosa

A associação entre a soropositividade ao teste NDO-LID e as outras variáveis do estudo foi calculada pelo *odds ratio* (OR). Os resultados mostraram que a soropositividade foi maior entre os homens (65,3%); nos pacientes com 30 anos de idade ou mais (78,2%); entre os que tinham baciloscopia positiva (87%) e forma clínica multibacilar (96%).

TABELA 8: Análise sorologia positiva versus covariáveis

Variáveis	Sorologia (+)		Odds ratio	IC*(95%)	valor de p
	n	%			
Sexo					
feminino	8	34,7	0,47	0,16 a 1,36	0,16
masculino	15	65,3	2,47	0,70 a 8,6	0,13
Idade (anos)					
<30	5	21,7	4,13	0,44 a 38,4	0,21
>30	18	78,2	0,82	0,33 a 2,01	0,67
Baciloscopia					
negativa	3	13	0,16	0,04 a 0,65	0,01
positiva	20	87	4,13	1,20 a 14,18	0,02
Forma clínica					
PB	1	4	0,08	0,00 a 0,70	0,02
MB	22	96	2,01	0,75 a 5,40	0,16

*Odds ratio. *Intervalo de confiança

Verificou-se que aqueles pacientes com baciloscopia positiva apresentavam 4.13 vezes maior chance de ter sorologia positiva para anticorpos circulantes para antígeno NDO-LID do que aqueles com baciloscopia negativa, alcançando significado estatístico ($p= 0,02$); ter forma clínica paucibacilar representa fator protetivo à soropositividade, com odds ratio 0.08 (menor que 1), alcançando significado estatístico ($p= 0,02$); e ter baciloscopia negativa também representa fator protetivo para soropositividade, com odds ratio igual a 0.16, com significado estatístico ($p= 0,01$).

VI. DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou que em pacientes com hanseníase a positividade para anticorpos circulantes para antígeno NDO-LID está diretamente associada com as formas clínicas, aumentando do polo tuberculóide (TT) para o polo lepromatoso (LL). Estes dados corroboram com estudos anteriores que demonstram que para todos os tipos de antígeno, os pacientes multibacilares produzem uma quantidade exuberante de anticorpos, ao passo que os pacientes paucibacilares a taxa de anticorpos é muitas vezes indetectável. Os participantes com IB positivo foram os que apresentaram maior soropositividade (87%). (16)

Foi observada positividade geral de 54,8% (n = 23) para o teste sorológico de fluxo lateral (NDO - LID®) em soro de pacientes com hanseníase. As porcentagens de positividade de acordo com a classificação operacional do caso índice foi de 52,4% (n = 22) para pacientes MB e 2,4% (n = 1) para pacientes PB. Outros estudos corroboram com este resultado mostrando uma maior soropositividade nos casos de hanseníase diagnosticados com a forma LL. A literatura tem demonstrado ainda que o NDO-LID, utilizado neste estudo, e o PGL-1 são os antígenos que apresentaram maior proporção de soropositividade no grupo de casos MB. (31)

Embora a soropositividade em pacientes PB (2,4%) tenha sido menor quando comparada ao grupo MB e reconheça-se que há limitação dentre os testes sorológicos disponíveis para detecção de anticorpos específicos no grupo de casos PB, têm-se demonstrado que o antígeno NDO-LID apresenta melhor performance, em relação a outros antígenos, como o LID-1 e NDO-HSA, para identificar os casos PB (27)(30). Esses resultados sugerem a possibilidade de utilizar testes baseados em NDO-LID nos programas de controle da hanseníase para auxiliar na identificação de casos de hanseníase no início do espectro clínico da doença.

Em relação aos comunicantes, este estudo observou que aproximadamente 11% (n=5) dos comunicantes de pacientes com hanseníase avaliados apresentaram positividade para o teste sorológico de fluxo lateral (NDO - LID®), sendo maior entre as mulheres (80%), nos pacientes menores de 30 anos de idade (60%) e forma clínica multibacilar (MB) (10,9% - n=5), sendo que estes eram categorizados com a forma

clínica lepromatosa (LL). Estudos em comunicantes mostram soropositividade de até 25,7%, (Quadro 1) sobretudo para comunicantes de indivíduos multibacilares. (20-27)

QUADRO 1: Resultados Sorologia para antígenos específicos *M. Leprae* em comunicantes de pacientes com Hanseníase.

Ano	Autor	País	Antígeno	Técnica	Amostra	Soropositividade*	
						MB	PB
2005	Calado, KLS, <i>et al</i>	Brasil - RJ	PGL-I	ML Flow	1866	10,50%	5,20%
2015	Carvalho, <i>et al</i>	Brasil - MG	PGL-I	ML Flow	393	17,6%	8,1%
2008	Castro NC, <i>et al</i>	Colômbia	PGL-I	Elisa	402	8%	5%
2014	Queiroz MF, <i>et al</i>	Brasil - PA	PGL-I	ML Flow	165	12,1%	0%
2012	Spencer JS, <i>et al</i>	Brasil - RJ	LID-I	Elisa	51	16%	
2014	Duthie MS, <i>et al</i>	EUA	NDO-LID	Teste Rápido	51	3,90%	

*Forma Clínica (OMS) do Caso Índice

Em relação ao sexo, a maior soropositividade ocorreu no sexo feminino (80%) (valor-p 0,16). Não existe consenso na literatura para esse achado. Os trabalhos mostram ora maior positividade para o sexo feminino (26)(27)(29), ora sem diferença entre os dois sexos (16)(18)(20). A soropositividade ocorreu entre os comunicantes dos casos multibacilares (100%, valor-p 0,74). Esse achado é concordante com os estudos avaliados. O que é esperado, uma vez que o conceito geralmente aceito é de que pacientes multibacilares compõem a principal fonte de infecção e que contatos domiciliares de pacientes multibacilares têm risco entre 5 e 10 vezes maior de desenvolver a doença do que a população geral (6)(18)(20).

O achado de soropositividade geral para comunicantes deste estudo é concordante com resultados de soropositividade obtidos em contatos no Brasil-Pará (12,1%), Brasil-Rio de Janeiro (16%), Brasil-Rio de Janeiro (15,7%), Colômbia (13%); e são superiores aos dados encontrados no EUA (3,9%). Portanto, a soropositividade para anticorpos contra antígenos do *M. Leprae* tem variado de 3,9 a 25,7%. Estas

diferenças de soropositividade encontradas entre os diversos trabalhos podem ser explicadas, em parte, pela utilização de antígenos ou porções antigênicas diferentes (29)(17)(18)(16)(27). Quadro 1.

Cabe aqui ressaltar que em outros trabalhos os antígenos LID-1 e NDO-LID tem mostrado melhor performance para identificar os contatos domiciliares, inclusive os contatos de casos PB e ou indivíduos da população infectados pelo *M. Leprae*, quando comparados a outros antígenos (31).

Em relação à correlação entre o diagnóstico clínico de hanseníase e sorologia positiva para antígenos específicos do *M. leprae*, em comunicantes de pacientes com hanseníase, observou-se que os comunicantes que apresentaram sorologia positiva não tinham clínica sugestiva para hanseníase, seja ela representada por: lesão suspeita, nervo espessado ou alteração de sensibilidade ao exame clínico. O teste sorológico permite identificar os indivíduos com alto risco de desenvolver a doença, sendo o risco aproximadamente 6 vezes maior de adoecer para indivíduos soropositivos (25). Faz-se necessária a realização de estudos de coorte em contatos domiciliares a fim de estimar o risco de adoecer dos contatos domiciliares soropositivos (5)(25)(6).

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a implementação de testes sorológicos poderá ter influência positiva nos programas de controle da hanseníase (6)(30)(31); essa ferramenta ainda não é indicada e nem utilizada rotineiramente pelos serviços de saúde.

VII. CONCLUSÃO

1. Comunicantes de pacientes com hanseníase constituem um grupo importante de indivíduos com alto risco para o desenvolvimento da doença e que vivem em proximidade com uma fonte de infecção e, mesmo que parte deles não seja infectada ou desenvolva hanseníase devido à complexa relação entre fatores imunológicos, genéticos e ambientais, os comunicantes têm papel fundamental na epidemiologia da hanseníase, pois os familiares e comunicantes são os indivíduos mais expostos à infecção e estes podem estar constituindo focos de contágio ocultos, contribuindo para expansão da doença.
2. Do ponto de vista epidemiológico e de viabilidade de ações de saúde pública, objetivar o tratamento adequado e correto dos pacientes com hanseníase é parte importante no controle da endemia, mas a vigilância de contatos não deve ser esquecida. Os sucessos dos programas de controle da hanseníase devem ser baseados não apenas no tratamento dos doentes, mas também na prevenção, diagnóstico precoce e controle da transmissão. A vacinação para BCG tem contribuído com fator de proteção para hanseníase; além disso, a metodologia aplicada neste estudo, teste rápido de fluxo lateral, pode ser utilizadas para avaliar a circulação do bacilo entre pacientes e seus comunicantes, sobretudo de contatos de pacientes MB, bem como favorecer um acompanhamento mais próximo de comunicantes com soropositividade ao teste.
3. O acompanhamento dos comunicantes soropositivos no ambulatório de hanseníase do Magalhães Neto, nos anos que se seguem à aplicação do teste sorológico de fluxo lateral (NDO - LID®), poderá trazer subsídios para análise se esta seria uma ação a ser implementada no programa de controle da hanseníase. Note-se que, na tentativa de evitar um subdiagnóstico, a combinação de ferramentas rápidas e fáceis como a utilizada neste estudo é viável e possui confiabilidade, sendo uma prática comum na investigação de várias doenças. Sendo assim, essa ação merece ser estimulada, para que os comunicantes possam ser orientados e examinados sistematicamente, possibilitando, cada vez mais, diagnóstico precoce e tratamento adequado, e, conseqüentemente, diminuição das

fontes de infecção na população sadia e controle da endemia.

VIII. SUMMARY

CLINICAL EVALUATION AND SEROLOGICAL OF LEPROSY HOUSEHOLD CONTACTS: Introduction: Despite the existence of free and effective treatment with multidrug therapy, leprosy is a major public health problem in Brazil, with high detection rate. Serological tests using species-specific antigens of *Mycobacterium leprae*, associated with the following household contacts of patients with Hansen's disease, has been shown to be useful strategies in selecting contacts at greater risk of becoming ill and therefore, early detection of new cases. Objective: This study aims to verify the correlation between the clinical diagnosis of leprosy and seropositivity in contacts of leprosy patients treated at the leprosy clinic of HUPES Complex - Magalhães Neto, of the Federal University of Bahia in Salvador, Bahia. Results: The presence of circulating antibodies to NDO LID-antigen in sera from leprosy patients was evaluated (42) and household contacts (46) by means of serological test lateral flow, and the results were correlated with other clinical variables. The overall positive patients was 54.8%, divided into 2.4% and 52.4% for paucibacillary and multibacillary respectively. Among the contacts, positivity reached 10.9%. Conclusion: Monitoring of HIV carriers connecting the Magellan Neto leprosy clinic in the years following the application of the serological test could bring information to analyze whether this would be an action to be implemented in the leprosy control program.

Keywords: 1.Leprosy; 2.Household Contacts; 3.Serological; 4.NDO-LID.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet* 2004 Abr; 363(9416):1209–19.
2. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Dados do Guia de vigilância epidemiológica. Brasília; MS; 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Dados da Distribuição da Hanseníase no Brasil. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2012.
4. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborght PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev.* 2006 Set;77(3):189-202.
5. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Jun; 36(3):373–82.
6. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Jul; 35(4):365–75.
7. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966 Jul-Sep;34(3):255-73.
8. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: An Overview of Pathophysiology, Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases, vol. 2012, Article ID 181089, 6 pages, 2012.
9. Eidt LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas , o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Rev Saude soc.* 2004 Ago; 13(2): 76-88. 9
10. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Boletim epidemiológico. Salvador, 2013.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância à Saúde – SINAN. Informativo epidemiológico folheto no2. Brasília, 2016.
12. Moreira SC, Batos CJ, Tawil L. Epidemiological situation of leprosy in Salvador from 2001 to 2009. *An Bras Dermatol.* 2014 Jan-Fev;89(1):107-17.
13. Carvalho APM, Fabri ACOC, Oliveira RC, Lana FCF. Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. *BMC Infectious Diseases*, 2015.
14. Andrade AR1, Grossi MA, Bühner-Sékula S, Antunes CM. Soroprevalência do teste ML Flow em contatos de hanseníase de Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008 Out;41(2):56-9.

15. Cardona-Castro NM, Restrepo-Jaramillo S, Gil de la Ossa M, Brennan PJ. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005 Nov;100(7):703-7.
16. Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Manrique-Hernández R. Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2008 June [cited 2015 Oct 22]; 103(4): 332-336.
17. Spencer JS1, Duthie MS, Geluk A, Balagon MF, Kim HJ, Wheat WH, et al. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. *Mem. Inst. Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Dez; 107(1):79-89.
18. Calado KLS, Vieira AG, Durães S, Sékula SB, Oliveira MLWR. Positividade sorológica antiPGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. *An. Bras. Dermatol*. 2005 Dec.
19. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev*. 2004 Dez; 75(4):310-26.
20. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. 2006. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J. Infect. Dis*. 193:346–353. 10.1086/499278.
21. Pinto Neto JM, Villa TCS, Oliveira MHP, Barbeira CBS. O controle dos comunicantes de hanseníase no Brasil: uma revisão da literatura. *Hansen. Int*. 2000;25(2):163-176.
22. Van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev*. 2000 Dez; 71 S146-53.
23. Duthie MS, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Cardoso LP, Martelli CM, et al. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Nov;14(11):1400-8.
24. Carvalho APMC, Fabri ACOC, Oliveira RC, Lana FCF . Factors associated with anti-phenolic glycolipid-I seropositivity among the household contacts of leprosy cases. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:219

25. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol.* 2003 Mai;41(5):1991-5.
26. Duthie MS1, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Cardoso LP, Martelli CM, et al. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Nov;14(11):1400-8.
27. Duthie MS, Balagon MF, Maghanoy A, et al. Rapid Quantitative Serological Test for Detection of Infection with *Mycobacterium leprae*, the Causative Agent of Leprosy. Land GA, ed. *Journal of Clinical Microbiology.* 2014;52(2):613-619. doi:10.1128/JCM.02085-13.
28. Van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Patient Contact is the Major Determinant in Incident Leprosy: Implications for Future Control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999 Jun; 67(2):119-28.
29. Queiroz MF, Gonçalves MC, Martins LC, Uchoa JN, Carneiro FRO e Xavier MB. Seroprevalence of rapid tests in leprosy cases and household contacts in endemic municipalities of Pará state. *Revista Paraense de Medicina - V.28 março 2014.*
30. Cardoso, L. P. V.; Dias, R. F.; Freitas, A. A.; Hungria, E. M.; Oliveira, R. M.; Collovati, M.; Reed, S. G.; Duthie, M. S.; Stephani, M. M. A. Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. *BioMed Central infectious diseases*, London, v. 13, n. 497, oct. 2013.
31. Fabri ACOC, Carvalho APM, Araujo S, Goulart LR, Mattos AMM, Teixeira HC. Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region; *BMC Infectious Diseases.* Belho Horizonte, 2015.

X. ANEXOS

a. Parecer do comitê de ética

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA - HUPES </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA								
Título da Pesquisa: ANÁLISE DO CONTROLE DOS COMUNICANTES NO AMBULATÓRIO DE HANSENIASE DO HUPES - MAGALHÃES NETO								
Pesquisador: Paulo Roberto Lima Machado								
Área Temática:								
Versão: 2								
CAAE: 24401013.5.0000.0049								
Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA								
Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO								
DADOS DO PARECER								
Número do Parecer: 803.306								
Data da Relatoria: 27/08/2014								
Apresentação do Projeto:								
<p>Este estudo será realizado no ambulatório de Hanseníase do Complexo/HUPES - Magalhães Neto localizado na Rua Padre Feijó S/N na cidade de Salvador, Bahia. O ambulatório de hanseníase é multidisciplinar, formado por um corpo de profissionais médicos dermatologistas, enfermeiros e técnicos em enfermagem, farmacêuticos, e fisioterapeutas, atendendo a população da cidade de Salvador e do interior da Bahia. 1.2. Definição dos Comunicantes de Pacientes com Hanseníase Contatos intradomiciliares serão definidos como indivíduos que vivem no mesmo âmbito com casos índice por cinco anos ou mais. Os comunicantes extradomiciliares são definidos como aqueles que apresentaram outro tipo de contato com os casos índice como; vizinhos de porta, parentes consanguíneos, amigos e colegas de trabalho durante o período de cinco anos ou mais (Caderno de Atenção Básica Nº 21, 2007). 1.3 Tamanho Amostral Devido ao fato dos últimos inquéritos epidemiológicos sobre os comunicantes apresentarem dados conflitantes e imprecisos iremos utilizar uma amostra de conveniência com distinção de um mínimo de um indivíduo comunicante por caso índice. 2 METODOLOGIA Abordagem descritiva e exploratória possibilitando conhecer os fatores associados à epidemiologia e controle dos contatos de pacientes com hanseníase. O estudo será realizado mediante inquérito epidemiológico dos casos índice e seus comunicantes</p>								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar</td> <td>CEP: 40.110-060</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Canela</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: BA</td> <td>Município: SALVADOR</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (71)3283-8043</td> <td>Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060	Bairro: Canela		UF: BA	Município: SALVADOR	Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com
Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060							
Bairro: Canela								
UF: BA	Município: SALVADOR							
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com							
<small>Página 01 de 04</small> 								

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer 803.306

(Ficha para coleta de dados do contato Anexo III). Serão aplicados questionários aos participantes da pesquisa bem como a revisão de prontuários dos casos índice e histórico dos comunicantes relatados no Livro de Registro e Controle de Tratamento da Hanseníase do Ministério da Saúde (Programa Nacional de Controle e Combate da Hanseníase [PNCCH]). Após avaliação dermatoneurológica do comunicante o mesmo será encaminhado para uma unidade de saúde mais próxima para vacinação de BCG. Será agendado uma consulta subsequente para verificar se foi realizada a vacina.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Caracterizar e avaliar as formas de avaliação e seguimento de comunicantes de pacientes portadores de hanseníase do Ambulatório de Hanseníase do Complexo Magalhães Neto – HUPES.

Objetivos Específicos:

Determinar a taxa de comparecimento dos comunicantes para o exame dermatoneurológico bem como a taxa de diagnóstico de hanseníase dos comunicantes.

Caracterizar a forma clínica de hanseníase diagnosticada nos comunicantes portadores da doença.

Verificar a aderência ao uso de BCG nos comunicantes com exame negativo para hanseníase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Todos os procedimentos deste estudo, como a avaliação dermatoneurológica e o uso da vacina BCG são medidas preconizadas pelo Ministério da Saúde para todos os comunicantes de hanseníase, independente da participação neste estudo. No entanto, o sujeito deve entender que a vacina BCG é apenas recomendada, não sendo obrigatória. O sujeito de pesquisa tem livre escolha para decidir se quer usar ou não a vacina BCG.

Benefícios:

Este estudo visa avaliar e compreender o comportamento epidemiológico da transmissão da hanseníase pelos comunicantes domiciliares. O conhecimento de como esses indivíduos comunicantes participam na cadeia de transmissão da doença poderá resultar no desenvolvimento de novas estratégias no controle da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Conclusões.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Carreta CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

Página 02 de 04

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 803.306

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Conclusões.

Recomendações:

Vide Conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As modificações foram realizadas pelos pesquisadores.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

Página 03 de 04

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 803.356

Situação: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 24 de Setembro de 2014

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3263-8043 Fax: (71)3263-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO CONTROLE DOS COMUNICANTES NO AMBULATÓRIO DE HANSENIASE DO HUPES - MAGALHÃES NETO

Pesquisador: Paulo Roberto Lima Machado

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24401013.5.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.104.861

Data da Relatoria: 12/06/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao protocolo original já aprovado que busca alterar o TCLE para incluir a solicitação de permissão para coleta de 10 ml de sangue venoso em comunicantes dos pacientes de hanseníase com uso de seringas e agulhas estéril, com objetivo de realizar sorologia para hanseníase, incluído como novo objetivo no estudo. A inclusão da técnica de coleta de sangue tem como justificativa que o diagnóstico clínico precoce da hanseníase nos comunicantes ainda é atividade fundamental nos programas de controle desta endemia. Seu estabelecimento na fase pré-clínica poderia causar grande impacto no controle da hanseníase, com diminuição na cadeia de transmissão, uma vez que a condição de contato domiciliar é a situação de maior risco para desenvolver a doença e, sendo assim, a mais estudada. Uma triagem sorológica com anti PGL-1 e MCE-1 positivas, associada ao seguimento de contatos domiciliares de pacientes com Hanseníase podem ser estratégias úteis para detecção de novos casos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Caracterizar e avaliar as formas de avaliação e seguimento de comunicantes de pacientes

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.104.861

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.104.861

portadores de hanseníase do Ambulatório de Hanseníase
 do Complexo Magalhães Neto-HUPES.

Objetivos Secundários:

1. Determinar a taxa de comparecimento dos comunicantes para o exame dermato-neurológico bem como a taxa de diagnóstico de hanseníase nos indivíduos avaliados.
2. Descrever as características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos comunicantes portadores da doença e dos casos índice.
3. Verificar a aderência ao uso de BCG nos comunicantes com exame clínico negativo para hanseníase.
4. Analisar a relação entre a soropositividade anti PGL-1 e MCE-1 dos contatos domiciliares e diagnóstico de hanseníase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos com a introdução no novo objetivo estão descritos no TCLE de maneira adequada e a garantia de medidas para minimizá-los também está explicitada, conforme preconiza o item IV.3.b da Resolução CNS 466/2012 ("b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa");

Adiciona-se o benefício do diagnóstico precoce e da possibilidade de quebra do elo da endemia, conforme explicitado pelos pesquisadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentado o novo TCLE com as modificações adequadas.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda adequadamente apresentada, de acordo com o preconizado pela Norma Operacional CONEP 001/2013.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.104.861

SALVADOR, 12 de Junho de 2015

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

b. Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****AMBULATÓRIO DE HANSENÍASE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGAR SANTOS-UFBA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES DO ESTUDO “ANÁLISE DO CONTROLE DOS COMUNICANTES NO AMBULATÓRIO DE HANSENIASE DO HUPES - MAGALHÃES NETO”**

Investigador Principal: Paulo Roberto Lima Machado, Médico, Ambulatório de Hanseníase, Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos-UFBA, Rua João das Botas s/n, Canela, CEP 40.110-160, Salvador-BA.

Nome do Paciente:

Convite e Objetivo:

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que tem como objetivo de caracterizar e avaliar as formas de controle de comunicantes de pacientes portadores de hanseníase do Ambulatório de Hanseníase do Complexo Magalhães Neto – HUPES. Esta participação implica na sua concordância em submeter-se a um questionário para coleta de dados, bem como a uma coleta de amostra de sangue. Além das informações aqui presentes você pode perguntar tudo sobre o seu estudo ao seu médico.

Participação Voluntária:

A sua participação no estudo é voluntária e você estará contribuindo para o melhor entendimento da doença. Você é livre pra recusar a participação do estudo, ou se retirar em qualquer época após o seu início sem afetar ou prejudicar a qualidade e a disponibilidade da assistência médica que lhe será prestada.

Finalidade do Estudo:

Caracterizar e avaliar as formas de controle de comunicantes de pacientes portadores de hanseníase do Ambulatório de Hanseníase do Complexo Magalhães Neto – HUPES.

Procedimentos:

Caso concorde em participar do estudo, será utilizada uma ficha para coleta de dados clínicos através da entrevista e, além desta, você doará 10mL de sangue venoso, que será coletado por profissional capacitado para tal, com o auxílio de seringa e agulha descartáveis. O sangue coletado será utilizado para estudar uma possível presença da bactéria que causa a hanseníase. Você pode solicitar estes resultados.

Confidencialidade:

Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial sendo apenas compartilhada com outros membros da equipe. Os resultados serão divulgados na

forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Análise dos riscos e Benefícios:

Todos os procedimentos deste estudo, como a avaliação dermatoneurológica e o uso da vacina BCG são medidas preconizadas pelo Ministério da Saúde para todos os comunicantes de hanseníase, independente da participação neste estudo. No entanto, você deve entender que a vacina BCG é apenas recomendada, não sendo obrigatória. Você tem livre escolha para decidir se quer usar ou não a vacina BCG. A retirada do sangue venoso é um procedimento de rotina e, em casos raros pode provocar dor leve e sangramento após retirada da agulha. Caso isso aconteça todos os cuidados serão tomados por profissionais devidamente habilitados.

Retorno dos Benefícios para o sujeito e para a sociedade:

Este estudo visa avaliar e compreender o comportamento epidemiológico da transmissão da hanseníase pelos comunicantes domiciliares. O conhecimento de como esses indivíduos comunicantes participam na cadeia de transmissão da doença poderá resultar no desenvolvimento de novas estratégias no controle da doença.

Custos:

Você não terá custos com a participação no estudo e nem receberá por sua participação.

Esclarecimentos:

Qualquer dúvida que você tenha sobre o que está escrito neste consentimento ou sobre os procedimentos que constam desse projeto de pesquisa, poderá entrar em contato com Dr.º Paulo Roberto Lima Machado, coordenador do projeto, médico do Serviço de Imunologia do HUPES-UFBA, João das Botas, s/nº - Canela, telefone (071) 3237-7353, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, na pessoa do Dr.ª Regina Santos, no endereço Rua João das Botas, s/nº 1º andar – Canela, telefone(071)3283-8043.

Consentimento:

Se você leu o consentimento livre e esclarecido ou este lhe foi explicado e você concorda em participar voluntariamente deste estudo, favor assinar o nome ou colocar sua impressão digital abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário.

Assinatura ou impressão digital do Participante ou Responsável

Assinatura do Pesquisador

Local: _____
Hora: _____

Data ____/____/____/