



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



v

Daiane Santos dos Santos

**Efeito da quimioprofilaxia com rifampicina nos marcadores de exposição em contatos de pacientes com hanseníase e análise do impacto da avaliação clínica tardia para o controle da transmissão**

Rio de Janeiro

2018

Daiane Santos dos Santos

**Efeito da quimioprofilaxia com rifampicina nos marcadores de exposição em contatos de pacientes com hanseníase e análise do impacto da avaliação clínica tardia para o controle da transmissão**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho

Coorientadora: Dra. Nádia Cristina Duppre

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

S237a Santos, Daiane Santos dos.  
Efeito da quimioprofilaxia com rifampicina nos marcadores de exposição em contatos de pacientes com hanseníase e análise do impacto da avaliação clínica tardia para o controle da transmissão / Daiane Santos dos Santos. -- 2018.  
205 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientador: Luiz Antônio Bastos Camacho.  
Coorientadora: Nádia Cristina Duppre.  
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2018.

1. Hanseníase - diagnóstico. 2. Hanseníase - epidemiologia. 3. Hanseníase - prevenção & controle. 4. Hanseníase - transmissão. 5. Quimioprofilaxia. 6. Rifampina. 7. Mycobacterium leprae. 8. Profilaxia Pós-Exposição. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.998

Daiane Santos dos Santos

**Efeito da quimioprofilaxia com rifampicina nos marcadores de exposição em contatos de pacientes com hanseníase e análise do impacto da avaliação clínica tardia para o controle da transmissão**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em: 29/11/2018

Banca Examinadora

Dra. Eliane Ignotti

Universidade Estadual do Mato Grosso e Universidade Federal do Mato Grosso

Dr. Guilherme Loureiro Werneck  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. Maurício Lisboa Nobre  
Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte

Dra. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho  
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2018

Às mulheres da minha vida. À minha avó, que mesmo em outro plano, está sempre ligada ao meu coração; minha mãe e minhas amigas; e algumas outras que me inspiram: escritoras, pintoras, cantoras, artistas, atletas, ativistas, profissionais, mães, mulheres...

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho, por todos os ensinamentos, orientação, disponibilidade e, em especial, pela gentileza e serenidade.

À Dra. Nádia Cristina Duppre, coorientadora, pela orientação, ensinamentos sobre a hanseníase e os contatos; pela parceria na realização do ensaio clínico e acolhimento no seu local de trabalho.

À Dra. Mariana Hacker, por todos os ensinamentos de epidemiologia e de estatística, pela disponibilidade em esclarecer minhas dúvidas nos horários mais impróprios, pelo carinho e pela amizade que já perdura desde o mestrado. Mariana, admiro sua competência e ética e agradeço, pois você foi um grato presente da Fiocruz.

À Dra. Euzenir Sarno, pelo incentivo, por ser um exemplo de pesquisadora e de vitalidade. Parabéns por toda sua trajetória!

A todo pessoal do ASA que sempre foi muito disponível para a solução dos problemas e me acolheu em seu local de trabalho.

À Dra. Anna Maria Sales, pelos ensinamentos, pela parceria no ensaio clínico e pelas discussões sobre epidemiologia.

Ao Dr. Antônio Ponce de Leon, do IMS da UERJ, pelo ótimo curso sobre modelos mistos e todo o suporte para o artigo sobre a análise de multinível.

A todos os professores da ENSP que de alguma forma contribuíram para me lapidar e me impulsionar.

A todos os trabalhadores do LAHAN que fazem a engrenagem geral funcionar.

À Tatiana Pereira da Silva, pelo processamento das amostras para o anti-PGL-I, anti-LID-1 e IFN-gama.

À Dra. Roberta Olmo, pelos ensinamentos em imunologia e disponibilidade.

À Suelen, pelo processamento das amostras para a PCR.

A todos os contatos e pacientes que já foram assistidos no ASA, e, em especial, aos que aceitaram ser voluntários no ensaio clínico, pois através deles conseguimos informações valiosas no combate à hanseníase.

Ao meu irmão Diego, pelo apoio irrestrito, incentivo e parceria de sempre. Obrigada por existir! E pelo privilégio de ser sua irmã!

À minha mãe pelo apoio, carinho e incentivo sempre. Obrigada por ter me dado a vida! Não há presente maior!

À amiga essencial, Roberta, que mesmo longe está muito perto. Obrigada pelo carinho, todo o apoio sempre, pelas risadas acompanhadas de red velvet, por ser uma irmã da vida! E por me presentear sendo dinda do Antônio!

À amiga essencial, Rubel, tão parceira e próxima nesses últimos meses. Obrigada por todos os papos, trocas de vivências, apoio incondicional e amor fraternal sincero! É uma amiga de alma!

À amiga essencial, Renata, meu grato presente do INC. Valeu por todo apoio, risadas e trocas de vivências pessoais e profissionais. Você é uma irmã carioca.

À Mel e Naza, pelas risadas, pedaladas e trocas! Vocês são muito especiais.

Ao Paulo Maurício, por toda a leveza e carinho, sem os quais meu caminho seria difícil. Você é sinônimo de felicidade!

Ao meu filhote felino, o Tigre, pelo companheirismo e carinho. Agradeço a ele e todos os animais por fazerem minha existência mais feliz!

Ando devagar  
Porque já tive pressa  
E levo esse sorriso  
Porque já chorei demais  
Hoje me sinto mais forte  
Mais feliz, quem sabe  
Só levo a certeza  
De que muito pouco sei  
Ou nada sei  
(...)

É preciso amor  
Pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir

Ando devagar  
Porque já tive pressa  
E levo esse sorriso  
Porque já chorei demais  
Cada um de nós compõe a sua história  
Cada ser em si  
Carrega o dom de ser capaz  
E ser feliz

## RESUMO

O controle da hanseníase tem por base o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a vigilância dos contatos. O uso da quimioprofilaxia tem se mostrado promissor para prevenir o adoecimento e a identificação de marcadores de exposição ao *M. leprae* e marcadores moleculares de infecção, é uma importante estratégia de controle. Os objetivos desse estudo foram avaliar a efetividade da quimioprofilaxia na prevenção do adoecimento dos contatos e seu impacto na resposta imune e molecular; e a aplicação oportuna ou tardia de ações de vigilância atualmente recomendadas. No Ambulatório Souza Araújo (ASA), em 2015, foi iniciado um ensaio clínico de fase IV, randomizado (2:1), duplo-cego e controlado de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina em contatos de pacientes multibacilares, e foi organizado um estudo de coorte retrospectiva dos contatos de pacientes paucibacilares e multibacilares. O primeiro artigo, foi o protocolo do ensaio clínico : “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial”, o segundo se referiu a uma análise exploratória sobre os marcadores: anti-PGL-I, anti-LID-1, IFN-gama e PCR coletados durante o ensaio clínico e o terceiro se relacionou ao estudo observacional com amostra total de 7118 indivíduos, no qual foi utilizado o modelo multinível para mensurar a coprevalência e a incidência de hanseníase entre contatos. Resultados: na análise exploratória se observou no grupo que recebeu a rifampicina, queda nos títulos de anti-LID-1, aumento na concentração de IFN-gama após rifampicina+BCG e diminuição na positividade da PCR. No estudo de coorte, na coprevalência, houve associação da chance de adoecimento com o comparecimento tardio para a avaliação clínica e com a exposição a altas cargas de *M. leprae*. Essa última foi associada com a incidência também. Na incidência houve associação protetora com a vacina BCG. A cicatriz vacinal foi associada à proteção em ambas as análises, assim como a cor da pele preta e a consanguinidade foram associadas a maiores coprevalência e incidência. Conclusão: a combinação do uso da BCG e da quimioprofilaxia é uma estratégia potencialmente efetiva para o controle dos contatos de hanseníase. Além disso, a análise exploratória dos marcadores propiciou um aprofundamento na qualidade e controle do estudo de intervenção. A avaliação clínica rigorosa e precoce do contato, o uso da vacina BCG e o tratamento dos casos multibacilares são primordiais.

Palavras-chave: Hanseníase, contato, quimioprofilaxia, rifampicina, exposição.

## ABSTRACT

The control of leprosy is based on early diagnosis, adequate treatment and surveillance of contacts. Use of chemoprophylaxis has been promising and the identification of the markers of the exposure to *M. leprae* and molecular markers of infection, are important control strategies. The objectives were to evaluate the effectiveness of chemoprophylaxis in preventing contacts from falling ill, and its impact on the immune and the molecular response; and the late versus opportune application of control practices as currently recommended. At the Souza Araújo Outpatient Clinic (ASA), in 2015, we started a phase IV randomized (2: 1), double-blind, controlled single dose chemoprophylaxis of rifampicin in multibacillary patient contacts. We also conducted a retrospective cohort study of contacts of paucibacillary and multibacillary patients. The first article was “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial”; the second referred to a preliminary exploratory analysis of markers anti-PGL-I, anti-LID-1, IFN-gamma, and PCR, assessed during the clinical trial; and the third related to the retrospective study of a cohort of 7118 individuals, in which a multilevel model was used to measure coprevalence and the incidence of leprosy among contacts. Results in the exploratory analysis was observed in the group receiving rifampicin, decrease in anti-LID-1 titers, increase in IFN-gamma concentration after rifampicin + BCG and decrease in PCR positivity. In the cohort study, coprevalence data disclosed an association between the chance of illness with patients’ late coming to clinical evaluation and with the exposure to high loads of *M. leprae*. The latter was also associated to incident cases, for which BCG vaccination was identified as protective measure. A BCG scar was associated with protection in both analyses, whereas black skin and consanguinity were associated with risk. Conclusion: combining the use of BCG and chemoprophylaxis is a potentially effective strategy for control. In addition, the exploratory analysis of the markers facilitated a deepening in the quality and control of the intervention study. Precise clinical assessment of contact, use of BCG vaccine and treatment of multibacillary cases are paramount.

Keywords: Leprosy, contacts, rifampicin, exposure e chemoprophylaxis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase (por 100 mil habitantes) segundo sexo e faixa etária, Brasil, 2012-2016 .....	18
<b>Figura 2</b> – Definição do grau de incapacidade.....	29
<b>Figura 3</b> – Escala Logarítmica de Ridley.....	30
<b>Figura 4</b> – Fluxograma de inserção, avaliação e acompanhamento dos contatos no Ambulatório Souza Araújo .....	53
<b>Figura 5</b> – Fluxograma complementar do ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina administrada em contatos de pacientes de hanseníase multibacilar assistidos no Ambulatório Souza Araújo .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-LID-1	Anticorpo "designated leprosy IDRI diagnostic"
Anti-PGL-I	Anticorpo Glicolípido Fenólico I
ASA	Ambulatório Souza Araújo
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BB	“Borderline” - “Borderline”
BL	“Borderline” – Lepromatosa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
ELISA	Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay
BT	“Borderline” – Tuberculóide
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
et al.	et ali
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GI	Grau de incapacidade
HI	Hanseníase Indeterminada
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IB	Índice Baciloscópico
IFN-gama	Interferon Gama
HE	Hematoxilina-Eosina
IgM	Imunoglobulina M
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
LAHAN	Laboratório de Hanseníase
LAM	Lipoarabinomanana
LL	Lepromatosa-Lepromatosa
M. leprae	Mycobacterium leprae
MB	Multibacilar
MDT	Multidrogaterapia
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PB	Paucibacilar
PCR	Polymerase chain reaction

PPD	Derivado Protéico Purificado
qPCR	PCR em tempo real
ROM	Rifampicina, ofloxacina e minociclina
PQT	Poliquimioterapia
RR	Reação Reversa
RR	Risco Relativo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH1	Linfócitos T auxiliares 1
TT	Tuberculóide-Tuberculóide
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
2	<b>CAPÍTULO I</b> .....	17
2.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	17
2.1.1	<b>Prefácio sobre Hanseníase</b> .....	17
2.1.2	<b>Epidemiologia da Hanseníase</b> .....	17
2.1.3	<b>Controle da Hanseníase</b> .....	20
2.1.4	<b>Transmissão</b> .....	22
2.1.5	<b>Classificação</b> .....	23
2.1.6	<b>Manifestação Clínica</b> .....	25
2.1.7	<b>Tratamento</b> .....	27
2.1.8	<b>Diagnóstico</b> .....	28
2.1.8.1	“Polimerase chain reaction” (PCR) como ferramenta para detecção de casos de hanseníase .....	31
2.1.8.2	Sorodiagnóstico pelo Antígeno Glicolípido Fenólico - I (PGL-I) .....	32
2.1.8.3	Sorodiagnóstico pelo “Designated Leprosy IDRI Diagnostic” (LID-1) .....	35
2.1.8.4	O IFN-gama como marcador da exposição na hanseníase.....	36
2.1.9	<b>Vigilância de Contatos</b> .....	37
2.1.10	<b>Imunoprofilaxia</b> .....	41
2.1.11	<b>Quimioprofilaxia</b> .....	42
3	<b>CAPÍTULO II</b> .....	47
3.1	JUSTIFICATIVA .....	47
3.2	OBJETIVOS.....	48
3.2.1	<b>Geral</b> .....	48
3.2.2	<b>Específicos</b> .....	48
4	<b>CAPÍTULO III</b> .....	50
4.1	MÉTODO .....	50
4.1.1	<b>Local</b> .....	50
4.1.2	<b>População estudada</b> .....	50
4.1.3	<b>Conceitos utilizados</b> .....	51
4.1.4	<b>Assistência aos contatos e casos índices no Ambulatório Souza Araújo ....</b>	52
4.2	ENSAIO CLÍNICO .....	55

4.2.1	<b>Artigo Publicado: “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial”</b> .....	57
4.3	ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA .....	67
5	<b>CAPÍTULO IV</b> .....	68
5.1	RESULTADOS .....	68
5.1.2	<b>Artigo formatado: “Análise exploratória sobre os marcadores imunológicos de contatos de pacientes com hanseníase multibacilar inseridos em ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina aliada à vacina BCG.</b> .....	68
6	<b>CAPÍTULO V</b> .....	104
6.1	<b>ARTIGO FORMATADO: “O IMPACTO DO TRATAMENTO DO CASO ÍNDICE E O EXAME PRECOCE DOS CONTATOS COMO FORMA DE BLOQUEIO NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA”</b> .....	104
7	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	128
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	131
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ADULTO (TCLE)</b> .....	141
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS DE MENORES DE 18 ANOS (TCLE)</b> .....	149
	<b>APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (DESTINADO AOS CONTATOS DE 12 A 17 ANOS DE IDADE) (TALE)</b> .....	157
	<b>APÊNDICE D – FICHA DE RECRUTAMENTO PARA O ENSAIO CLÍNICO</b> .....	165
	<b>APÊNDICE E – FICHA DE INCLUSÃO NO ENSAIO CLÍNICO</b> .....	169
	<b>APÊNDICE F – FICHA DE REGISTO FOTOGRÁFICO DO TESTE DE GRAVIDEZ RÁPIDO PARA O ENSAIO CLÍNICO</b> .....	171
	<b>APÊNDICE G – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE 2 MESES PARA O ENSAIO CLÍNICO</b> .....	172
	<b>APÊNDICE H - FICHA PARA O REGISTRO DE EVENTO ADVERSO PARA O ENSAIO CLÍNICO</b> .....	174

<b>APÊNDICE I – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE 12 MESES PARA O ENSAIO CLÍNICO .....</b>	<b>175</b>
<b>APÊNDICE J – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA EXTRA PARA O ENSAIO CLÍNICO .....</b>	<b>177</b>
<b>APÊNDICE K - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO FORMATADO: “ANÁLISE EXPLORATÓRIA SOBRE OS MARCADORES IMUNOLÓGICOS DE CONTATOS DE PACIENTES COM HANSENÍASE MULTIBACILAR INSERIDOS EM ENSAIO CLÍNICO DE QUIMIOPROFILAXIA COM DOSE ÚNICA DE RIFAMPICINA ALIADA A VACINA BCG.” .....</b>	<b>180</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FIOCRUZ CAAE 41678415.8.0000.5248 EMITIDO EM 19/06/2015 .....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FIOCRUZ CAAE 53520016.4.0000.5248 EMITIDO EM 17/01/017 .....</b>	<b>196</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tese foi estruturada em dois componentes complementares sobre questões relacionadas à assistência aos contatos de pacientes com hanseníase com foco na prevenção do adoecimento, detecção precoce de casos e controle da transmissão; e em três artigos inter-relacionados.

Em 2014, foi estruturado um ensaio clínico de fase IV, randomizado (2:1), duplo-cego, de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina ou de placebo, administrados em contatos de pacientes de hanseníase multibacilares, cujo protocolo foi publicado na revista *Trials*, em 23 de abril de 2018 (doi: 10.1186/s13063-018-2623-6) (Dos Santos et al, 2018), intitulado “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial”, no qual se tratou da oportunidade e desafios metodológicos para realização de um estudo de intervenção com a população de contatos em um ensaio clínico de quimioprofilaxia.

No protocolo está a descrição detalhada do desenho do ensaio clínico no qual estão explicitados: critérios de inclusão e exclusão, adesão e seguimento, quimioprofilaxia, cegamento e randomização, avaliação dos marcadores imunológicos (sorologia para anti-PGL-I, anti-LID-1 e concentração sérica de IFN-gama) e PCR para detecção do DNA de *M. leprae*, condução do estudo, eventos adversos, desfechos, cálculo amostral, análise estatística, cronograma, monitoria interna e externa, equipe (Artigo na seção: Método) e termos de consentimento livre e esclarecido para adultos e menores (TCLE) (APÊNDICES A e B) e termo de assentimento livre e esclarecido para idades entre 12 e 17 anos (TALE) (APÊNDICE C).

Em setembro de 2015, iniciou-se o recrutamento dos participantes sob o protocolo de CAAE 41678415.8.0000.5248, com parecer de aprovação do comitê de ética (CEP) em pesquisa FIOCRUZ emitido em 19/06/2015 (ANEXO A). O texto aprimorado do protocolo foi encaminhado ao CEP em março de 2016 (CAAE 53520016.4.0000.5248), com parecer de aprovação emitido em 17/01/017 (ANEXO B).

O segundo artigo tratou de uma análise interina de amostras incompletas dos resultados das sorologias realizadas por meio das coletas de sangue e das coletas de raspado dérmico feitas na primeira avaliação, e nos retornos (dois e doze meses) do ensaio clínico até março de 2018. O objetivo foi explorar os resultados das concentrações séricas de IFN-gama, dos títulos de anti-PGL-I e anti-LID-1; e da análise molecular de PCR.

Essa análise preliminar não influenciará no seguimento do ensaio clínico por mais alguns anos, que seguirá até que seja possível a avaliação da efetividade da rifampicina como prevenção para o adoecimento de contatos de pacientes multibacilares, que são os indivíduos em maior risco de adoecimento.

A ideia sobre o segundo componente surgiu a partir de questionamentos relacionados às dificuldades que envolvem o acompanhamento dos contatos e de sua eficácia para o controle da hanseníase. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, que visou analisar o impacto do comparecimento, oportuno ou tardio, do contato para a primeira avaliação clínica no serviço, além da ocorrência de novos casos de hanseníase entre os contatos, mesmo após o tratamento do caso índice. Esse estudo foi realizado a partir de dados de pacientes e contatos que são assistidos no Ambulatório Souza Araújo da FIOCRUZ (ASA). O artigo correspondente (terceiro artigo) analisou se o comparecimento tardio do contato para a primeira avaliação clínica influencia na geração de casos novos dentro do *cluster* de contatos. Essa discussão teve por base dados de pacientes e contatos assistidos no ASA.

## 2 CAPÍTULO I

### 2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 2.1.1 Prefácio sobre a hanseníase

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, granulomatosa, crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que é um bacilo de crescimento lento, impossível de ser cultivado in vitro (até o momento). Essa doença possui uma baixa mortalidade e alta morbidade, consequência das lesões em pele e neurais que provocam deformidades, perda de força, sequelas motoras, além de uma elevada exclusão social pelo estigma gerado.

O espectro clínico e histopatológico é amplo e depende da resposta imunológica do indivíduo frente ao bacilo. Estima-se que 95% dos indivíduos expostos são naturalmente resistentes à infecção, porém nos 5% susceptíveis, a doença varia no espectro de acordo com fatores individuais tais como sexo, idade e susceptibilidade genética, ou contextuais como condições socioeconômicas, geográficas e culturais (MS, 2017a; MS, 2018a).

A recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a utilização da poliquimioterapia (PQT) desde a década de 80 proporcionou uma redução na taxa de prevalência de mais de 5 milhões de casos (WHO, 1982; WHO, 2017).

A eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, o que significa a redução da prevalência para até 1 caso por 10000 habitantes, foi uma resolução da 44ª Assembleia Mundial da Saúde em 1991, impulsionada pelos resultados alcançados com a poliquimioterapia (WHO, 1991). A partir disso, houve um aumento na cobertura geográfica da disponibilização do tratamento e a realização de grandes campanhas pelo mundo. Conceitualmente, essa eliminação pode ser entendida como um controle da hanseníase, que mantém o número total de casos dentro de um limite estabelecido e controlado por estratégias prioritárias (Richardus & Habbema, 2007).

#### 2.1.2 Epidemiologia da hanseníase

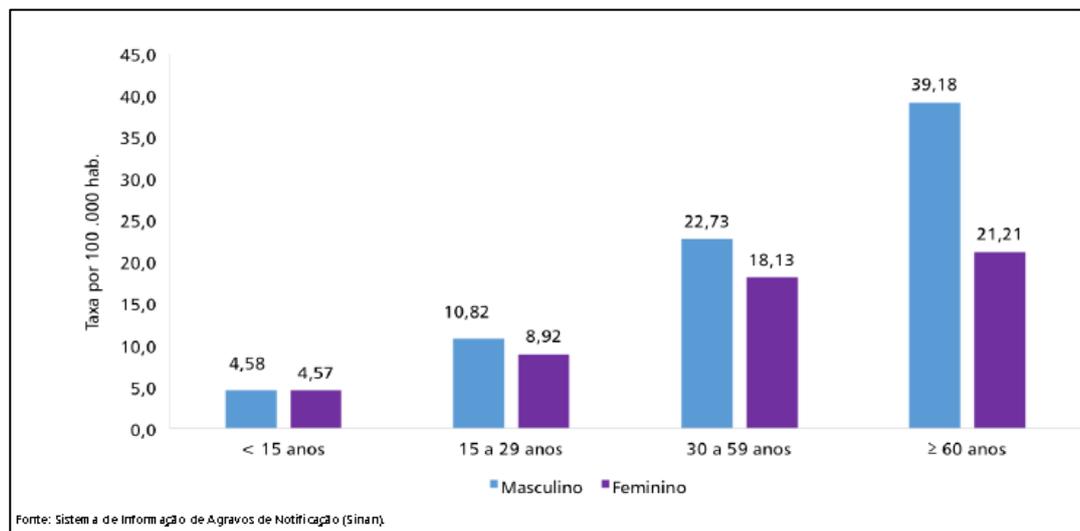
Segundo a OMS, em 2016, foram registrados 214.783 casos novos em 143 países, correspondendo a uma taxa de detecção global de 2,9 casos a cada 100.000 habitantes. Desde 2007, tem-se observado uma redução anual de aproximadamente 2% na detecção de casos,

embora um aumento tenha sido detectado em 2016. A OMS, através de um índice composto por indicadores como: prevalência e novos casos detectados em proporção por mulheres, crianças e com grau de incapacidade (GI) 2, identificou 22 países considerados como prioridade global em hanseníase por representarem 204.686 dos casos detectados em 2006, ou 95,3% dos casos notificados (WHO, 2017)

No panorama mundial, logo após a Índia, o Brasil se mantém como o segundo país com maior número de casos novos registrados com taxa de detecção de 12,94/100000 habitantes em 2017. A prevalência nesse mesmo ano foi de 1,35/10000 habitantes, indicando que o Brasil se mantém acima da taxa de controle da hanseníase como problema de saúde pública, apesar de ter apresentado uma queda na prevalência de 70% quando comparados os anos de 2003 e 2017 (MS, 2018b).

O Ministério da Saúde, em estudo descritivo, observou o perfil epidemiológico de 151.764 casos novos detectados no período de 2012 até 2016, considerando a caracterização pelo sexo, para avaliar o acesso aos serviços de saúde, e a discriminação de casos por idade para identificar regiões com alta transmissão. Nesse estudo, foi constatado que 84.447 são do sexo masculino, o que corresponde a 55,6%, e que a taxa de detecção de casos em homens aumenta com o avanço da faixa etária, de 60 anos ou mais, no qual há um acréscimo de oito vezes comparado aos menores de 15 anos (Figura 1) (MS, 2018a).

**Figura 1- Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase (por 100 mil habitantes) segundo sexo, e faixa etária, Brasil, 2012 a 2016**



Fonte: Boletim Epidemiológico. Hanseníase. Secretaria de Vigilância em Saúde; ISSN 2358-9450; volume 49; N° 4.

Nesse mesmo estudo, o grau de incapacidade 2 (GI2) (quando há deformidade visível nas mãos e/ou pés e/ou olhos), que indica falha no diagnóstico precoce uma vez que o indivíduo já apresenta sequelas decorrentes de longo tempo com a doença, foi mensurado e revelou uma proporção mais elevada no sexo masculino (15,17 casos por 1 milhão de homens), comparado ao sexo feminino (6,07 casos para cada 1 milhão de mulheres) (MS, 2018a).

A distribuição geográfica da hanseníase também deve ser levada em conta para o acompanhamento da dinâmica do perfil da doença, tendo em vista a diversidade socioeconômica que observamos ao longo do território brasileiro. Se considerarmos a prevalência segundo as regiões, e por estados, o perfil da doença sofre variações expressivas; a região Centro-Oeste (CO) apresenta uma prevalência de 3,59/10000 habitantes, a região Sul de 0,29/10000; situado na região CO, o estado do Mato Grosso mostra uma prevalência de 10,86/10000 habitantes, e o estado do Rio Grande do Sul, localizado na região sul, informa 0,12/10000 habitantes. O Rio de Janeiro, cidade onde está situada a população desse estudo, apresentou em 2017 uma prevalência de 0,60/10000 habitantes (MS, 2017b).

A identificação de altas proporções de grau de incapacidade 2 no diagnóstico é um indicador robusto que avalia a falha no diagnóstico precoce, a qualidade do serviço de saúde para o diagnóstico da hanseníase, a necessidade de capacitação constante dos profissionais, dificuldade para o acesso dos indivíduos aos serviços, ausência de educação para a saúde, para identificação de sinais e sintomas da doença e falha na vigilância de contatos (Alberts et al, 2012). Em 2018, o Ministério da Saúde analisou os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para conhecer o cenário do diagnóstico de grau de incapacidade 2 por regiões do Brasil nos anos de 2001 até 2017, e observa-se que todas as regiões apresentam um crescente das proporções no período. Em comparação com a prevalência para o ano de 2017, as mais altas proporções de GI2 registradas foram na região Centro-Oeste (5,9%), e no estado do Mato Grosso (5%), enquanto que as menores foram na região Sul (12,4%) e no estado do Rio Grande do Sul (20,4%). A região Sudeste apresenta 11,9% dos casos e o estado do Rio de Janeiro 13,2% em 2017 (MS, 2018c).

Em consequência da identificação dessas proporções, pode-se investigar se as questões operacionais ou de transmissão influem nesses dados, pois o estado do Mato Grosso, com maior prevalência em 2017, apresenta baixa proporção de diagnóstico de GI2 em comparação com o Rio Grande do Sul que, no mesmo ano, apresentou uma prevalência

muito baixa e uma proporção elevada de diagnóstico de GI2 (MS, 2018c).

A hanseníase faz parte do grupo de doenças negligenciadas que, segundo Hotez et al. (2008), são comuns entre a população pobre, indígena e de ascendência africana na América Latina e região do Caribe; ao considerar o perfil de miscigenação, de grande desigualdade socioeconômica e a estabilidade da taxa de detecção da hanseníase no Brasil, é relevante a avaliação das condições socioeconômicas associadas a grupos específicos.

Segundo o indicador raça/cor, 71,7% (58,9% correspondem a cor da pele parda e 12,8% à preta) dos casos novos de hanseníase detectados no período de 2012 até 2016, estão entre a população negra, que segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) é composto pelo conjunto dos indivíduos que se autodeclararam com a cor da pele preta ou parda (MS, 2018a). Esse perfil na hanseníase segue o mesmo padrão de desigualdade que tal segmento da população enfrenta em outros aspectos de vida, como por exemplo, no campo econômico. Segundo o instituto supracitado, em 2016, entre as pessoas com os 10% menores rendimentos, os pretos ou pardos foram 78,5%, contra 20,8% de brancos. Em avaliação da distribuição de renda por regiões, a maior diferença se observa no Sudeste, onde os pretos ou pardos representaram 46,4% da população com rendimentos, no entanto sua participação entre os 10% com maiores rendimentos foi de apenas 16,4% (IBGE, 2017).

Com relação ao grau de escolaridade, a categoria mais frequente entre os casos novos detectados foi a que abrange o analfabetismo e ensino fundamental incompleto, que representa 55% das notificações em 2012 e 2016 (MS, 2018a). Estudos prévios já vêm encontrando resultados semelhantes no Brasil e em outras regiões do mundo. Ponnighaus et al., em 1994, encontraram uma forte relação inversa entre anos de estudo completos e o risco para a hanseníase. Da mesma forma, para Kerr-Pontes et al. (2006), a baixa escolaridade foi associada ao risco para a doença, embora o autor tenha ressaltado que a educação seja difícil de interpretar em um nível biológico; contudo pode ser uma proxy de outros riscos para o desenvolvimento da hanseníase, pois o nível baixo de educação pode fazer parte do contexto que abrange menor renda, falta de acesso a assistência de saúde, além de condições precárias de moradia.

### **2.1.3 Controle da hanseníase**

O controle da hanseníase é composto por um conjunto de medidas com o objetivo de reduzir a incidência, a prevalência e a morbidade (grau de incapacidade física e gravidade

dos casos), priorizando áreas hiperendêmicas. Considerando os pacientes não tratados como a principal fonte de infecção, a detecção precoce e o tratamento adequado são os principais pilares de controle, aliados à vigilância dos contatos.

A redução da prevalência em mais de 5 milhões de casos na década de 80 impulsionou a Organização Mundial de Saúde a traçar metas para a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (um caso para 10.000 habitantes) no ano 2000. Estratégias foram construídas em torno dessa meta, que foi alcançada em nível global em 2000, e, posteriormente, em muitos países em 2005 (WHO, 2016).

Com o objetivo de estabelecer um projeto contínuo para a eliminação da doença, traçou-se o Plano Estratégico para Eliminação Hanseníase 2000-2005, com incentivo aos países endêmicos de assumirem o compromisso da eliminação, e assegurar a disponibilidade das principais atividades de controle, como o diagnóstico precoce e o tratamento poliquimioterápico (WHO, 2000).

A estratégia global elaborada para o período de 2006 a 2010 resultou da evolução natural do plano prévio, e priorizou aliviar a carga da doença e manter as atividades de controle já estabelecidas. O principal foco foi o controle da morbidade através da detecção oportuna de novos casos, seu tratamento com a PQT, a prevenção de incapacidades físicas e a reabilitação (WHO, 2005).

A Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase: 2011-2015 foi formulada como uma extensão natural das estratégias já aplicadas, e enfocou na redução do número de casos novos com grau 2 de incapacidade, fornecimento contínuo da PQT, respeito às questões de gênero e direitos humanos, suporte de serviços em áreas com uma elevada carga de incapacidade, educação em saúde, prevenção de incapacidades e reabilitação, além de implementar o uso da quimioprofilaxia entre contatos (Alberts et al., 2011; WHO, 2009).

A estratégia 2016-2020 fortalece o componente médico e foca nas questões sociais que interferem no controle da hanseníase, além de propor o trabalho no sentido de reduzir o estigma e aumentar a inclusão visando facilitar o diagnóstico. Também, propõe a ênfase em populações vulneráveis, manutenção dos sistemas de referência, vigilância de contatos, observação resistência medicamentosa; e o incentivo à implantação da profilaxia pós exposição (WHO, 2016).

No Brasil, após mais de duas décadas da implantação da PQT, a taxa de detecção de casos novos ainda se mantém estável e linear, com grandes diferenças entre as regiões do

país. O Programa Nacional de Controle da Hanseníase do Ministério da Saúde, alinhado com as estratégias propostas pela OMS, desenvolve um conjunto de ações que visam orientar a prática em serviço para a hanseníase em todas as instâncias de diferentes complexidades: estimula ações de vigilância, educação para a saúde e assistência integral aos pacientes e contatos (MS, 2010a).

Alguns dos indicadores utilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil para avaliar a força de morbidade, de magnitude e perfil epidemiológico da hanseníase são: o coeficiente de detecção de casos novos por 100.000 habitantes, escolhido para facilitar a comparação com outros eventos; o coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos de idade por 100.000 habitantes, considerado prioritário, pois traduz transmissão ativa e recente, e através do qual se pode caracterizar uma área hiperendêmica quando se encontra elevado. A proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico indica tempo de infecção, permite avaliar a efetividade do diagnóstico precoce e a existência de prevalência oculta; e o coeficiente de prevalência anual de hanseníase por 10.000 habitantes que permite avaliar o controle da hanseníase como problema de saúde pública nas diferentes regiões (MS, 2016).

#### **2.1.4 Transmissão**

O *Mycobacterium leprae* é um bacilo gram positivo, com parede celular rica em lipídeos e a propriedade de ser álcool-ácido resistente, ou seja, se cora pela fucsina e não se decora pelos ácidos e álcoois quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen (MS, 2010b). O *M. leprae* é um bacilo intracelular obrigatório, infecta preferencialmente células de Schwann e fagócitos, macrófagos teciduais e células dendríticas, afeta nervos periféricos, células epiteliais, endoteliais e fibroblastos, acomete mucosas, olhos, linfonodos, medula óssea, vísceras abdominais e testículos; a temperatura ideal para sua manutenção e geração é de 27 a 30 graus, o que proporciona uma afinidade por áreas mais frias como extremidades e face (Britton & Lockwood, 2004).

Dentre as moléculas da parede celular há o glicolípido fenólico-I (PGL-I), caracterizado como um antígeno espécie-específico, livre de reações cruzadas com outras micobactérias que provoca uma potente resposta de anticorpos IgM proporcional a carga bacteriana, e que decai com o tratamento (Hunter & Brennam, 1981).

O bacilo possui um crescimento excepcionalmente lento com um tempo de duplicação de aproximadamente 14 dias. Seu genoma foi totalmente sequenciado em 2001, no qual apenas 49,5% (1.605 genes) codificam proteínas, uma vez que o restante é composto de pseudogenes ou genes degenerados, o que poderia explicar seu longo tempo de geração e a incapacidade de crescimento *in vitro*, embora seja possível seu crescimento em coxim plantar de camundongo nude e sua produção de infecção disseminada em baço de tatu de nove bandas (*Dasypus novemcinctus*) para sua utilização em experimentos (Cole et al., 2001).

A hanseníase é transmitida principalmente pela via respiratória de pacientes bacilíferos. A cavidade nasal está envolvida no transporte e disseminação do *M. leprae* e também é considerada como uma das prováveis portas de entrada dos bacilos (WHO 1988).

Pacientes multibacilares não tratados são considerados, até o momento, as maiores fontes de infecção para a hanseníase, podendo eliminar, através das secreções nasais,  $10^7$  bacilos viáveis por dia (Davey & Ress, 1974).

A identificação do *M. leprae* ou da infecção nem sempre é fácil. Klaster et al. (1993) identificaram o bacilo através de Polimerase Chain Reaction (PCR) em esfregaços nasais de indivíduos clinicamente saudáveis em comunidades endêmicas. Hatta et al. (1995) discutem que a presença do *M. leprae* na cavidade nasal representa um potencial meio de transmissão, mas a disseminação é dependente de vários fatores, assim como a transição da contaminação para infecção e, posteriormente, para doença, tais como: intensidade e frequência de contato, outros hospedeiros e fatores ambientais. Portanto, não se pode excluir a hipótese de transmissão por indivíduos portadores saudáveis ou com infecção subclínica (Cree & Smith, 1998).

### **2.1.5 Classificação**

A hanseníase possui um espectro amplo de manifestações clínicas que ocorrem em resultado da relação entre a proliferação do *M. leprae* e o tipo de resposta imune celular desenvolvida pelo indivíduo. As variações clínicas foram sistematizadas em uma classificação que é essencial para a definição da conduta terapêutica, prognóstico do caso e vigilância epidemiológica.

A baciloscopia foi considerada na classificação clínica por Rogers & Muir, em 1940, na qual diferenciaram uma forma cutânea com baciloscopia positiva e sem anestesia e uma forma nervosa com lesões anestésicas e sem bacilos (Rogers & Muir, 1940).

Em 1936, Rabello propôs a classificação da doença em duas formas: lepromatosa e tuberculóide, levando em conta características dermatológicas, baciloscópicas e aspectos histopatológicos das lesões, além da avaliação da imunidade celular através do teste de Mitsuda (inoculação intradérmica de bacilos atenuados) (Rabello, 1937).

A Classificação de Madri, devido ao VI Congresso Internacional de Hanseníase realizados nessa cidade em 1953, manteve os critérios estabelecidos por Rabello, 1937, embora tenha sido consenso que o critério para a classificação primária deveria ser clínico. A hanseníase foi classificada em três grupos e quatro formas clínicas: as polares lepromatosa e tuberculóide, a forma transitória e inicial: indeterminada, e a forma instável e intermediária: dimorfa.

Ridley & Jopling, em 1966, propuseram a classificação dos pacientes em cinco subgrupos de acordo com os critérios clínicos, bacteriológicos e, principalmente, imunológicos e histopatológicos. Em um polo se encontram os casos de hanseníase tuberculóide (TT) que apresentam poucas lesões, raros bacilos detectáveis, resposta imune celular pronunciada, que é responsável pelo controle do crescimento do bacilo e baixos níveis de anticorpos específicos. No outro extremo, a forma lepromatosa (LL), na qual a doença é difusa, com intensa multiplicação bacilar, muitas lesões e ativação da imunidade humoral em detrimento da resposta celular. Além das formas polares, existem formas intermediárias denominadas “borderline”: “borderline” tuberculóide (BT), “borderline borderline” (BB) e “borderline” lepromatosa (BL). A resposta imune celular é maior de acordo com a proximidade ao pólo tuberculóide, já a resposta humoral é maior quando se aproxima ao pólo lepromatoso. A forma clínica indeterminada (HI) foi acrescentada à classificação, e por apresentar um estágio inicial sem resposta imune definida, não foi incluída na classificação prévia (Ridley, 1966).

A OMS, com a implementação da poliquimioterapia (PQT) e visando uma melhor operacionalização, propôs a classificação operacional mais simplificada em 1982, que teve como base o índice baciloscópico. Essa classificação possuía dois grandes grupos: multibacilares (MB) e paucibacilares (PB), que inicialmente levava em conta o índice baciloscópico (IB): os casos eram PB quando o IB fosse menor que 2+ e eram MB quando o IB fosse maior ou igual a 2+ (WHO, 1982). Contudo, levando em conta a dificuldade

operacional para a baciloscopia, a recomendação passou a se basear apenas nos critérios clínicos, nos quais pacientes eram PB quando apresentam até cinco lesões cutâneas e MB quando apresentam seis ou mais lesões (WHO, 1998).

### **2.1.6 Manifestação clínica**

Na hanseníase “tuberculóide-tuberculóide” (TT), as lesões cutâneas são limitadas a uma ou poucas placas eritematosas, assimétricas, com centro hipocrômico, atrófico e bem delimitadas por bordas elevadas. Nessa forma clínica, o acometimento de ramos neurais intradérmicos se acentua rapidamente, resultando em alterações sensitivas e autonômicas, que evoluem para hipoestesia, anestesia, pele seca e hipohidrótica, com rarefação de pelos; baciloscopia é negativa e teste de Mitsuda positivo. Na forma “lepromatosa-lepromatosa” (LL), as lesões cutâneas são múltiplas e simétricas, incluindo máculas hipocrômicas, placas infiltradas, tubérculos, nódulos e infiltração difusa da pele. As lesões tendem à simetria, com repercussão sistêmica. Pode apresentar cianose de extremidades, edema, espessamento difuso da face com proeminência dos sulcos naturais da pele, espessamento de nariz, orelhas, e posteriormente, desabamento nasal, alterações visuais, ósseas, nas mãos e pés. Com a evolução, muitos troncos nervosos são comprometidos, levando à perda sensitiva e motora. A baciloscopia é positiva e o Mitsuda negativo A xerodermia e edema das extremidades são comuns, assim como a queda de cílios e supercílios (madarose) (MS, 2017c).

Nas formas “borderlines”, as lesões cutâneas têm aspecto variável de acordo com a proximidade a um dos polos da doença. A forma “borderline-tuberculóide” (BT) apresenta clínica assemelham à forma TT, mas geralmente as lesões ocorrem em maior número, podendo ser máculas ou placas de tamanhos variados, bem definidas, mas com bordas menos infiltradas e menos delimitadas. As lesões neurais são significativas, com acometimento simétrico no geral. A forma “borderline-borderline” (BB) é extremamente instável e mais raramente observada, mas se caracteriza por lesões cutâneas de aspecto misto, geralmente com placas de bordos externos infiltrados e pouco definidos, conhecidas como lesões foveolares (queijo-suíço) e pode apresentar lesões satélites pequenas (MS, 2016).

A hanseníase “borderline-lepromatosa” (BL) apresenta lesões cutâneas tipo máculas, pápulas e placas; são numerosas, assimétricas e parcialmente anestésicas, de aspecto menos edematoso como na forma BB. Algumas placas são muito grandes outras com aspecto foveolar; também é comum encontrar nervos espessados (MS, 2016).

A forma clínica indeterminada pode ser a manifestação inicial da doença com resposta do hospedeiro insuficiente para a diferenciação entre as formas clínicas. Esta pode evoluir para cura espontânea ou para algum tipo do espectro clínico, sempre na dependência da capacidade da resposta imune celular contra *M. leprae*.

A hanseníase neural pura é a forma na qual há evidência clínica de comprometimento neurológico, sem sinais de envolvimento dermatológico. Caracteriza-se por perda da sensibilidade na área correspondente ao ramo neural afetado, apresentando parestesias, hipo/anestesia térmica e dolorosa, dor ao longo da inervação com espessamento do nervo, paresia, hipotonia e atrofia permanente, em especial de mãos e pés. Devido à baciloscopia negativa, são considerados casos PB (Rodriguez et al., 1993).

A relação entre o *M. leprae* e a resposta imune do indivíduo nem sempre é estável, podem ocorrer variações que desencadeiam manifestações clínicas resultantes das alterações nessa relação, as quais são denominadas como estados reacionais. Estes estados afetam principalmente pele e nervos, mas também podem acometer outros órgãos, caracterizando resposta sistêmica. Existem, principalmente, dois tipos de reações. A primeira que é conhecida como reação reversa (RR) ou reação tipo 1, que ocorre mais comumente nos pacientes BT, BB e BL, e, em pequena porcentagem, nos pacientes LL, tratados ou em tratamento; e a segunda, o eritema nodoso hansênico (ENH) ou reação tipo 2, que ocorre nos pacientes multibacilares lepromatosos (Naafs, 1994).

A reação reversa (RR) se caracteriza pela inflamação de lesões pré-existentes, antes já em regressão; aparecem novas lesões com aspecto inflamatório; sintomas sistêmicos podem estar presentes como: mal-estar, febre, dores ósseas, edema, artralguas e linfadenomegalias (Sehgal, 1987). O eritema nodoso (EN) ocorre principalmente nos pacientes BL e LL, as lesões cutâneas podem se apresentar como eritematosas, pápulas ou nódulos que podem ser superficiais ou profundos. Os sintomas sistêmicos podem se manifestar como febre alta, mal-estar, edema da face, nas mãos e pés, além de acometimento renal, hepatoesplenomegalia, orquite, epididimite, iridociclite, artrite e edema de extremidades (Tolentino, 1965). As lesões surgem em áreas livres de lesão, acometem face e extremidades, podendo aparecer em qualquer região. Em casos mais graves, as lesões tipo placas e nódulos podem ulcerar (Waters & Ridley, 1963).

### 2.1.7 Tratamento

A descoberta da dapsona (sulfona diaminodifenílico), em 1940, tornou a hanseníase uma doença tratável através da monoterapia. Pelo baixo custo e baixa toxicidade, logo se tornou a principal medida de controle da hanseníase em todo o mundo devido ao controle bacteriológico e conseqüente redução dos níveis de transmissão (Fine, 1982).

Na década de 60, a disponibilidade de drogas antimicrobianas como a rifampicina, que é altamente bactericida, tornou possível a combinação de drogas, o que foi necessário devido ao aumento da resistência a monoterapia com dapsona, a elevada taxa de recidivas após a cura e a persistência de bacilos viáveis após logo tempo de tratamento (Noorden, 1991).

Desde o início da década de 1980, a OMS recomenda uma associação de antibióticos (rifampicina, dapsona e clofazimina) que constituem os esquemas de poliquimioterapia PQT (WHO, 1982). A partir de 1986, a PQT/OMS foi adotada no Brasil, o que favoreceu muito a estruturação dos programas de controle, e a partir de 1991, a Coordenação Nacional do Programa de Hanseníase adotou a PQT/OMS como único tratamento para hanseníase, no qual pacientes PB teriam alta por cura ao completarem 6 doses supervisionadas em até 9 meses e pacientes MB eram considerados curados após 24 doses supervisionadas completas em até 36 meses (MS, 1992).

Enquanto a rifampicina é bactericida para o *M. leprae*, a dapsona e clofazimina são bacteriostáticas. A rifampicina é administrada apenas uma vez por mês, em dose única de 600 mg; o seu uso intermitente pode provocar o aparecimento da “síndrome pseudo-gripal”, além de hepatite e trombocitopenia. A dapsona é administrada na dose de 100 mg diários, sem períodos de repouso, e pode provocar anemia hemolítica geralmente leve, mas que pode ser grave em indivíduos deficientes da enzima glicose-6-fosfatodesidrogenase. A clofazimina é administrada apenas para casos MB, na dose de 50 mg diários acrescidos de uma dose mensal de 300 mg; causa ressecamento e pigmentação escura da pele (Opromolla, 1997).

A PQT é distribuída pelo Ministério da Saúde nas unidades de saúde em forma de blister com doses fixas e padronizadas. Os blisters são compostos pela dose supervisionada mensal e pelas doses diárias para quatro semanas; há blisters específicos para pacientes PB e MB.

O esquema padrão para adultos multibacilares é composto por rifampicina 600mg

dose mensal supervisionada, dapsona 100mg dose diária autoadministrada e clofazimina 300mg dose mensal supervisionada e 50mg diários autoadministrada. O critério de cura é de 12 doses supervisionadas em até 18 meses. Para paucibacilares, o esquema é composto por rifampicina 300mg mensal dose supervisionada e dapsona 100mg dose autoadministrada. O critério de cura é de 6 doses supervisionadas em até 9 meses.

As crianças devem ser tratadas de acordo com a idade e o peso. Existem blisters específicos para crianças de 10 a 14 anos. Também para formas PB e MB, crianças com até 30kg recomenda-se: rifampicina de 10 a 20 mg/kg, clofazimina 1mg/kg diário e 5mg/kg na dose mensal e dapsona 1,5mg/kg/dia (MS, 2010a).

### **2.1. 8 Diagnóstico**

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, efetuado através da avaliação dermatológica e neurológica. Considera-se um caso de hanseníase a pessoa que apresenta uma ou mais lesões de pele com alteração de sensibilidade; acometimento de um ou mais nervos periféricos, com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e/ou baciloscopia positiva. Os casos com suspeita de comprometimento neural, mas sem lesão cutânea, devem ser submetidos à exames auxiliares para o diagnóstico baciloscopia ou histopatologia cutânea ou de nervo periférico sensitivo (MS, 2010a).

O roteiro do diagnóstico clínico é composto da anamnese com a obtenção da história clínica e epidemiológica, avaliação dermatológica, avaliação neurológica e definição do grau de incapacidade.

A avaliação dermatológica procura a identificação de lesões de pele características da hanseníase com alteração de sensibilidade tátil, dolorosa ou térmica, na qual deve ser feita uma inspeção de toda a superfície corporal. As áreas nas quais ocorrem lesões com maior frequência são: face, orelhas, nádegas, braços, pernas, costas e mucosa nasal (MS, 2002).

No caso de sensibilidade duvidosa, o teste de histamina fornece informações sobre a integridade dos filetes nervosos. Quando esses são íntegros em resposta à histamina, desencadeiam a reação tríplice de Lewis, que consiste do aparecimento de eritema primário, eritema secundário reflexo e a formação de uma pápula; no caso de comprometimento das inervações, o teste não se completa nas três etapas.

O processo inflamatório dos nervos periféricos causado pela hanseníase (neurite) pode não apresentar sinais ou sintomas, ou ser aguda, acompanhada de dor intensa,

hipersensibilidade, edema, perda de sensibilidade e paralisia dos músculos. A avaliação neurológica procura a identificação de neurites, incapacidades físicas e deformidades, através da inspeção de olhos, nariz, mãos e pés, palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da sensibilidade e força muscular. Os principais nervos acometidos são: facial (VII par craniano), trigêmeo (V par craniano), ulnar, mediano e radial; fibular comum e tibial (MS, 2002).

O grau de incapacidade física é avaliado através do teste da sensibilidade dos olhos, das mãos e dos pés; com o uso do conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein (6 monofilamentos: 0.05g, 0.2g, 2g, 4g, 10g e 300g) nos pontos de avaliação de sensibilidade em mãos e pés e do fio dental (sem sabor) para os olhos. Nas situações em que não houver a disponibilidade de estesiômetro ou monofilamento lilás, deve-se fazer o teste de sensibilidade de mãos e pés com a ponta da caneta esferográfica. Considera-se grau um de incapacidade a ausência de resposta ao monofilamento igual ou mais pesado que o de 2 g (cor violeta), ou não resposta ao toque da caneta (MS, 2010a).

A identificação do GI deverá obedecer aos critérios da OMS expressos no quadro abaixo:

**Figura 2: Definição do grau de incapacidade**

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	<p><b>Olhos:</b> Força muscular das pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas e conta dedos a 6 metros ou acuidade visual <math>\geq 0,1</math> ou 6:60.</p> <p><b>Mãos:</b> Força muscular das mãos preservada e sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p><b>Pés:</b> Força muscular dos pés preservada e sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
1	<p><b>Olhos:</b> Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis e/ou diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar.</p> <p><b>Mãos:</b> Diminuição da força muscular das mãos sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p><b>Pés:</b> Diminuição da força muscular dos pés sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
2	<p><b>Olhos:</b> Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagofalmo; ectrópio; entrópio; triquiase; opacidade corneana central; iridociclite e/ou não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual <math>&lt; 0,1</math> ou 6:60, excluídas outras causas.</p> <p><b>Mãos:</b> Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contratura, feridas.</p> <p><b>Pés:</b> Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contratura, feridas.</p>

**Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional – Brasília, 2016. 58 p.: il.**

Em alguns casos, a confirmação do diagnóstico requer o uso de testes laboratoriais como a baciloscopia, histopatologia e sorologia. Esses são os testes mais utilizados, sendo esse último de grande utilidade para a classificação clínica do paciente, a diferenciação de estados reacionais e para diagnóstico diferencial da hanseníase com outras doenças granulomatosas (Bührer et al., 1998).

A baciloscopia é um exame microscópico no qual se observa o *M. leprae* nos esfregaços de raspados intradérmicos de lesões ou de lóbulos auriculares e cotovelos. O índice baciloscópico (IB), proposto por Ridley & Jopling (1962), baseia-se em uma escala logarítmica com variação entre 0 a 6.

**Figura 3: Escala Logarítmica de Ridley**

<b>(0)</b>	AUSÊNCIA DE BACILOS EM 100 CAMPOS EXAMINADOS
<b>(1+)</b>	PRESENÇA DE 1 A 10 BACILOS EM 100 CAMPOS EXAMINADOS
<b>(2+)</b>	PRESENÇA DE 1 A 10 BACILOS EM CADA 10 CAMPOS EXAMINADOS (ou presença de 10 a 99 bacilos em 100 campos examinados)
<b>(3+)</b>	Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado
<b>(4+)</b>	Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado.
<b>(5+)</b>	Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado.
<b>(6+)</b>	Presença de <b>mais</b> de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado.

**Fonte: Adaptado Ridley e Jopling, 1966.**

O exame histopatológico está indicado como suporte da elucidação diagnóstica, para pesquisas, na classificação das formas clínicas e na caracterização dos fenômenos reacionais. O exame é feito por material de biópsia profunda de região marginal da lesão, fixada em formol, embebida em parafina. Os cortes histológicos são corados pela hematoxilina eosina (HE); o padrão ouro é o achado de bacilos dentro dos nervos corados pelo método de Fite-

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

#### 2.1.8.1 “Polymerase chain reaction” (PCR) como ferramenta para detecção de casos de hanseníase

Em casos mais complicados, faz-se necessário o uso de técnicas moleculares tais como “polymerase chain reaction” (PCR) a fim de detectar e quantificar o DNA de *M. leprae*, bem como determinar sua viabilidade, além de ser útil na determinação da eficácia da PQT pós-tratamento (Martinez et al., 2006; Martinez et al., 2009).

Martinez et al., em 2009, realizaram PCR em tempo real (qPCR) em amostra de biópsias de pele, e o ensaio mostrou essa ferramenta com alta sensibilidade e especificidade para a detecção precoce de *M. leprae*. Martinez et al. (2011) realizaram uma avaliação comparativa sistemática por PCR de diferentes ensaios para detecção do DNA do *M. leprae* em biópsias de pele de pacientes com diferentes formas clínicas de hanseníase, em indivíduos com doenças dermatológicas não hanseníase e em indivíduos saudáveis. O ensaio identificou corretamente 75% dos pacientes sugerindo que o PCR pode ser usado como um teste de diagnóstico para detectar a infecção pelo *M. leprae* antes da manifestação clínica.

A aplicação do PCR para detecção de DNA de *M. leprae* em amostras de esfregaço de secreção nasal de indivíduos saudáveis e contatos domiciliares já foram relatados (Almeida et al., 2004; Lavania et al., 2012). Os resultados forneceram evidências de que a maioria dos pacientes MBs carregam o *M. leprae* em sua mucosa nasal e que o transporte do bacilo ocorre entre pessoas saudáveis que vivem em área endêmica (Lavania et al., 2012; Klaster et al., 1993). Embora nos contatos domiciliares a detecção do DNA de *M. leprae* por PCR em swabs nasais não confirme que o contato vai adoecer, essa detecção varia de 1 a 10% e, às vezes, depende da forma clínica dos casos índice (Martinez et al., 2011).

Para Martinez et al. (2011), a detecção do DNA do *M. leprae* por PCR é útil em casos de difícil diagnóstico para a correta determinação da forma clínica. No geral, os ensaios de PCR baseados em DNA podem ser 100% específicos, com a sensibilidade variando de 34 a 80% em pacientes com formas PB, e superior a 90% em pacientes com a forma MB; além disso, o uso da técnica de PCR para a verificação de casos com forma PB ou casos de hanseníase neural pura é aconselhável; assim como é provável que o uso da análise de anti-

PGL-I em combinação com PCR seja eficaz para identificar aqueles com maior risco dentro do grupo dos contatos (Araújo et al., 2012).

Um estudo realizado em Minas Gerais, em área hiperendêmica, com amostras de pacientes, contatos e controles analisadas por PCR, encontrou alta sensibilidade do qPCR em relação ao IB na detecção do DNA do *M. leprae* em casos de hanseníase com IB negativo, assim como encontrou qPCR positivo em contatos domiciliares assintomáticos. Nos resultados se observou qPCR positivo em 25% de casos PB e 30% de casos MB que apresentavam IB negativo e 100% dos casos MB com IB positivo também foram positivos no qPCR; bem como uma frequência maior de qPCR positivo para contatos domiciliares de casos índices MB (27,87%) em comparação com os contatos de casos PB (19,23%). Os contatos com PCR positivo (23,89%) eram assintomáticos na avaliação clínica, o que indicou uma transmissão ativa no grupo. Foi sugerido como estratégia de prevenção que o qPCR fosse usado para acompanhar os contatos de hanseníase para confirmar ou descartar infecção subclínica, a fim de que os suscetíveis possam receber quimioprofilaxia (Gama et al., 2018).

#### 2.1.8.2 Sorodiagnóstico pelo Antígeno Glicolípido Fenólico – I (PGL-I)

Hunter & Brennan (1981), interessados no mecanismo de patogênese do *M. leprae* e em sua composição antigênica, em particular a busca de antígenos espécie-específicos que poderiam ser usados para o desenvolvimento de testes cutâneos e sorológicos de diagnóstico, caracterizaram a estrutura do glicolípido fenólico I (PGL-I) como sendo um antígeno espécie-específico ao *M. leprae*, livre de reações cruzadas com outras micobactérias (Hunter, Fujiwara & Brennan, 1982).

A primeira técnica utilizada para identificar os anticorpos IgM anti-PGL-I foi o ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) (Cellona et al., 1993); alguns testes rápidos, robustos e de fácil uso foram desenvolvidos como o ML Dipstick que foi capaz de detectar o IgM anti - *M. leprae* em 3h e seus resultados mostraram 97,2% de concordância com o ELISA (Bührer et al., 1998) e o ML Flow que pode detectar os anticorpos em 10min (Bührer et al., 2003).

O PGL-I induz, predominantemente, a produção de uma resposta IgM (Cho et al., 1983), associada a variação no espectro clínico da hanseníase, no qual o paciente com forma clínica lepromatosa produz grandes quantidades de imunoglobulina do tipo IgM em resposta a esse antígeno (soropositividade de 80-100%), enquanto que os pacientes na

extremidade tuberculóide produzem imunoglobulina específica em níveis muito mais baixos (soropositividade de 30-60%) (Bührer et al., 1998; Bührer et al., 2003; Chanteau et al., 1989; Klatser, Cho & Brennan, 1996).

Segundo Oskam, Slim & Bührer-Sékula (2003), a identificação da presença de anticorpos PGL-I aliada às informações clínicas e de diagnóstico é complementar à identificação de contatos com maior risco de desenvolver hanseníase, na classificação de pacientes para fins de tratamento, embora não seja possível distinguir entre infecção passada e presente, e tampouco possa ser usada para screening populacional.

A sorologia anti PGL-I como um instrumento para o diagnóstico da infecção com o *M. leprae* em indivíduos sadios já foi avaliada em inquéritos soroepidemiológicos (Ponninghaus et al., 1994; Bagshawe et al., 1990) e em estudos de contatos de pacientes com hanseníase e controles sadios (Douglas et al., 2004; Matos et al., 1999).

Testes sorológicos podem ser complementares na identificação dos mais suscetíveis entre os contatos, em parte porque os resultados desses testes podem ser uma indicação de infecção subclínica (Moet et al., 2004a)

Estudos conduzidos em áreas endêmicas (Bagshawe et al., 1990; Matos et al., 1999; Moet et al., 2006) demonstraram que a positividade ao PGL-I variou de acordo com a prevalência local de hanseníase, indicando a capacidade do teste sorológico em refletir o potencial de infecciosidade do *M. leprae* e confirmam que a infecção subclínica é mais comum do que a doença manifesta. Douglas et al. (2004) realizaram um estudo prospectivo de acompanhamento de contatos de pacientes multibacilares através da sorologia. Os contatos que tiveram ELISA positivo apresentaram risco relativo de 7,7 de desenvolver hanseníase (PB ou MB), sendo que tiveram 24 vezes o risco para formas MB; o estudo forneceu evidências de que os soropositivos apresentaram maior risco de desenvolver hanseníase MB do que os soronegativos.

Estudo realizado por Saad et al. (1990), no Brasil, concluiu que a detecção de anticorpos contra o PGL-I pode ajudar a identificar contatos domiciliares infectados sem sinais ou sintomas clínicos, e, portanto, ser útil como teste prognóstico para o controle; pois pacientes multibacilares mostraram sorologia significativamente mais imunorreativa quando comparados com os paucibacilares; e observou-se incidência de infecção subclínica entre os contatos domiciliares (19,4%), com proporção de 5%(1/21) de casos de hanseníase entre os contatos soropositivos .

Em áreas endêmicas, a reatividade ao PGL-I pode variar de acordo com a

transmissibilidade local, nas quais a soropositividade para contatos não é maior do que aquela para não contatos, o que descarta a sorologia como um marcador efetivo nessas áreas (Fine et al., 1988). Também com base na soroepidemiologia, Bakker et al. (2005), em estudo realizado em 5 ilhas na Indonésia de alta endemicidade para hanseníase, encontraram sorologia de maior positividade entre mulheres, crianças e adultos jovens; a maior soroprevalência foi encontrada em pacientes MB (32,5%), e, entre contatos, foi relacionada à forma clínica, status sorológico e IB do caso índice. Em conclusão, sugeriram uma definição ampliada de contatos, abrangendo indivíduos que vivem não só no mesmo domicílio, mas também nas proximidades.

Em Bangladesh, em estudo prospectivo, foi relacionada sorologia anti PGL-I com características clínicas. A soropositividade foi correlacionada com a classificação operacional, IB, grau de incapacidade 1 e 2, com nº e tamanho das lesões, nervos envolvidos e áreas afetadas; um declínio da soropositividade com o aumento da idade e maior positividade entre mulheres (Schuring et al., 2006).

Vários estudos observaram uma correlação entre os níveis de anticorpos PGL-I e índices baciloscópicos (Bührer et al., 1998; Bührer et al., 2003; Cellona et al., 1993; Chanteau et al., 1989; Schuring et al., 2006), justificando o uso da sorologia como ferramenta auxiliar na classificação de pacientes. Cellona et al. (1993), em um estudo transversal realizado com pacientes de hanseníase, seus contatos e a população em geral nas Filipinas, encontraram positividade de 84,5% para pacientes MB; 15% para PB, concluindo que a sorologia é capaz de detectar a maior parte dos casos multibacilares.

Leturiondo e colaboradores (2019) avaliaram entre pacientes não tratados e indivíduos saudáveis a performance do PGL-I e do NDO-LID como ferramentas de suporte na avaliação clínica em área hiperendêmica para hanseníase. Ambos os testes apresentaram concordância e demonstraram especificidades de 75,9% para o PGL-I e 81,7% para o NDO-LID, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia em pacientes multibacilares foram de 47,9, 93,1 e 80,2% respectivamente para o NDO-LID, e 43,4, 94,6 e 76,8% para o PGL-I. e foram eficientes em detectar pacientes MB (sensibilidade de 73,6% para o NDO-LID e de 81,0% para o PGL-I), embora tenham sido ineficientes para o diagnóstico dos PB (sensibilidade de 34,0 para o NDO-LID e 32,0% para PGL-I). Em conclusão, os testes mostraram capacidade limitada para o diagnóstico, no entanto, o VPN alto indica uma chance maior de verdadeiros negativos favorecendo a exclusão da hanseníase, em especial em região endêmica.

### 2.1.8.3 Sorodiagnóstico pelo “designated leprosy IDRI diagnostic” (LID-1)

Também na área de sorodiagnóstico o “designated leprosy IDRI diagnostic”, ou LID-1, uma nova proteína de fusão de duas proteínas recombinantes (ML0405 e ML2331) do *M. leprae* tem sido considerada promissora quanto ao seu potencial diagnóstico (Duthie et al., 2007).

Em estudo soropidemiológico, realizado na região central e costa do Brasil, Japão e Filipinas, Duthie et al. (2007) avaliaram pacientes de hanseníase, contatos e controles com o objetivo de mensurar a resposta ao LID-1 e demonstrar que esse antígeno recombinante pode ser usado para diagnosticar sorologicamente a infecção subclínica antes que um diagnóstico clínico seja possível. Demonstrou-se que o LID-1 é capaz de antecipar o diagnóstico antes do início dos sintomas clínicos. Em 7 de 11 contatos acompanhados foi detectado elevação dos títulos de anti-LID-1 com antecedência de 6 a 8 meses antes do diagnóstico através da avaliação clínica (Duthie et al., 2007).

Spencer et al. (2012) examinaram 12 casos MB e os acompanharam longitudinalmente, por pelo menos dois anos logo após o início da PQT, para entender a dinâmica da resposta de anticorpos às proteínas recombinantes do *M. leprae*, lipoarabinomannan (LAM) e antígeno glicolipídico fenólico-I (PGL-I). Cinquenta e um contatos de casos MB também foram acompanhados para avaliação das mesmas respostas, e para identificar padrões de resposta daqueles com maior probabilidade de adoecimento. Um contato foi diagnosticado com hanseníase borderleine-lepromatosa (BL) em estágio inicial. Durante o acompanhamento de rotina, houve um aumento dos títulos de anticorpos e o indivíduo foi encaminhado para a avaliação clínica. Como resultado desse estudo, o grupo sugeriu a incorporação de testes sorológicos para monitorar as alterações nos títulos de anticorpos entre contatos.

A triagem de anticorpos reativos ao LID-1, seja na população em geral ou entre contatos, poderia acelerar significativamente o tratamento de pacientes com hanseníase, o que reduziria o número de transmissores pela redução da carga bacilar desses; além do fato que a redução dos níveis de anti-LID-1, após a implementação da PQT, pode ser considerada como medida da eficácia da terapia (Duthie et al., 2007).

Espinosa e colaboradores (2018) realizaram uma meta-análise de estudos sobre a acurácia dos testes sorológicos para anticorpos PGL-I, sua versão sintética (ND-O-BSA) e LID-1, os estudos apresentaram variações na sensibilidade e especificidade dependente do

antígeno ELISA e da forma clínica (MB ou PB). O estudo mostrou que entre os pacientes MB, o LID-1, na sensibilidade geral, não possui qualquer vantagem (79% (IC 95% 66-89)) em comparação com PGL-I (78% (IC 95% 60-90)) ou ao antígeno sintético ND-O-BSA (94% (IC 95% 81-97)); e para a especificidade de todos os antígenos foi aproximada de 100%. Já para os pacientes PB houve menor sensibilidade em comparação com os pacientes MB.

#### 2.1.8.4 O IFN-gama como marcador da exposição na hanseníase

A hanseníase é caracterizada por duas formas polares (tuberculóide e lepromatosa) com diferentes manifestações clínicas decorrentes de respostas imunológicas específicas. Na hanseníase tuberculóide-tuberculóide (TT) existe uma resposta Th1 que limita o número de lesões a quantidade de bacilos. Os pacientes com essa forma clínica têm teste de Mitsuda positivo, e, *in vitro*, resposta proliferativa de linfócitos ao bacilo; no polo oposto, lepromatoso-lepromatoso (LL), os indivíduos são anérgicos ao *M. leprae* e apresentam proliferação de bacilos em macrófagos dérmicos e em células de Schwann nas extremidades (Briton, 1993).

O IFN-gama tem sido considerado uma citocina com potencial para o uso clínico no tratamento de infecções virais e não-virais, estimulando a defesa antimicrobiana do indivíduo (Murray, 1994); e sua produção em resposta ao *M. leprae* é relacionada com as formas resistentes da hanseníase sendo considerada uma medida eficiente da resposta imune do indivíduo ao bacilo (Kaplan et al., 1985).

Sampaio et al. (1997), com interesse em prever quais pessoas entre a população de contatos seria suscetível para a hanseníase porque não desenvolveram imunidade efetiva, desenvolveram um estudo longitudinal no qual estimularam respostas *in vitro* ao *M. leprae* e avaliaram a produção de IFN-gama. Os resultados demonstraram que contatos que adoeceram apresentavam níveis reduzidos de IFN-gama em resposta ao *M. leprae*, quando comparado aos contatos que não adoeceram durante o acompanhamento (34,6% dos contatos de pacientes MB com resposta negativa). Esses indivíduos foram caracterizados como aqueles com maior chance de adoecimento.

Lima et al. (2000), em estudo soropidemiológico de acompanhamento de dois grupos de contatos saudáveis domiciliares de pacientes multibacilares, investigaram padrões

de produção de citocinas chave pelos indivíduos expostos que representam variações em relação a exposição/suscetibilidade frente ao *M. leprae*; ademais, foi o primeiro estudo a fornecer uma descrição detalhada das citocinas induzidas pela vacina BCG em contatos de hanseníase. Como resultado, encontrou-se que a amplificação da concentração de IFN-gama foi observada nos contatos após a vacinação com BCG, o que pode explicar a proteção feita pela vacina contra o *M. leprae*. O papel das citocinas pró-inflamatórias é enfatizado na proteção no início da infecção

Geluk et al. (2012), em estudo sobre as concentrações de múltiplas citocinas, além do IFN-gama, após 24 horas de estimulação do sangue total, com 17 antígenos de *M. leprae* em coortes de áreas endêmicas de hanseníase (Bangladesh, Brasil e Etiópia), e em área não endêmica (Coréia do Sul), demonstraram que a produção de IFN-gama induzida por proteínas de *M. leprae* identifica indivíduos altamente expostos, que são aqueles com maior risco de desenvolver hanseníase e/ou transmitir o bacilo. No entanto, as respostas do IFN-gama às proteínas do *M. leprae* precisam ser analisadas com cuidado em áreas endêmicas para a correta discriminação entre contatos expostos e contatos doentes.

O declínio discreto na detecção de novos casos no mundo demonstra que a transmissão do *M. leprae* é persistente e as medidas de controle utilizadas não estão sendo suficientes (WHO, 2017). Em parte, isso é consequência de o diagnóstico da hanseníase ser baseado na avaliação clínica que exige recursos humanos capacitados e disponíveis de forma consistente ao longo do tempo. Geluck et al. (2012) enfatizam que os principais obstáculos para o diagnóstico da hanseníase são a falta de marcadores, assim como o longo tempo de incubação da doença; e que o desenvolvimento de testes rápidos aplicáveis em contextos não especializados que identifiquem a infecção subclínica são prioridades.

### **2.1.9 Vigilância de contatos**

O exame de contatos tem sido recomendado pelas autoridades de saúde desde a segunda metade do século XX (Muir, 1953). Após a introdução da dapsona como tratamento na década de 40, os programas de controle da hanseníase foram adaptados à nova circunstância, com modificações que se referiram tanto às condutas com os pacientes quanto às ações direcionadas aos contatos (Pinto-Neto et al., 2000).

Em 1987, foi realizada uma revisão da Portaria Ministerial n° 165, de 1976, resultando na Portaria n° 001/DNDS, de 09/10/87, sobre a normatização do controle dos

contatos. Nessa portaria, os contatos são classificados segundo o tipo de convivência: intradomiciliar e extradomiciliar, e segundo a classificação do caso índice: paucibacilar e multibacilar. A vigilância consistia no exame dermatoneurológico de todos os contatos intradomiciliares de casos novos, e, quando esses se tratavam de contatos de casos multibacilares, deveriam ser avaliados por 5 anos com acompanhamento anual. Os contatos intradomiciliares dos casos paucibacilares, após o primeiro exame, se sadios, deveriam ser liberados com as devidas orientações. Todos os contatos que não apresentassem cicatriz vacinal pelo BCG deveriam ser vacinados (MS, 1987).

Em 1989, a Portaria nº 01, de 7/11/89 recomendou a aplicação de duas doses a todos os contatos intradomiciliares de pacientes MB, independentemente da presença de cicatriz vacinal e da idade, com intervalo de um ano (Pinto Neto, 2000; MS, 1990).

No mesmo ano do estabelecimento da meta de eliminação da hanseníase como problema da saúde pública foi expedida a Portaria nº 1.401 para acrescentar que o contato intradomiciliar deveria ser considerado toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido nos últimos cinco anos com o paciente de hanseníase (MS, 1991).

Em 1992, houve a criação do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase com o objetivo de sistematizar as ações para o alcance da meta de eliminação da doença como problema de saúde pública. Nesse mesmo ano, foi expedida a Portaria nº 864, de 7/8/92, que estabeleceu que os contatos intradomiciliares dos casos Virchowianos (V) e Dimorfos (D) deveriam ter dois comparecimentos, para exames dermatoneurológicos, vacinação e orientação educativa, com intervalo de 12 meses e que, após isso, o contato deveria ser liberado, reduzindo o período de vigilância para dois anos (MS, 1992).

O Guia de Controle da Hanseníase, publicado em 1994 para tratar das medidas gerais de controle, define como contatos os indivíduos que tiveram convívio intradomiciliar com o doente antes do tratamento, preconiza duas doses da vacina BCG com intervalo de seis meses e recomenda que após o exame o contato sadio seja liberado com orientações sobre a doença, abolindo o período de vigilância (MS, 1994). Em 2010, a orientação voltou a ser de administrar apenas uma dose do BCG-ID (MS, 2010a).

O Ministério da Saúde em 2017 publicou as “Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública” e ampliou o conceito de contato domiciliar para toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido, conviva ou tenha convivido com o paciente de hanseníase, no âmbito domiciliar, nos últimos cinco 5 anos anteriores ao diagnóstico da doença. Podendo ser familiar ou não; que frequentem o

domicílio do paciente ou tenham seus domicílios frequentados por ele. Essa publicação também definiu contato social (vizinhos, colegas de trabalho e de escola) como quem conviva ou tenha convivido em relações sociais, de forma próxima e prolongada com o caso. Além dessa definição um pouco mais ampliada de contato, recomendou a avaliação dermatoneurológica pelo menos uma vez ao ano, por pelo menos (5) anos, de todos os contatos domiciliares e sociais que não foram diagnosticados com hanseníase na avaliação inicial, independentemente da classificação operacional do caso índice. Após cinco anos, os contatos deverão ser orientados sobre a possibilidade de surgimento de sinais e sintomas sugestivos de hanseníase no futuro (MS, 2017c).

A definição de contato nem sempre é simples, pode ser determinada culturalmente, mas também por questões operacionais relacionadas à dinâmica da infecção na população observada. Jesudasan et al. (1984), assim como Ranade & Joshi (1995), definiram contatos como aqueles que compartilham alimentos da mesma cozinha e dormem sob o mesmo teto, embora em análise os tenha dividido em grupo familiar (pais, irmãos e filhos) e outros. Para Fine et al. (1997), contatos domiciliares são um grupo de pessoas que vivem juntas e reconhecem um líder, e estes são formados por uma família nuclear ou estendida por poligamia, parentes distantes, visitantes e inquilinos. Já para Van Beers, Hatta & Klatser (1999), contatos se dividem em: domiciliares; vizinhos adjacentes ou distantes; outros parentes; contatos sociais e de negócios, aplicando uma abrangência maior da definição de contatos.

Vários fatores influem na continuidade da transmissão e no risco de adoecimento, desde características ligadas aos casos índices, como características relativas aos contatos. Estudos sobre a transmissão da hanseníase demonstram que as pessoas que convivem e têm contato com doentes estão expostas a um maior risco de adoecer quando comparadas a população geral (Moet et al., 2006).

Estudos epidemiológicos de coorte confirmam que contatos de pacientes MB têm um risco aumentado de desenvolvimento de hanseníase em comparação aos contatos de pacientes PB (Jesudasan et al., 1984; Van Beers et al., 1999; Fine et al., 1997; Matos et al., 1999).

Um estudo indiano prospectivo indicou que contatos domiciliares próximos como pais, irmãos e filhos têm um maior risco de desenvolver hanseníase do que outros contatos domiciliares, assim como contatos de pacientes com IB maior de 2,0 têm um RR de 3,0 comparado com contatos de pacientes com IB menor de 2,0, e que a presença de contatos

coprevalentes no domicílio aumentou a incidência na coorte de 7,5 para 13,4/1000 pessoas/ano de observação (Vijayakumaran et al., 1998). Em Bangladesh, um estudo mostrou associação entre os contatos familiares com consanguinidade próxima ao caso índice, (filhos, pais e irmãos), e o adoecimento independente da distância física dos indivíduos. Também se discutiu que as intervenções para o controle da hanseníase devem também envolver contatos extradomiciliares, particularmente, aqueles geneticamente relacionados ao caso índice (Moet et al., 2006).

Os contatos domiciliares, consanguíneos ou não, de casos multibacilares representam um grupo exposto à altas cargas de bacilos. O adoecimento dos contatos está relacionado com a endemia hanseníase, e o risco excedente pode se dever à suscetibilidade genética e à fatores de exposição; reforçando que o exame clínico de contatos é uma atividade fundamental para o controle da transmissão, que aumenta a chance de diagnóstico e tratamento precoces (Dos Santos et al, 2013)

Estudo realizado no Rio de Janeiro com contatos de pacientes com hanseníase mostrou que filhos e irmãos tiveram associação significativa com o adoecimento na prevalência (OR:2,0 e OR: 2,8) e na incidência (OR:5,3 e OR: 7,0); assim como exposição à pacientes MB com alta carga bacilar na prevalência (OR:4,2), e na incidência (OR:5,2) (Dos Santos et al., 2013). Sales et al., (2011) também encontraram risco excedente para contatos de casos MB com altas cargas bacilares na prevalência (OR:4,1) e na incidência (OR: 8,6).

Contatos domiciliares de pacientes MB mostraram que o risco para o adoecimento em crianças com menos de 14 anos foi maior do que para adultos (Jesudasan et al., 1984; Fine et al., 1997). Segundo Vijayakumaran et al. (1998), a incidência conforme a idade mostra um pico entre 10-14 anos, seguido de uma depressão que é novamente seguido por um aumento e um platô ao longo dos 30-60 anos. Moet et al. (2006) observaram um risco maior entre 5 e 15 anos, com ápice entre 15 e 20 anos, seguido por uma diminuição dos 20 a 29 anos; e após 30 anos, um aumento gradual. Na Índia, Vijayakumaran et al. (1998) não encontraram diferenças nos achados entre homens e mulheres, mas na África, Fine et al. (1997) encontraram risco de adoecimento maior entre contatos homens do que entre contatos mulheres.

A detecção de novos casos de infecções subclínicas entre os contatos proporciona a possibilidade de imunização passiva ou o uso de doses profiláticas de antibióticos. Dessa

forma, tais medidas podem reduzir o risco de infecção e evitar a propagação da doença (Moet et al., 2004b).

Douglas et al. (2004) mostraram que a positividade para o PGL-I de contatos domiciliares de pacientes com MB tem maior risco de desenvolver hanseníase (RR: 7,2) do que os contatos soronegativos; e a soropositividade também foi relacionada ao desenvolvimento de formas PB (RR: 3,8). Duppre et al., em 2012, avaliaram a presença de anticorpos PGL-I em sorologia e a vacinação com BCG no momento do diagnóstico de caso índice em 2.135 contatos, assim concluíram que o exame de contato combinado com o teste de PGL-I e a vacinação com BCG continuam sendo estratégias importantes para o controle da hanseníase. Além disso, recomendaram que os contatos positivos para o PGL-I expostos a um alto IB devem ser monitorados e considerados como um grupo alvo para quimioprofilaxia. No entanto, se deve ter parcimônia nas inferências relacionadas à sorologia, como já tratado na seção “Sorodiagnóstico: Antígeno glicolípídico fenólico-I (PGL-I)”.

### **2.1.10 Imunoprofilaxia**

A impossibilidade do crescimento *in vitro* do *M. leprae* dificultou, até o momento, a produção de uma vacina específica para a prevenção da hanseníase; mas, em 1939, depois de Fernandez (1939) injetar BCG em crianças saudáveis com reação negativa para o teste com lepromina e encontrar uma soroconversão de mais de 90%, concluiu que a vacina BCG poderia ser benéfica na proteção contra hanseníase. Os resultados encontrados por Fernandez (1939) impulsionaram uma série de ensaios clínicos e estudos de coorte nas décadas seguintes para mensurar a proteção conferida pelo BCG.

Estudo realizado em Papua Nova Guiné, entre 1963 e 1966; com população de 5356 contatos em área sem tuberculose e praticamente sem micobactérias ambientais com alta prevalência de hanseníase; mostrou 48% de proteção pela BCG contra a hanseníase, sendo mais eficaz contra a forma clínica BT em menores de 15 anos vacinados (Bagshawe et al., 1989).

Stanley et al., em 1981, em um estudo sobre vacinação com BCG em 19.200 crianças de até 10 anos, contatos ou parentes de pacientes com hanseníase, encontraram uma diminuição na incidência de 80%, com efeito protetor contra as formas tuberculóide e não contra as formas lepromatosas. Em Burma, área endêmica de hanseníase, onde foi realizado

um estudo sobre a vacinação com BCG entre crianças sem vacinação prévia, observou-se efeito protetor de 20%, nos quais vacinados e controles tiveram um comportamento semelhante (Lwin et al., 1985). Fine et al. (1986) realizaram estudos prospectivos de caso-controle e de coorte em Malawi, em 11.2000 indivíduos. No caso-controle, houve 36% de efeito protetor da BCG, e na de coorte a proteção foi de 57%, ambos avaliados através da cicatriz vacinal. Como resultado final se sugeriu que a proteção da vacina BCG contra a hanseníase no Norte de Malawi foi de pelo menos 50%.

Estudo em área endêmica da região central do Brasil, avaliou 62 casos entre escolares menores de 16 anos, nos quais a ausência da cicatriz de BCG indicou risco relativo para a hanseníase de 5,3 para aqueles não vacinados, e o efeito protetor geral foi de 81% (Rodrigues et al., 1992). Em estudo com desenho semelhante, Lombardi et al. (1995) avaliaram 97 casos em menores de 16 anos na cidade de São Paulo. Como resultado, a presença de uma ou mais cicatrizes foi associada à proteção de 90%.

Convit et al. (1993), em estudo de caso-controle de larga escala na Venezuela para avaliar a eficácia da BCG entre familiares e contatos próximos de pacientes de hanseníase, encontraram que uma ou mais cicatrizes de BCG foi associado com proteção de 56%. A proteção da BCG não variou com a idade, foi maior entre os homens, e maior contra as formas multibacilares. Em uma coorte prospectiva, Duppre et al. (2008) examinaram 5680 contatos para investigar o efeito protetor do BCG; desses, 304 eram casos coprevalentes, 122 casos incidentes, efeito protetor geral da BCG de 56% foi encontrado para todas as formas de hanseníase.

Em linhas gerais estudos de meta-análise realizados na última década confirmaram o efeito protetor de BGG contra a hanseníase apresentou variação de 20% a 90%, em diferentes locais de estudo (Zodpey, 2007; Merle, Cunha & Rodrigues, 2010).

O uso da vacina BCG já é uma estratégia preventiva contra a hanseníase corroborada por estudos epidemiológicos de coorte e caso-controle ao longo das décadas. Independente dos fatores que influenciam no desenvolvimento de um caso, a cicatriz vacinal e a administração da vacina permanecem como proteção contra a hanseníase.

### **2.1.11 Quimioprofilaxia**

A Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase, 2011-2015 e a Estratégia Global 2016-2022 corrente, já incluíram no plano de controle da

hanseníase o uso da quimioprofilaxia como uma medida para ser inserida nos programas de controle (OMS, 2016). Atualmente, já se considera que o controle da hanseníase não será alcançado somente com o uso da PQT, embora o pronto tratamento dos casos novos seja uma das principais medidas de controle (Richardus & Habbema, 2007).

A realização de abordagens para detecção de novos casos, com base na população como um todo, não se enquadra mais na situação epidemiológica atual. Considerando os escassos recursos de saúde dos países que possuem demandas de cuidados de saúde concorrentes e também que as atividades de controle da hanseníase são difíceis de manter devido à dinâmica de todo o processo, medidas mais sensíveis e direcionadas devem ser priorizadas (Richardus & Oskam, 2015).

No entanto, o uso da quimioprofilaxia nos contatos de pacientes de hanseníase e em áreas endêmicas não é novo. Nas décadas de 60 e 70, foram realizados estudos com o uso da dapsona. Em Uganda, foi utilizada em crianças em idade escolar (Otsyula, Ibworo & Chum, 1971); na Índia, Wardercar, em 1967, realizou um ensaio clínico controlado, no qual a dapsona apresentou superioridade na proteção da população geral de até 25 anos; no entanto não houve proteção significativa na faixa etária acima de 25 anos.

Noordeen & Neelan, em 1978, também na Índia, avaliaram três grupos: um com a dose habitual de dapsona (75mg), outro com a dose de 50mg e o terceiro com placebo, em contatos de pacientes PB e MB. A incidência entre os contatos de pacientes MB, que utilizaram a dosagem de 75mg, foi de 64,7/10.0000 pessoas por ano de tratamento; entre aqueles que utilizaram a dosagem de 50mg foi de 67,2/10.0000, e entre os que utilizaram o placebo foi de 107,2/10.0000, porém não houve diferença estatisticamente significativa. Nos contatos de pacientes PB, o grupo que recebeu a dose de 75mg, comparado com o grupo placebo, apresentou associação significativa para proteção ao adoecimento através da dapsona (RR: 0,66). Em dois outros estudos com acedapsona (droga derivada da dapsona), Neelan, Noordeen & Sivaprasad, em 1983, avaliaram a efetividade da acedapsona comparada ao placebo em contatos de pacientes MB, e foi encontrada proteção significativa de RR:0,55. Em 1986, ainda Neelan, Noordeen & Sivaprasad encontraram proteção significativa de RR:0,45.

Na década de 80, foi realizado um estudo com dose única de 25 mg/kg de rifampicina na Polinésia Francesa; durante o acompanhamento no período de 10 anos, cinco casos foram detectados na população tratada, número significativamente menor dos 17 previstos. Considerando uma estabilidade na detecção de casos, esse resultado sugeriu 70% de

efetividade, embora tenha havido um declínio na detecção de casos de 50% no mesmo período na população que não recebeu a quimioprofilaxia. Como conclusão final do estudo, aceitou-se uma proteção de 35-40% da quimioprofilaxia com a rifampicina (Nguyen, Cartel & Grosset, 2000).

Na década de 90, esquemas de quimioprofilaxia foram implantados nas ilhas do Pacífico devido à alta incidência de hanseníase. A população adulta saudável recebeu a combinação de rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM), e menores de 15 anos receberam rifampicina. Foi observada uma redução na detecção de casos, mas não foi possível estabelecer associação com a intervenção (Blanc, 1999).

A necessidade de administração da dapsona por um período prolongado no tratamento de pacientes que, como consequência, prejudicava a adesão e proporcionava o desenvolvimento de resistência medicamentosa, fez com que a rifampicina fosse a droga de escolha devido ao seu forte efeito bactericida contra o *M. leprae*, o que poderia proporcionar um efeito profilático com doses menores (Moet et al., 2008). Proteções significativas de 40-50% foram relatadas em estudos não controlados realizados por Cartel et al., em 1989 e 1992.

O primeiro estudo de intervenção controlada da profilaxia com rifampicina contra a hanseníase, foi implementado em cinco ilhas altamente endêmicas na Indonésia. Nesse estudo, duas estratégias de intervenção foram realizadas: em três ilhas toda a população sadia recebeu a rifampicina; em uma ilha, somente o grupo de contatos domiciliares e vizinhos, recebeu a quimioprofilaxia; e ambas intervenções foram comparadas com um grupo controle de uma população de outra ilha, que não recebeu a droga. Os resultados mostraram que a quimioprofilaxia dada para a população em geral diminuiu a incidência acumulada significativamente após 33,5 meses de acompanhamento (p-valor=0,031) quando comparada ao grupo controle, enquanto que nenhuma diferença foi encontrada entre o grupo dos contatos e de controles (p-valor=0,93) (Bakker et al., 2005). Considerando o longo tempo de incubação da hanseníase, que varia de 2 a 5 anos, com registros de até 21 anos, atribui-se que a maioria dos casos detectados em três anos de acompanhamento já estavam infectados antes da intervenção, portanto a quimioprofilaxia impediu o desenvolvimento da doença em indivíduos portadores do *M. leprae*, embora no momento da mensuração não se saiba se a rifampicina apenas aumentou o tempo de incubação ou eliminou por completo a infecção.

Esse ensaio realizado por Bakker et al. (2005) também nos trouxe algumas reflexões. Primeiramente, que a partir da definição de contato utilizada no estudo (domiciliares e

vizinhos), excluiu-se contatos sociais, de trabalho e de parentesco que não residem no mesmo domicílio ou vizinhança do grupo de contatos; o que não ocorreu no grupo da população geral, que abrangeu esses tipos de contatos. Essa poderia ser uma explicação para a diferença entre as intervenções. Outra razão seria que o estudo foi realizado em uma área altamente endêmica, o que coloca todos em contato com casos. Por outro lado, estudos em áreas de baixa endemia poderiam responder essa questão, embora aumentassem muito a amostra. Além disso, entre as perdas de seguimento, poderiam haver casos que se mantiveram infectantes na comunidade; e ainda podem ter havido migrações de casos entre as ilhas.

A necessidade de um estudo mais rigoroso para responder sobre a efetividade do uso da rifampicina como quimioprofilático motivou a elaboração do ensaio clínico COLEP realizado em Bangladesh. Um estudo duplo cego, randomizado, controlado por placebo, com objetivo de avaliar se a dose única de rifampicina era efetiva para a prevenção da hanseníase entre contatos, além de tentar identificar fatores de risco de subgrupos dos mais suscetíveis. Nesse estudo, a redução global da incidência foi de 57% durante os primeiros 2 anos de seguimento, e não houve diferença entre 2 e 4 anos de seguimento (Moet et al, 2008). Nesse estudo foi possível realizar uma clara distinção entre a proximidade genética e física com definições estabelecidas previamente o que possibilitou identificar maior proteção no caso do contato não consanguíneo, relacionado ao paciente PB, e contato não domiciliar ou social, ou seja, a quimioprofilaxia foi maior em grupos com menor risco. Outro resultado deste estudo foi que a vacinação recebida na infância com BCG apresentou um efeito complementar à rifampicina no qual o número absoluto de contatos que adoeceram foi menor entre aqueles vacinados (Moet et al., 2006). Estes achados indicaram a necessidade de se conduzir um estudo para avaliar o efeito combinado da imunoprofilaxia com BCG e da quimioprofilaxia com dose única de rifampicina em contatos de casos índices novos.

Tendo em vista os achados sobre vacinação com BCG e sobre a quimioprofilaxia com rifampicina em contatos, um ensaio clínico, randomizado e controlado, foi iniciado em Bangladesh, em 2012, com a finalidade de avaliar o papel protetor da vacina BCG isolado, e dessa associada à quimioprofilaxia com dose única de rifampicina. A vacina foi administrada no momento do primeiro exame do contato e a quimioprofilaxia após oito semanas. Atenção especial foi dada à ocorrência de manifestações clínicas de hanseníase nas primeiras 12 semanas após os contatos receberem vacinação BCG, o prazo anterior ao recebimento da rifampicina. Nesse estudo, foram incluídos 5196 contatos, dos quais 21

adoeceram (0,40%) 12 semanas após receber BCG, e desses, 12 (57%) não tinham a cicatriz de BCG recebida na infância, e 18 (87%) apresentaram formas tuberculóides da hanseníase (Richardus et al., 2013; Richardus et al., 2015). Tais resultados estão em consonância com o estudo de Duppre et al (2012), no qual se observou que o excesso de casos novos de hanseníase nos primeiros meses após a vacinação estava principalmente entre aqueles positivos ao anti-PGL-I, confirmando assim a presença de infecção subclínica.

## CAPÍTULO II

### 3.1 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, tem decrescido o número de casos de hanseníase em nível mundial, no entanto sua eliminação em alguns países ainda é desafiadora. Apesar do empenho da OMS e dos governos em eliminar a hanseníase, ela segue como problema de saúde pública (MS, 2016). A detecção precoce e o tratamento adequado continuam sendo os principais componentes do controle da hanseníase, aliados às atividades de vigilância dos contatos, prevenção de incapacidades e redução do estigma vinculado à doença (WHO, 2016).

Considerando o panorama atual da doença, as estratégias para o controle voltadas para a população em geral são pouco eficazes; do mesmo modo, as atividades para detecção de casos, fortalecimento da rede assistencial e a realização de atividades preventivas, como a imunoprofilaxia e a quimioprofilaxia, precisam ser direcionadas para os contatos.

A hanseníase como integrante do grupo de doenças negligenciadas possui um histórico de escassez de recursos que dificulta a manutenção dos programas de controle que exigem sustentabilidade para garantir o alcance das metas. A eliminação foi traçada como meta após a implementação da poliquimioterapia de curta duração (de mais de 5 anos com a monoterapia com dapsona para 6 e 12 meses, de acordo com a forma clínica). Essa estratégia reduziu a prevalência, embora o número de casos novos mantenha uma redução gradual anualmente, o que indica transmissibilidade.

A detecção precoce e a poliquimioterapia não são suficientes para interromper a transmissão e reduzir significativamente a incidência, portanto outras estratégias precisam ser agregadas tanto na prevenção como conduta terapêutica. Um importante elemento preventivo seria a disponibilidade de testes diagnósticos eficazes e de baixo custo para diferenciar a infecção da doença, detectar indivíduos com infecção subclínica e prever o adoecimento. Esses avanços seriam fundamentais para o controle, pois possibilitariam o tratamento profilático (Smith & Richardus, 2008; Richardus et al., 2015).

O manejo do grupo de contatos é bastante delicado, pois ainda é frequente as pessoas afetadas pela hanseníase serem vítimas de estigma e discriminação. Trabalhar o estigma é um desafio que continua a dificultar a detecção precoce, e interferir na conclusão bem-sucedida do tratamento, além de provocar repercussões econômicas e sociais para as famílias e comunidades. Muitos pacientes sofrem exclusão social, depressão e perda da renda,

portanto as intervenções eficazes passarão por questões de privacidade em torno dos contatos, respeito às crenças e tabus, além de muita educação para a saúde (WHO, 2016).

As questões abordadas se referem à busca de respostas sobre questões de vigilância de contatos e o uso da quimioprofilaxia com dose única de rifampicina aliada à imunoprofilaxia com a vacina BCG, pois há a hipótese que essas estratégias combinadas são potencialmente uma ferramenta eficaz direcionada ao grupo de contatos para reduzir a transmissão do *M. leprae*, além dos aspectos da resposta imune dos contatos de pacientes multibacilares, relacionados ao uso dessa intervenção, que serão avaliados ao longo do ensaio clínico. O avanço nessa direção é urgente a fim de alcançarmos impacto duradouro sobre a situação epidemiológica da hanseníase no Brasil

## 3.2 OJETIVOS

### 3.2.1 Geral

O objetivo do estudo é avaliar dois aspectos do controle de contatos de pacientes de hanseníase: (1) a efetividade da quimioprofilaxia com rifampicina na prevenção do adoecimento dos contatos de pacientes multibacilares, e seu impacto na resposta imune; e (2) a aplicação oportuna ou tardia de ações atualmente recomendadas (WHO, 2018). O primeiro componente é abordado com um estudo de intervenção e o segundo com um estudo observacional, apresentados em artigos científicos cujos objetivos específicos estão itemizados abaixo.

### 3.2.2 Específicos

**Artigo 1: Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial (Dos Santos et al., 2018).**

- Avaliar a efetividade da quimioprofilaxia da hanseníase após a administração de dose única de rifampicina e vacinação com BCG em contatos de pacientes com formas clínicas multibacilares;

- Comparar a ocorrência de casos novos de hanseníase entre os contatos submetidos à quimioprofilaxia e aqueles que receberem o placebo, segundo faixa etária, índice

baciloscópico do caso índice no início do tratamento e tipo de convivência com o caso índice.

**Artigo 2: Análise exploratória sobre os marcadores imunológicos de contatos de pacientes com hanseníase multibacilar inseridos em ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina aliada à vacina BCG.**

-Descrever o perfil da resposta imune dos contatos de pacientes de hanseníase multibacilar em relação aos três parâmetros imunológicos - anti-PGL-I, anti- LID-1 e IFN-gama – e à PCR;

-Avaliar o efeito da quimioprofilaxia com rifampicina no perfil da resposta imune dos parâmetros sorológicos anti-PGL-I, anti- LID-1 e IFN-gama e à PCR nos contatos de pacientes de hanseníase multibacilar.

**Artigo 3: O impacto do tratamento do paciente de hanseníase e o exame precoce dos contatos como forma de bloqueio na evolução da doença.**

- Conhecer os efeitos do comparecimento oportuno e tardio dos contatos de pacientes de hanseníase (paucibacilares e multibacilares) e o perfil de gravidade de casos diagnosticados nos contatos.

## **4 CAPÍTULO III**

### **4.1 MÉTODO**

Nesta seção serão detalhados fatores comuns aos estudos apresentados referentes às variáveis utilizadas, local de estudo e população, dinâmica da assistência aos contatos e casos índices no ASA, além de detalhes específicos dos estudos que geraram os três artigos.

#### **4.1.1 Local**

Os estudos foram realizados no Ambulatório Souza Araújo (ASA) que é a Unidade Assistencial do Laboratório de Hanseníase (LAHAN) do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Rio de Janeiro. O ASA é um serviço que oferece atendimento clínico, laboratorial, educacional, de tratamento e prevenção. Também desenvolve atividades de pesquisa nas áreas de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica em parceria com o Laboratório de Hanseníase, disponibilizando ao indivíduo acesso tanto ao atendimento básico quanto a exames diagnósticos de alta complexidade.

Os dados analisados no estudo de coorte retrospectivo foram gerados a partir dos procedimentos de rotina realizados durante o acompanhamento dos contatos e seus casos índices no ambulatório através dos registros em prontuário e em banco de dados eletrônico específico do serviço. Os dados referentes ao ensaio clínico foram gerados prospectivamente e também registrados da mesma forma.

#### **4.1.2 População estudada**

A clientela assistida no ASA é composta, em sua maior parte, por indivíduos da cidade do Rio de Janeiro, da região metropolitana e de outros municípios do estado do Rio de Janeiro. A demanda de pacientes é composta por encaminhamentos de serviços de saúde públicos ou privados e por procura espontânea.

Todos os contatos incluídos nesse estudo são provenientes de casos índices registrados no serviço. Após a confirmação clínica, histopatológica e bacteriológica da hanseníase, os pacientes (casos índices) são orientados pela assistente social sobre a sua

forma clínica, contágio, tratamento, modo de transmissão e sobre a necessidade do exame de seus contatos. Todos os indivíduos referidos pelo paciente como contatos, vivendo no mesmo domicílio ou não, porém, mantendo contato diário ou esporádico são agendados para comparecerem ao serviço em data mais próxima possível do início do tratamento do caso índice.

#### 4.1.3 Conceitos utilizados

Para fins de controle de contato, o caso índice foi definido como o caso primário de hanseníase, responsável pela vinda do contato ao serviço.

Os casos de hanseníase detectados entre os contatos foram considerados como coprevalente ou incidente, considerando o momento em que foram diagnosticados: coprevalentes são aqueles casos em que o primeiro exame do contato evidenciou a presença de hanseníase, esses casos não haviam sido diagnosticados anteriormente por nenhum outro serviço de saúde. Interpretou-se como casos incidentes os casos novos diagnosticados durante o seguimento (contatos que estavam sadios no momento do primeiro exame no serviço e que desenvolveram a doença em algum momento durante o seguimento).

Contatos coprevalentes também são casos, assim como seus casos índices, porém, são definidos assim pela história da relação com a fonte de infecção, revelada pelo tipo e tempo de convivência, relações de consanguinidade e forma clínica diagnosticada. Assume-se que o caso índice do *cluster* de contatos é um paciente de hanseníase com formas clínicas multibacilares.

A definição de *cluster* para esse estudo consiste em um grupo de contatos agrupados e correlacionados a um caso índice específico, referidos por esse como contato, independente de parentesco, consanguinidade, frequência e intensidade do vínculo.

O tipo de convivência com o caso índice definiu como contato intradomiciliar o indivíduo que convive com o caso índice no mesmo domicílio e o contato extradomiciliar como o indivíduo que, embora não conviva no mesmo domicílio, foram referidos como contatos importantes pelo caso índice.

Em termos operacionais da vigilância de contatos, o contato coprevalente não foi submetido a nenhuma intervenção prevista para o controle da hanseníase, como o tratamento do caso índice com a poliquimioterapia, a vacinação com a BCG e a educação para a saúde sobre hanseníase. Já os contatos incidentes foram submetidos a essas intervenções e

desenvolveram hanseníase no seguimento, provavelmente resultado de uma infecção subclínica ou por permanência de relação com uma fonte de infecção, o que direciona a conexão ao devido caso índice.

#### **4.1.4 Assistência aos contatos e casos índices no Ambulatório Souza Araújo**

No Ambulatório Souza Araújo os indivíduos com sinais e sintomas sugestivos de hanseníase são submetidos às seguintes etapas de avaliação:

I- Consulta clínica: realizada por médico dermatologista (consulta inicial, de acompanhamento e em estados reacionais), composta de anamnese com antecedentes clínicos, exame físico e dermatológico, avaliação de cicatriz vacinal.

II- Exame histopatológico: os diagnósticos clínicos que apresentam lesões cutâneas podem ser confirmados por biópsias de pele das lesões suspeitas, o material é fixado com formol tamponado a 10% e processados para corte de parafina, secções de 5 micra de espessura coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e Wade para a possível visualização dos bacilos. As lâminas coradas são avaliadas por histopatologistas e classificadas de acordo com os critérios de Ridley & Jopling (1966).

III- Índice Baciloscópio (IB): realizado a partir do esfregaço dérmico coletado por técnica padronizada pela OMS em quatro sítios (lóbulos auriculares, cotovelos D e E) e lesões cutâneas quando houver (MS, 2010b). O material é corado pela técnica de Ziehl Nielsen e classificado conforme escala logarítmica de Ridley (1966), que varia de 0 a 6+ conforme o número de bacilos existentes no esfregaço; o IB é calculado conforme a média aritmética dos IBs de cada sítio analisado.

IV- Exame neurológico: realizado por neurologista no diagnóstico e sempre que for encaminhado pelo dermatologista. O exame neurológico é completo com direcionamento para as inervações periféricas. É realizada palpação dos nervos com atenção para presença de nódulos e dor; as superfícies palmares e plantares são avaliadas para cianose ou eritrodermia; a sensibilidade tátil é testada por monofilamentos de cinco diferentes aplicações de força (filamentos Semmes-Weinstein), é dado um escore de acordo com os sítios dermatológicos testados. A avaliação da sensibilidade para dor é testada através de material pontiagudo com o escore: 2 para sensibilidade dolorosa preservada, 1 para áreas hipoestésica e zero para anestesia dolorosa. A sensibilidade térmica é testada utilizando metal resfriado com o mesmo escore utilizado para sensibilidade dolorosa. São avaliadas

áreas inervadas somando um total de 13 regiões (26 quando soma lado direito e esquerdo), a força é testada de acordo com a escala do ‘The Medical Research Council (MRC)’.

Os nervos avaliados são: ulnar (abdutor curto do mínimo e primeiro interósseo dorsal), mediano (abdutor curto do polegar e oponente do polegar) e fibular (tibial anterior e extensor curto dos dedos).

V- Grau de Incapacidade (GI): realizada pelo fisioterapeuta no momento do diagnóstico, na alta e em episódios reacionais. Na face são examinados olhos através da sensibilidade corneana (reflexo córneo-palpebral) e a força de oclusão palpebral. Nas extremidades é avaliada a sensibilidade tátil pela técnica dos filamentos Semmes-Weinstein, a presença de espessamento ou dor nos nervos periféricos, o trofismo e a força muscular (avaliado pela técnica VMT- do inglês, ‘Voluntary Muscle Testing’), e graduação da OMS, além da presença de deformidades.

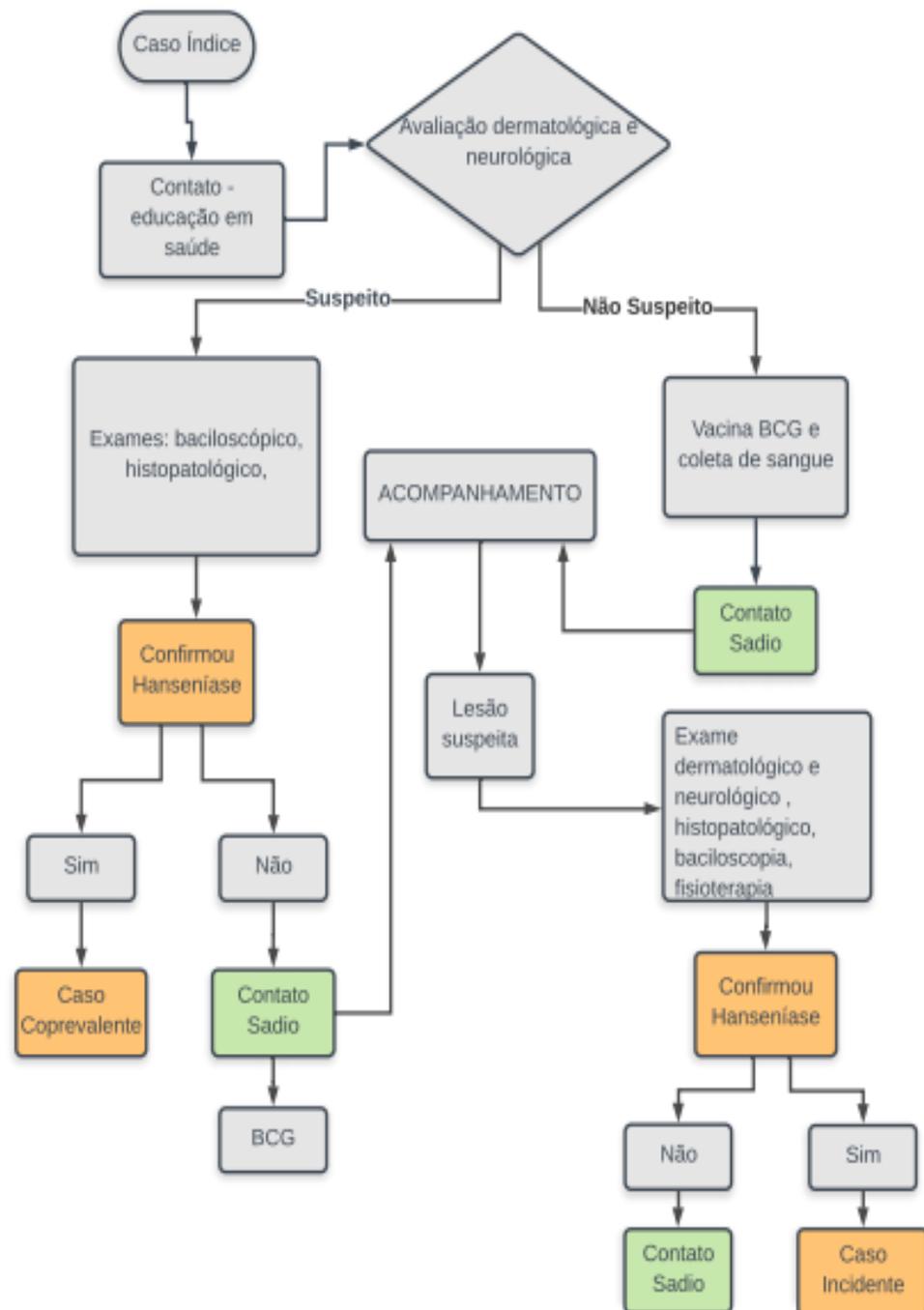
Conforme a OMS o GI é caracterizado:

- 0: nenhum problema com os olhos, mãos e pés.

-1: diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos ao fio dental, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e pés, diminuição de força muscular nas mãos, pés ou olhos ao exame com os filamentos de 2,0g (violeta).

-2: mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas, garras, reabsorção, mão caída. Pés: lesões tróficas e/o traumáticas, garras, reabsorção, pé caído, contratura do tornozelo. Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidade corneana central, acuidade visual menor que 0,1. O formulário utilizado pela avaliação fisioterápica é padronizado.

**Figura 4 - Fluxograma de inserção, avaliação e acompanhamento dos contatos no Ambulatório Souza Araújo:**



## 4.2 ENSAIO CLÍNICO

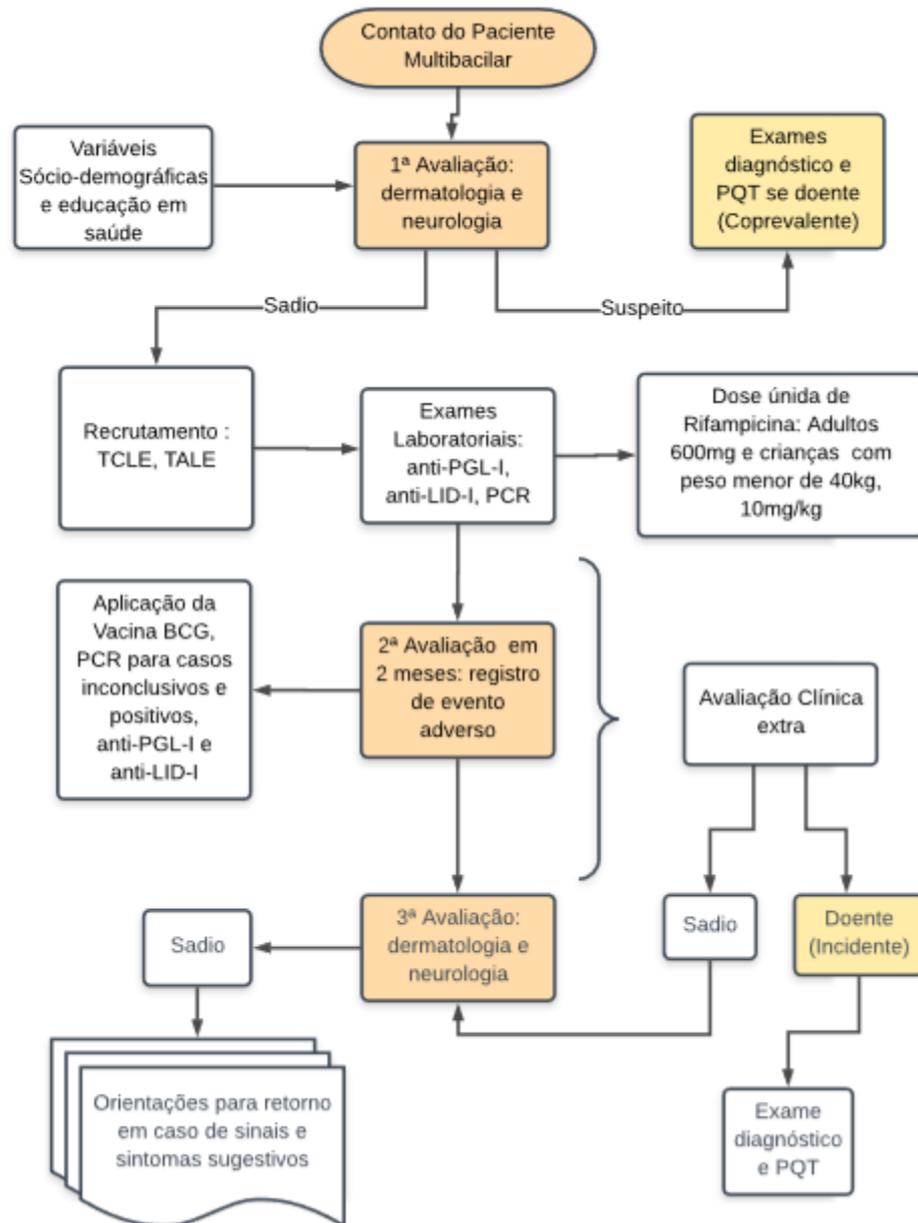
O método referente ao ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina foi contemplado na íntegra no artigo publicado na revista *Trials*, em 23/04/2018, e intitulado: “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial”. Nessa seção inserimos um fluxograma do ensaio clínico complementar ao apresentado no artigo, pois foi aberto um precedente para realização de uma avaliação extra no período de acompanhamento do contato recrutado para procura espontânea de acordo com sinais e sintomas referidos pelo indivíduo, que não estava previsto inicialmente.

Para organizar o fluxo da assistência ao contato recrutado para o ensaio clínico foram elaboradas fichas específicas. Na ficha de recrutamento há um checklist relacionado ao TALE e TALE, e aos critérios de inclusão e exclusão, informações demográficas e relativas à relação com o caso índice, avaliação clínica (dermatológica e neurológica) e algumas informações sobre o CI (APÊNDICE D). A ficha de inclusão possui informações sobre TALE e TCLE, exames laboratoriais realizados, administração da intervenção (APÊNDICE E). Para registro fotográfico do resultado do teste rápido de gravidez, realizado antes do recebimento da intervenção na 1ª avaliação e antes do recebimento da vacina BCG na 2ª avaliação, foi elaborado um formulário específico (APÊNDICE F).

O retorno em dois meses para a administração da vacina BCG conta com informações sobre os exames laboratoriais realizados na 1ª avaliação, checklist das atividades da avaliação (APÊNDICE G) e o registro de evento adverso à rifampicina quando presente foi registrado em formulário próprio (APÊNDICE H). A avaliação de doze meses conta com registros referente a dose de tratamento do CI, exames realizados na 2ª avaliação em dois meses, checklist das atividades dos doze meses e avaliação clínica (dermatológica e neurológica) (APÊNDICE I).

A avaliação extra foi incluída como uma opção conforme a procura espontânea do contato recrutado para avaliação de sinais e sintomas. Além das três avaliações previstas no protocolo do estudo, essa avaliação foi registrada em ficha contendo informações sobre a randomização, exames laboratoriais realizados previamente, avaliação clínica do contato (dermatológica e neurológica) e registro de evento adverso (APÊNDICE J).

**Figura 5 – Fluxograma complementar do ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina administrada em contatos de pacientes de hanseníase multibacilar assistidos no Ambulatório Souza Araújo:**



## 4.2.1 Artigo publicado: “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial

dos Santos et al. *Trials* (2018) 19:244  
<https://doi.org/10.1186/s13063-018-2623-6>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



# Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial

Dalane Santos dos Santos<sup>1\*</sup>, Nádia Cristina Duppre<sup>2</sup>, Euzenir Nunes Sarno<sup>2</sup>, Roberta Olmo Pinheiro<sup>2</sup>, Anna Maria Sales<sup>2</sup>, José Augusto Da Costa Nery<sup>2</sup>, Milton Ozório Moraes<sup>2</sup> and Luiz Antônio Bastos Camacho<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** The annual new-case detection rate for leprosy, while generally stable over the last decade, shows that transmission rates have remained stagnant despite the successful worldwide administration of multidrug therapy since the 1980s. As such, novel control strategies are urgently needed. Focusing on managing leprosy patient contacts, the most susceptible to contracting the disease, has been seen as a potential strategy in limiting the spread of leprosy as shown by a number of recent epidemiological studies. Immunoprophylaxis with *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) has been seen as an effective preventive measure due to its ability to stimulate the development of cellular immunity which is essential in controlling the disease, especially in its multibacillary (MB) forms. The association of immunoprophylaxis with chemoprophylaxis in a single dose of rifampicin has been shown to be a promising preventive strategy, although a variety of studies have found instances of early case detection just a few months after BCG vaccination.

**Methods/design:** The present study is a phase IV chemoprophylactic clinical trial consisting of administration of a single dose of rifampicin in MB leprosy patient contacts under care at the Souza Araújo Outpatient Clinic/FIOCRUZ as part of a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled study. It is comprised of two groups: 1) rifampicin + BCG; and 2) placebo + BCG.

**Discussion:** The aim is to evaluate whether the use of chemoprophylaxis with a single dose of rifampicin in MB leprosy patient contacts prior to the BCG vaccine would be able to prevent the onset of leprosy in those cases that may occur just a few months after vaccination. Contact subclinical infections (polymerase chain reaction) and the immunological parameters (anti-PGL-1, anti-LID-1, and IFN- $\gamma$ ) will be evaluated and the results will be compared after 12 months of follow-up.

**Trial registration:** The Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC), [RBR-69QKSP](https://rebec.clinicaltrials.gov/). Retrospectively registered on 1 June 2017.

**Keywords:** Leprosy, Clinical trial, Chemoprophylaxis, Contacts, Rifampicin

\* Correspondence: [ds.santos@fiocruz.com.br](mailto:ds.santos@fiocruz.com.br)

<sup>1</sup>Sérgio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Following the introduction of multidrug therapy (MDT) in the 1980s, the global prevalence of leprosy drastically declined from more than 5 million cases worldwide to a little more than 200,000 in 2014. Likewise, over the last 10 years or so, the number of new global cases has markedly decreased from 299,036 in 2005 to 210,758 in 2015 [1, 2]. According to Lockwood and coworkers [3], the near-term goal regarding the elimination of leprosy needs to be revised primarily since India and Brazil continue showing high detection rates notwithstanding major advances in detection strategies, more easily accessible treatment, and constant innovation. The goal must above all be realistically achievable and based on proven scientific evidence and constant updating as new information emerges.

Brazil ranks second worldwide in the total number of leprosy cases, with India being the first. Brazil, however, takes first place in the Americas, where it was responsible for a full 92% of all new patients in 2015 [2]. According to Brazilian Ministry of Health (MH) data, 28,761 new leprosy patients were detected (14.7/100,000 inhabitants) in 2015. However, state-wide detection rates varied widely from 1.08/100,000 inhabitants in the State of Rio Grande do Sul to as high as 93.0/100,000 inhabitants in Mato Grosso State [4].

The pillars that sustain disease control measures are the administration of MDT to all newly detected leprosy patients along with close surveillance of their contacts. The prime objectives are early detection and timely treatment. Since 1991, the MH has recommended that the *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccine be administered to all intradomestic contacts within 5 years of their index (primary) case diagnosis.

A study conducted in Brazil by Duppre and coworkers [5] showed that, despite the protection conferred by the BCG vaccine, a significant number of cases have occurred within a short period of time afterwards, mostly among contacts of multibacillary (MB) patients. Another study by Duppre et al. [6], using anti-PGL-I serology to assess the risk of becoming ill, found an excess of new leprosy cases within the first few months after vaccination, mainly among those positive for anti-PGL-I, indicating the presence of prior subclinical infection.

In 1989, Bagshawe et al. [7] reported that previous immunity to mycobacterial antigens was primarily responsible for the clinical manifestations of paucibacillary (PB) leprosy and that the nonspecific immune stimulation induced by BCG vaccination might precipitate clinical manifestations of leprosy in individuals with subclinical infection.

Another proposed measure of control is chemoprophylaxis among leprosy contacts via a single dose of rifampicin. The COLEP, a randomized, double-blind, placebo-

controlled trial conducted in Bangladesh, observed a 57% risk reduction during the first 2 years of follow-up in conjunction with a higher protective chemoprophylactic effect among contacts of nonconsanguineous social contacts of MB index cases. Moreover, childhood BCG had a complementary effect on rifampicin, thereby reducing the number of contacts that became ill after vaccination [8]. These findings clearly indicate the need to evaluate the combined effect of BCG immunoprophylaxis and rifampicin chemoprophylaxis in contacts of new index cases.

In this same vein, a study by Richardus et al. [9] evaluated the protective role of BCG at the initial contact examination and 8 weeks later, in association with a single dose of rifampicin. Among the 5196 contacts included in the above study, 21 became ill (0.40%) 12 weeks after BCG, 12 of whom (57%) had no previous BCG scar, while 18 (87%) developed tuberculoid leprosy. These results are in line with those published by Duppre and coworkers [6].

In the area of serodiagnostics, the detection of IgM antibodies against phenolic glycolipid (PGL-1) represents the most reliable and highly evaluated standardized leprosy test available to date [10]. Nevertheless, leprosy IDRI (Infection Disease Research Institute) diagnostic-1 (LID-1), a novel protein (*Mycobacterium leprae*, ML0405, and ML2331), is considered to have diagnostic potential [11]. In parallel, polymerase chain reaction (PCR) has demonstrated greater sensitivity than bacilloscopy [12, 13]. It may be that the PGL-1, LID-1, and PCR combination is able to identify the most susceptible leprosy contacts.

Nonetheless, the immunoregulatory mechanisms involved in the early stages of the disease that could be targeted for the development of new tests have not yet been established. Moreover, the understanding of the impact of chemoprophylaxis on contacts is also limited due to the insufficiently described immunological profile of those who have been administered chemoprophylaxis, whether associated or not with immunoprophylaxis.

Besides, it is worth noting that the lack of a cell-mediated immune response to *M. leprae* antigens in individuals exposed to the infectious agent may be predictive of susceptibility. The production of interferon (IFN)- $\gamma$  in peripheral blood mononuclear cells has been used as a measure of cellular responsiveness. A previous study by our group showed that the five contacts who developed leprosy during follow-up belonged to the group that was negative to or had reduced levels of IFN in response to mycobacterial antigens [14].

We report an ongoing study set out to assess the effectiveness of leprosy chemoprophylaxis with rifampicin among contacts of MB patients. The study will also assess the effect of rifampicin on laboratory parameters, namely anti-PGL-I, anti-LID-I, IFN- $\gamma$ , and PCR, thought to indicate susceptibility to leprosy.

## Methods

### Study design

This is a phase IV, randomized (2:1), double-blind clinical trial involving either a single dose of rifampicin or placebo for the chemoprophylaxis of leprosy. Immunoprophylaxis with BCG as recommended by the Brazilian Leprosy Control Program was conducted in both comparison groups.

### Study site

The clinical trial will be carried out at the Ambulatory Souza Araújo (ASA) Outpatient Clinic associated with the Leprosy Laboratory of the Oswaldo Cruz Foundation. In partnership with the Leprosy Laboratory, the ASA is known for its clinical, laboratory, educational, and research activities in the areas of immunology, pathology, molecular biology, microbiology, and clinical practice, in addition to providing ready access to basic care and complex diagnostic tests. As a leprosy reference center, the ASA can optimize the performance of chemoprophylaxis and guide its future use in other health care units.

### Study population

Study participants are recruited from index case contacts already registered at the ASA who either live in the city of Rio de Janeiro or its metropolitan area. The clientele is mostly comprised of referrals from local health care services (both public and private) and those who arrive spontaneously.

After a leprosy diagnosis (clinical and/or bacteriological and/or histopathological), patients are informed about their clinical form, treatment regimen, mode of transmission, preventive measures, and the importance of presenting their contacts for clinical evaluation. All referrals made by the patient, whether consanguineous or not, household contacts, or those having close familial and/or social ties, are scheduled for a dermatoneurological examination as soon as possible after their index case diagnosis.

### Inclusion and exclusion criteria

The eligibility criteria are sufficiently broad to encompass most potential beneficiaries and yet protect the study from any selective or informational bias. The inclusion criteria are: 1) contacts of MB leprosy patients who agree to undergo chemoprophylaxis; 2) ages 6 months to 70 years; 3) an expressed willingness to undergo both clinical and anti-PGL-1 evaluations; 4) availability for follow-up; and 5) a firm commitment to return for vaccination within 2 months and be clinically evaluated at the end of 12 months. The minimum period for detecting the postulated effect will be 12 months.

Exclusion criteria are: 1) clinical or laboratory confirmation of leprosy at baseline; 2) BCG vaccination within the preceding 12 months (to prevent vaccine-related changes in the immune response), except for infants

between 6 and 12 months of age (leprosy detection in infants indicates active transmission and the possibility of having other MB cases in the contact cluster); 3) contacts with immunosuppression and/or a history of tuberculosis in any of its forms; 4) pregnancy at any stage or refusal to undergo a urine pregnancy test; and 5) refusal to sign the informed consent form (ICF).

### Randomization and blinding

The allocation of the participants into groups is based on random sequence generation via computer software (WINPEPI program, version 11.18). The ratio is 2:1 with two intervention groups and one control group for the purpose of expanding the pool of information generated by chemoprophylaxis. Participants will be randomly assigned to intervention or placebo in permuted blocks of variable sizes defined by the statistician, concealed from team members. Blocked randomization guards against any imbalance in the number of participants assigned to each group, a major concern for interim analysis, and also protects against the temporal variations in individual characteristics as well as in study procedures that may arise in long enrollment phases.

The intervention code (rifampicin/placebo) for each patient is placed in sealed opaque envelopes and numbered sequentially (natural numbers). The envelopes are only opened after each contact has voluntarily signed the ICF to avoid foreknowledge of the allocated group. The number printed outside the envelope identifies the participant and the opened envelopes are saved to ensure traceability. Self-adhesive tags identifying the code of each volunteer are pasted onto the recruitment form, ICF, blood collection tubes, and each patient identification card. Group assignment will be concealed from study participants and from the researchers, physicians, and research assistants performing the study procedures (double-blind) as a way of protecting it from any unconscious biases or expectations as to the outcome. Two nonblinded team members that do not participate in data collection and analyses are responsible for dispensing rifampicin and the placebo, opening and storing envelopes for randomization, labeling study documents, and administering the medications. The allocation ratio (2:1) will make the intervention group twice the size of the control group, thus hampering the blinding of the statistical analysis of the data.

Besides preventing informational bias, blinding may additionally avert adherence problems in the placebo group. During follow-up, unblinding will be allowed whenever the clinical management of adverse events requires disclosure of the individual's group to the attending physician and to the independent monitoring committee.

### Intervention

All contacts included in the study receive a single supervised dose of rifampicin or placebo. Either rifampicin or placebo is administered during the initial visit, but only after each contact has signed the ICF, undergone anamnesis, been clinically examined, and had their data collected.

The rifampicin dose consists of 600 mg, or 10 mg/kg body weight in contacts weighing less than 40 kg. Infants and children receive the dosage in a solution determined by weight [15]. All contacts must receive the BCG vaccine a maximum of 2 months after the single dose of rifampicin or placebo.

Maintaining the blinding poses some challenges because rifampicin often leads to reddish-colored urine, tears, and sweat. Rifampicin and placebo capsules have identical organoleptic properties even though starch placebos do not mimic the reddish coloration in the urine and elsewhere.

### Outcomes

The primary outcome of the present study is the development of new leprosy cases during follow-up.

The assessment of clinical disease is based on the identification of cutaneous lesions, with observed changes in sensitivity and thickened nerves [16]. Clinical diagnoses are ascertained by professionals with leprosy expertise and include a dermatologist and a nurse responsible for the dermatological, clinical, and previous history evaluations, as well as a physiotherapist in charge of neurological assessment.

When the contacts return for evaluation, those with suspected clinical leprosy will be submitted to bacteriological and histopathological testing and then classified according to the Ridley and Jopling scale (1966) [17] as: borderline-borderline; borderline-lepromatous; lepromatous-lepromatous; tuberculoid; borderline-tuberculoid; tuberculoid; or undetermined. Confirmed cases will also be grouped according to their grade of disability and bacilloscopic index (BI) as MB if BI-positive, or PB if BI-negative.

Secondary outcomes are: 1) the serological status of anti-PGL-1 prior and subsequent to chemoprophylaxis and before immunoprophylaxis; 2) the serological status of anti-LID-1 prior and subsequent to chemoprophylaxis and before immunoprophylaxis; 3) the PCR positivity, which is considered a marker of increased risk for developing leprosy; 4) IFN- $\gamma$  production in response to *M. leprae* before and after chemoprophylaxis; 5) adverse events potentially associated with rifampicin; 6) intercurrent clinical conditions due to intervention; and 7) concordance between rapid test and serology for anti-PGL-1.

### Follow-up

Recruitment strategies for the study include adapted routine ASA procedures that are recorded on the appropriate forms. Initially, identification, demographic, and socioeconomic variables are recorded along with type and length of time of index case cohabitation. The contacts are duly informed concerning the clinical forms of the disease, incubation periods, signs and symptoms, modes of transmission, and treatment regimens.

The contacts are submitted to a detailed physical examination including verification of a BCG scar, sensitivity testing, and a traditional dermatological examination to identify suspected leprosy lesions. The neurological evaluation covers inspection and palpation/percussion, together with the functional evaluation of the peripheral nerves and identification of deformities [18]. The cases detected in the initial evaluation are considered coprevalent contacts of their index cases, thus becoming index cases themselves and triggering a contact search.

After this first stage, signed informed consent is obtained from all participants aged 18 and over in addition to the parents/guardians of those up to 17 years of age. A signed assent form is also required for the 12- to 17-year-old participants.

The informed consent form includes: a medical description of leprosy; the role played by contact surveillance in disease control; the study objectives; the risks and benefits related to intervention; the commitment to participate in the study, including an initial evaluation, another after 2 months, and a third upon completing 1 year; concealed randomization of group participation; the possibility of the occurrence of adverse events; and the procedures to be followed if further assistance is needed accompanied by the data necessary to contact team members.

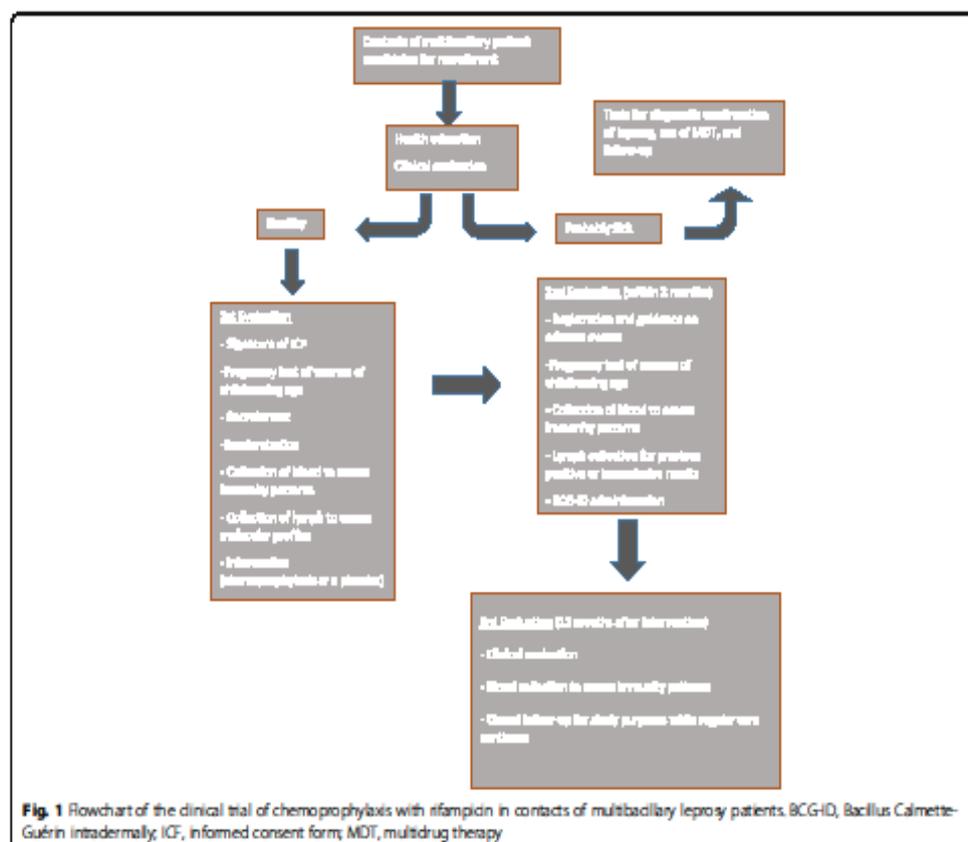
After signing the forms, 16 ml of blood is collected from adults and contacts aged 12 to 17 years for the baseline identification of the following immunological markers: anti-PGL-1, anti-LID-1, and IFN- $\gamma$  during the first evaluation, at the end of the second month (prior to BCG immunization), and 12 months subsequent to the initial intervention. All participants will undergo digital pulp blood sampling for rapid anti-PGL-1 testing during the initial evaluation and after 12 months following intervention. Children under 12 years of age will have only a digital pulp blood sample collected for rapid anti-PGL-1 test. This test has been validated by Bührer-Sékula et al. [10], and a simple verification of the agreement with the results of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (anti-PGL-I) in adults will be conducted in this study to inform of the limitations of the results in children, for whom ELISA (anti-PGL-I) will not be available.

Lymph from the right earlobe is obtained by dermal scraping for DNA/ML molecular investigation (PCR) during the first evaluation, but only from the participants over 12 years of age, since children under 12 years of age are less able to bear the discomfort. Another lymph sample is collected at the end of the second month in the event the result of the first examination is either positive or inconclusive. Lymph collection follows MH guidelines, according to which the specimen is stored in a sterile bottle immersed in a 70% alcohol solution [19].

The BCG vaccine is administered 2 months after the first clinical assessment has been made in contrast to the MH recommendation in that regard [18]. This alteration makes it possible to evaluate the immunological parameters of each participant in response to rifampicin alone on the one hand, and the placebo alone on the other. Since rifampicin has a significant bactericidal effect, a 2-month interval between the administration of rifampicin and BCG is planned to avert interference of the antibiotic in the immune response to this attenuated

live vaccine. Because of the slow progression of leprosy disease, however, the postponement of BCG vaccination for up to 2 months after receiving rifampicin should not substantially interfere with the protection conferred by BCG. Contacts under 1 year of age will be administered BCG only if they have not been vaccinated before. We clarified that participants are encouraged to seek care at the ASA Outpatient Clinic any time they present signs or symptoms indicated in the baseline interview. The flowchart of the trial is shown in Fig. 1.

The study is expected to last a total of 6 years with the understanding that all contacts participate in a minimum 1-year follow-up period. To minimize losses during that time, a search will be carried out in the official MH leprosy database, or SINAN, to identify new leprosy cases among ASA contacts that were originally diagnosed in another health care unit. The search variables will include the full names of the contact and his/her mother in addition to the date of birth of the former. Those who were not treated at ASA and are not on the SINAN database will be considered healthy.



The schedule of enrollment, interventions, and assessments of the study is shown in Fig. 2, Additional file 1. The "Close-out" is the end of follow-up for the study since participants will continue to have access to the outpatient clinic on a routine basis, as will all contacts. All participants are assessed at fixed points: upon recruitment/allocation, and after 2 and 12 months. Afterwards, case ascertainment continues until July 2021 as participants are encouraged to return whenever signs/symptoms (to which they are alerted) appear, or SINAN database discloses a new case that belongs to the study cohort.

#### Adverse events

Adverse events and clinical complications will be monitored throughout the study period. The symptoms and signs temporally related to the intervention are recorded on a specific form, regardless of any presumed causal association with the intervention.

While the probability of the occurrence of adverse events related to the administration of a single dose of rifampicin is low, the most common ones have been loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea, and orange or

reddish coloration of urine, saliva, feces, sweat, and tears. There may also be occurrences of colitis, facial flushing, hives, rashes, jaundice, liver failure, red spots on the skin, bleeding from the nose, gums, or vagina, anemia, flu symptoms, fever, weakness, headache, tremors, mental confusion, motor coordination disorders, transient visual changes, peripheral neuritis, and venous thrombosis [15].

Following blood collection, pain and bruising may take place at the puncture site, and auricular lobe lymph collection may also cause transient pain at the collection site.

In accordance with MH guidelines, BCG vaccination may lead to adverse reactions at the application site and in satellite lymph nodes, while severe systemic reactions [18] have very rarely been known to occur.

#### Laboratory methods

##### Serology for anti-PGL-1 and anti-LID-1

Serology is performed prior to administration of rifampicin/placebo, and 2 and 12 months after chemoprophylaxis. As such, 96-well plates are coated with 1 µg/ml

TIMEPOINT	Baseline	Allocation	Post-intervention			Close-out date
	Baseline	2 months	Pre-chemoprophylaxis	2 months post-chemoprophylaxis	12 months	July 2021 (Survey)
<b>SYMPTOMS</b>						
Slightly nervous	X					
Inflamed axilla	X					
Allergies		X				
<b>INTERVENTIONS</b>						
Interferon/Placebo			X			
<b>ASSESSMENTS</b>						
Baseline variables: Sociodemographic data, medical history, clinical evaluation	X					
Ascertainment of new leprosy cases			X	X	X	X
Diagnostic status of anti-PGL-1 and anti-LID-1 IgG, PCR, related to culture results and laboratory clinical evaluation			X	X	X	

**Fig. 2** Schedule, enrollment, intervention and assessments for the clinical trial of chemoprophylaxis with rifampicin in contacts of multibacillary leprosy patients. IFN: Interferon; LID, leprosy Infection Disease Research Institute diagnostic; PCR, polymerase chain reaction; PG, glycolipid phenolic

recombinant IID-1 or PGL-1 protein in a bicarbonate buffer for 18 h at 40 °C and blocked for 1 h at room temperature with phosphate-buffered saline (PBS)-Tween containing 1% bovine serum albumin (BSA). Serum samples are diluted in 0.1% BSA, added to each well, and incubated at room temperature for 2 h accompanied by shaking. Plates are washed and IgM HRP (Rockland Immunochemicals, Gilbertsville, PA, USA), is diluted in 0.1% BSA and then added to each well before incubation at room temperature for 1 h with shaking. After washing, the plates are developed with the peroxidase substrate, and the reaction is terminated by adding  $1\text{NH}_2\text{SO}_4$ .

#### **ML flow test**

A digital pulp blood sample will be submitted to the rapid test ML Flow implemented as part of the contact's routine examination in the ASA Outpatient Clinic in 2003. The test is read after 5 and 10 min and the result is considered valid when the control line is visible, and considered positive when a distinct staining reddish line is observed. When no staining or only a faint staining is visible the result is considered negative, as described by Bührer-Sékula and coworkers [10].

#### **Whole blood test for evaluation of the cellular immune response**

Heparinized whole blood is diluted 10 times in serum-free culture medium (RPMI 1640 supplemented with 100 U/ml penicillin, 10 µg/ml streptomycin, and 2 mM L-glutamine). The culture is stimulated or not with 10 µg/ml irradiated *M. leprae*. After 5 days, the plasma is collected to assess the concentration of IFN-γ using ELISA.

#### **PCR for DNA detection of *M. leprae***

The biological samples are collected according to MH and World Health Organization (WHO) recommendations and stored in a freezer at -70 °C or liquid nitrogen until processed. Samples of contact dermal scrapings of the right earlobes are likewise collected as per MH recommendations regarding leprosy diagnosis [16].

DNA extraction from the dermal scrape samples is performed using the DNeasy Blood and Tissue Kit as per the manufacturer's instructions (QIAGEN®) and aided by an extractor robot.

Real-time PCR assay is standardized to amplify a 16S gene sequence to determine the relative number of bacteria in the contact biological samples [13]. PCR reactions are prepared with Applied Biosystems reagents (Mastermix®) to a final volume of 25 µl.

#### **Statistical analysis**

The evaluation of the efficacy of chemoprophylaxis will be based on the occurrence of new cases of leprosy in both groups and will be measured at least at 1 year after the single dose of rifampicin. Over the period of 1 year, three evaluations will be carried out: at baseline, 2 months, and 12 months.

The total number of randomized participants will be analyzed to preserve the safeguards against selection bias and confounding ("intention-to-treat analysis"). An alternative analytical strategy ("per-protocol analysis") will disregard the data obtained from participants that did not meet the eligibility criteria and did not adhere to either of the intervention regimens or study procedures.

Evaluating the group that adhered to the protocol prevents classification bias that may result from analyzing the participants in the originally allocated group despite their not having followed the specifically planned procedures. Any discrepancies in the results of the two analytical strategies will be interpreted in light of the distribution of the baseline characteristics of the participants adhering to the protocol. The balanced distribution of covariates across comparison groups achieved by randomization could be lost as a result of violations in protocol.

The main explanatory variable defined by the study design is the intervention (rifampicin/placebo). Whereas univariate analyses will be performed to describe their baseline characteristics, bivariate analyses will explore the association between intervention and outcomes (response variables). Multivariate analyses (Cox regression) will be conducted to adjust the association estimates (hazard ratio for new cases) for covariates with any imbalance in group distribution. Subgroup analyses of effectiveness (derivatives of the measures of association) according to age, along with the BI and type of cohabitation with the index case, will be carried out.

Cox regression is used to estimate the conditional hazard ratio and the survival function based on longitudinal data from a dynamic cohort of individuals under surveillance for different periods. The hazard ratio estimates the magnitude of the association between chemoprophylaxis and leprosy. The measurement takes into account the different time periods that have elapsed between exposure (treatment/placebo) and the outcome (illness) for each participant until disease develops or follow-up is discontinued [20]. The survival curve will be required to handle open and continuous recruitment as well as censorship, and the survival rates can be estimated by conditional probability according to the strategy proposed by Kaplan and Meier. The statistical significance will be assessed by the Log-Rank test [21].

For all the analyses, a 5% significance level will be adopted, and 95% confidence intervals constructed for the estimates.

An interim analysis will be conducted at the end of the third year of the study to evaluate individuals who have had at least 1 year of follow-up. This analysis will verify whether the cessation of participant recruitment is warranted by the data collected thus far and will be an opportunity to revise sample calculations according to the results. Interim analysis will seek evidence of the effectiveness, or lack thereof, of chemoprophylaxis or any clear indications that the postulated effect is so unlikely that recruitment is no longer justified. The assessment will be based on the number of events accumulated thus far and the trend in the difference between comparison groups, and the discontinuation of the trial will be submitted to the Data Monitoring Committee.

The critical level of a  $z$  score to reject the null hypothesis in the interim analysis will be adjusted to 2.782 ( $p = 0.005$ ) in line with the O'Brien-Fleming protocol [22]. The conservative criterion in the interim analysis protects the study from the often-misleading results obtained from smaller samples.

#### Analyses of outcomes based on immunological and molecular parameters

The quantitative variables analyzed will be those related to the ELISA results on anti-PGL1, LID-1, and IFN- $\gamma$ . The optical density (OD) of each will be read at 450 nm. PGL-1 samples with OD > 0.25 will be considered positive while LID-1 samples will be considered positive with OD > 0.3. As for IFN- $\gamma$ , the reading will be performed according to the manufacturer's recommendations (eBioscience\*, San Diego, CA, USA).

Frequency distribution will be constructed to detect asymmetries and the need for scale transformation. The primary analysis will address measures of the central tendencies (mean and median), and those of dispersion (i.e., interquartile range, variance, and standard deviation).

For the continuous variables, paired measurements for each individual will result from blood samples obtained before receiving rifampicin and during the contact visit 2 months after receiving rifampicin and before receiving the BCG vaccine. The results obtained 12 months after the first blood collection will also be submitted to paired analysis with the  $t$  test comparing the mean values of any changes between the two groups.

The main explanatory variable is intervention (rifampicin/placebo). Bivariate and multivariate analyses (linear regression model) will consider the following major covariates: age group, bacilloscopic index (BI), and type of coexistence with the index case. The response variables will include the anti-LID-1, anti-PGL-1, and IFN- $\gamma$  measurements on a continuous scale. The effect of the

intervention will be evaluated and adjusted for the effects of the other explanatory variables.

Regarding the PCR results (positive/negative), bivariate and multiple analyses (logistic regression model) will include the same previously mentioned explanatory variables: age group, BI, and type of cohabitation with the index case. A 5% significance level will be adopted, and 95% confidence intervals will be constructed for the estimates. Data management will use Microsoft Access\*, and statistical analyses will be conducted using SPSS version 22.0 (IBM Corp., 2013).

#### Calculation of sample size

The sample size of this study was calculated on the basis of the primary outcome of the leprosy chemoprophylaxis among contacts using rifampicin associated with BCG vaccine. For the occurrence of this outcome a minimum follow-up time was set at 1 year.

Sample size calculations were based on the proportion of contacts that would likely develop leprosy per intervention group, currently estimated at 5% for the placebo group and 2% for the rifampicin group. With an allocation ratio of 2:1, the difference of 3 percentage points, a statistical power of 80% and a significance level of 5%, (corrected to 0.025 to account for the interim analysis), the study requires 829 participants in the intervention group and 415 controls for a total 1244 participants. Estimating a 20% loss during follow-up (based on previous ASA data), the total sample size would total 1493 participants (995 in the treatment group and 498 controls). This sample size is appropriate for the analysis of time to failure enabling the study to detect more subtle effects (hazard ratio 0.67). Assuming a 30% seropositivity for PGL-1 among controls, this sample size will provide 85% power to detect an 8 percentage point difference from the treatment group. For 2.5% LID-positive controls, the study has 77% power to detect a 2 percentage point difference. For 35% IFN- $\gamma$ -based susceptibility the study has an 80% power to detect an 8 percentage point difference. The calculations were performed via PASS11 software [23].

#### Discussion

The proposed study seeks to generate clinical and laboratory evidence that chemoprophylaxis combined with immunoprophylaxis may alter the natural course of sub-clinical infection by *M. leprae* by reducing the incidence of new cases and altering the laboratory parameters of infection. It is hoped that the results of the present study broaden the theoretical basis of the leprosy control program in Brazil.

The MH started a pilot project, referred to as PEP-hans, in a number of defined areas in the states of Pernambuco, Mato Grosso, and Tocantins in June 2015

[24]. The objective was to evaluate as closely as possible the effectiveness of postexposure chemoprophylaxis with one dose of rifampicin. The intervention is expected to reduce the risk of leprosy among contacts who present themselves to any health care facility nationwide under the Unified Health System (UHS), while keeping in mind the operational aspects involved in that initiative. Although PEP-hans evaluates the effectiveness of single-dose rifampicin in a population similar to the one in the present study, it differs in several methodological aspects such as the administration of rifampicin to contacts of index cases diagnosed up to 12 months beforehand and who received the BCG vaccine at baseline.

The authors consider that one of the advantages of the present study over PEP-hans is the evaluation of the immunological parameters before and after the administration of rifampicin (again, prior to the BCG vaccine) in the presence or absence of *M. leprae*. This strategy may expand our knowledge of the immune mechanisms that identify the contacts most susceptible to illness and may also contribute to the future development of diagnostic kits.

The ongoing MALTALEP clinical trial developed by Richardus et al. [25] also aims to evaluate the combined effect of single-dose rifampicin chemoprophylaxis and BCG immunoprophylaxis in new leprosy contacts. The present study shares the hypothesis that there is a combined effect of chemoprophylaxis and immunoprophylaxis but objectifies the gathering of information on the immunological parameters that have been influenced by the separate interventions in the same individual.

The above study and ours will carry out immunological and genetic analyses but at different times. MALTALEP will collect blood from 150 contacts in each randomized group within an 8-week period and within 1 and 2 years of follow-up. In our trial, however, blood collection will take place upon recruitment and then 2 and 12 months later. The results of these studies may be complementary to each other and, if so, be able to identify more effective strategies to manage contacts at greater risk and elaborate secondary preventive measures with rifampicin.

Research settings, particularly for experiments, may distance themselves from the "real world", so that results may not be reproducible under typical operational conditions prevailing in average public health care units. In this regard, the proposed intervention is simple enough to be easily incorporated into routine practice. Conversely, the laboratory tests may pose additional difficulties for the public health care services. The present study addresses day-to-day medical issues, but the limitations of the external validity of the results should be acknowledged.

Leprosy is a millennial disease and, although it shows a low mortality rate in recent times, it continues to present high morbidity with the loss of the capacity to

work accompanied by pernicious social stigmatization, often making it difficult to approach possible leprosy patient contacts.

Chemoprophylaxis represents an opportunity to increase the impact on contact control to prevent the rise of new cases while infection markers will allow the contacts with the highest potential to benefit from this intervention. The results of this trial could make a considerable contribution to the prevention and containment of leprosy and to a more robust clinical management of contacts who become infected. With the additional resources available for clinical investigation and prophylaxis, it may be possible to more readily engage leprosy contacts to fully comply with all medical recommendations.

### Trial status

The recruitment started in July 2015; participants are currently being recruited, and we expect to close in July 2020. An interim analysis will be performed in July 2018, and the final analysis will be performed in July 2021. This is protocol version 4.

### Additional file

**Additional file 1:** SPIRIT 2013 Checklist Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents. (PDF 172 kb)

### Abbreviations

ASA: Ambulatory Sousa Amálio; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; BI: Bioluminescent Index; BSA: Bovine serum albumin; EISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; ICF: Informed consent form; IDRI: Infectious Disease Research Institute; IFN: Interferon; LD: Leprosy IDRI diagnostic; MB: Multibacillary; MDI: Multidrug therapy; MH: Ministry of Health; OD: Optical density; PB: Paucibacillary; PCR: Polymerase chain reactor; PGL-I: Glycolipid phenolic I; WHO: World Health Organization

### Acknowledgements

The authors wish to thank the Ambulatory Sousa Amálio (ASA), the Leprosy Laboratory, and the Oswaldo Cruz Institute for their clinical and laboratory support, and Judy Grevan for editing the manuscript.

### Funding

This study was funded by the Foundation for Research of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ).

### Authors' contributions

DSdS and NCD were involved in designing the trial and developing the project as well as in drafting and reviewing the manuscript. They will also be responsible for recruiting, selecting, and collecting patient clinical data. ROP and MOM were involved in the trial design, project development, and in writing and reviewing the manuscript. In addition to acquiring funding, LABC took part in the trial design, project development, and in drafting and reviewing the final manuscript. AMS and JACN also participated in designing the trial, evaluating patients, and collecting patient clinical data. ENS was engaged in project development together with drafting the manuscript and its subsequent review. All authors have read and approved the final manuscript.

### Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the Ethics Committee of the Oswaldo Cruz Institute (IOC/HOCRLIZ) under the registration numbers CAE 416784/158.0000.5248 (19 June 2015) and CAEE 535200164.0000.5248 (17 January 2017), and registered on the platforms of the Brazilian Registry of

Clinical Trials (ReBEC) under number RBR-69QK5P on 1 June 2017. The study follows the standards established in the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice Guidelines and Document of the Americas (Pan American Health Organization, 2005). It abides by the Brazilian ethical norms (Resolution CNS No. 466/12 and Resolution CNS No. 510/16) regulating research on human beings. Candidates are duly informed that their participation in the study is totally voluntary and that they may leave the study without any restrictions in the health care they receive from then on. Support during the follow-up period to manage the occurrence of any adverse events and evaluate any suspected cases of leprosy is assured. The study procedures will ensure the privacy rights of all participants (locked file cabinets and free access to the study dataset). The results of this research will only be presented in an aggregate way to prevent any personal identification of the participants. A data monitoring committee comprising independent experts in leprosy control, clinical research, and statistics will oversee the study development. They will receive timely reports of protocol amendments, incidents, and adverse events and data analysis. The committee's meetings will be covered to assess interim and final analyses and their results.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Author details

<sup>1</sup>Sérgio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil. <sup>2</sup>Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Received: 6 June 2017 Accepted: 28 March 2018

Published online: 22 April 2018

#### References

- World Health Organization. Weekly epidemiological record. 4 September 2015, 90th Year. No. 36, vol. 90. 2015. p. 461–76. <http://www.who.int/wer/2015/wer9036.pdf?ua=1>. Accessed 2 Feb 2017.
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2 September 2016, 91st Year. No. 35, vol. 91. 2016. p. 405–20. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249601/WER9135.pdf?sequence=1>. Accessed 2 Feb 2017.
- Lockwood DN, Shetty V, Penna GO. Hazards of setting targets to eliminate disease: lessons from the leprosy elimination campaign. *BMJ*. 2014;348:g1136.
- Ministry of Health. General detection rate of new cases of leprosy, states, Brazil. 2015. Source: Fonte: SINAN/SVS/MS. 31/05/2016. <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/07/07/taxa-de-dete---o-geral-de-casos-novos-de-hansen-ase-estados-Brasil-2015.pdf>. Accessed 2 Feb 2017.
- Duppre NC, Camacho LA, de Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JA, et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(7):631–8.
- Duppre NC, Camacho LAB, Sales AM, Ilaramendi X, Nery JAC, et al. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1711. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001711>.
- Bagshaw A, Scott GC, Russell DA, Wigley SC, Merianos A, Berry G. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Kariwai, Papua New Guinea, 1963–79. *Bull World Health Organ*. 1989;67(4):389–99.
- Moet FJ, Rihan D, Oskam I, Richardus JH. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7647):761–4.
- Richardus RA, Butlin CR, Alamb K, Geluk NKA, Richardus JH. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: an observational study in Bangladesh. *Vaccine*. 2015;33(1):62–7.
- Böhre-Sékula S, Smits HL, Guszenhoven GC, van Leeuwen I, Amador S, Fujimura T, Nater PR, Oskam I. 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;41(5):1991–5.
- Duthie MS, Goto W, Inron GC, Reeco ST, Cardoso LP, Martelli CM, Stefani MM, Nakatani M, de Jesus RC, Netto EM, Balagon MV, Tan E, Gelber RH, Maeda Makino Y, Hoff DM, Reed SG. Use of protein antigens for the early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(11):1400–8.
- Martinez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scdlard D, Truman R, Moraes MQ, Williams DL. Molecular determination of *Mycobacterium leprae* viability by use of real time PCR. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2124–30.
- Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MD. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;10(1):e1354.
- Sampaio BP, Moreira AL, Kaplan G, Alim MF, Duppre NC, Miranda CF, Sarno EN. *Mycobacterium leprae*-induced interferon-gamma production by household contacts of leprosy patients: association with the development of active disease. *J Infect Dis*. 1991;164(5):990–3.
- Rifampina Package Insert. [http://www.anvisa.gov.br/dotavisa/ila\\_publica/fm/visualizarRUBa.asp?NuTranaca=9457492015&pidAnexo=2916409](http://www.anvisa.gov.br/dotavisa/ila_publica/fm/visualizarRUBa.asp?NuTranaca=9457492015&pidAnexo=2916409). Accessed 30 Aug 2016.
- Ministry of Health. Epidemiological Surveillance Guide, Ministry of Health, 2009. 2009. Available at: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_7ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf). Accessed 2 Feb 2017.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr Other Mycobact*. 1966;34:255–73.
- Ministry of Health. Guide for the Control of Leprosy. Brasília: Ministry of Health, Secretariat of Health Policies, Department of Attention; 2002.
- Ministry of Health. Health Surveillance Secretariat. 2010 Guide to technical procedures on leprosy. Brasília. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_procedimentos\\_tecnicos\\_corticosteroides\\_hanseniose.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseniose.pdf).
- Hitaikala VN. Analysis alternatives for a binary endpoint in cross-sectional and longitudinal studies. Dissertation presented to the Federal University of Pelotas as part of the requirements of the Postgraduate Program in Epidemiology, Master's Degree, 1999.
- Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–81.
- Flint AJS. *Clinical Trials - A Methodologic Perspective*. Second Edition. 2005. Wiley Interscience. Wiley Publication.
- Hintze J. PASS 11. NCS, LLC, Kaysville; 2011. <https://www.ncss.com/download/pass/updates/pass11/>. Accessed 2 Feb 2017.
- Ministry of Health. Chemoprophylaxis of contacts of leprosy patients with rifampicin in a single dose—Report of Recommendation. CONITEC. June 2015, n° 165 MS / CGHDE / DEWT / SVS. General Coordination of Leprosy and Eliminating Diseases - PEP-HANS Brazil Operation of Post-Exposure Prophylaxis with Immuno and chemoprophylaxis for leprosy contacts. 2016.
- Richardus RA, Alam K, Rihan D, Feenstra SG, Geluk A, Richardus JH. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALEP study). *BMC Infect Dis*. 2013;13:456.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



### 4.3 ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA

O método para o estudo de coorte retrospectivo está contemplado no artigo: “O impacto do tratamento do paciente de hanseníase e o exame precoce dos contatos como forma de bloqueio na evolução da doença”, localizado no CAPÍTULO V.

## 5 CAPITULO IV

### 5.1 RESULTADOS

#### **5.1.2 Artigo formatado: “Análise exploratória sobre os marcadores imunológicos de contatos de pacientes com hanseníase multibacilar inseridos em ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina aliada a vacina BCG”**

Daiane S dos Santos; Nádia Cristina Duppre; Mariana de Andrea Hacker; Anna Maria Sales; Tatiana Pereira da Silva; Roberta Olmo Pinheiro; Milton Ozório Moraes; Euzenir Nunes Sarno; Luiz Antônio Bastos Camacho.

### **RESUMO**

Os contatos de pacientes com hanseníase são o grupo de maior risco para o adoecimento. O amplo espectro clínico e histopatológico da hanseníase é dependente da resposta imunológica dos indivíduos, e o monitoramento dos marcadores da imunidade humoral, celular, e marcadores moleculares de infecção é uma estratégia para o diagnóstico precoce de casos e para a identificação daqueles mais indicados para receberem quimioprofilaxia. Esse artigo visa explorar a influência da quimioprofilaxia e imunoprofilaxia nos títulos de anticorpos para PGL-I, LID-1, na PCR e no IFN-gama em contatos de pacientes com hanseníase multibacilares. Método: Trata-se de uma análise exploratória do ensaio clínico de avaliação da efetividade da quimioprofilaxia com dose única de rifampicina para hanseníase. As variáveis desfecho analisadas foram os títulos de anti-PGL-I, anti-LID-1, a concentração sérica de IFN-gama e PCR; as variáveis independentes foram: intervenção (placebo/rifampicina), sexo, idade, cor, escolaridade, consanguinidade e tipo de convivência com o caso índice (CI), cicatriz e vacina com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG), e índice baciloscópico (IB) do CI, e anti-PGL-I por MLflow. As variações nos marcadores foram comparadas nos indivíduos submetidos à intervenção (rifampicina/placebo), foi adotado nível de significância de 5%. Resultados: Houve diminuição longitudinal das médias das titulações do anti-PGL-I no grupo

rifampicina e placebo. O anti-LID-1 nos grupos rifampicina e placebo apresentou declínio ao longo dos momentos e com pequeno aumento após intervenção+vacina BCG, porém no grupo placebo apresentou aumento maior na última avaliação. O IFN-gama apresentou queda acentuada no momento pós intervenção no grupo rifampicina diferente do grupo placebo que apresentou uma elevação. A PCR apresentou diminuição na positividade no grupo rifampicina, embora sem significância estatística, Conclusão: O uso da rifampicina parece ter diminuído o estímulo para produção de anti-LID-1, ter causado efeito pró-inflamatório aumentando a concentração de IFN-gama, além de proporcionar maior redução na positividade do PCR. No entanto as flutuações no anti-LID-1 e no IFN-gama devem ser interpretadas com ressalvas devido ao tamanho da amostra e das perdas de seguimento

**Palavras chave:** hanseníase, contatos, quimioprofilaxia, ensaio clínico, controle.

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a meta de alcançar uma prevalência de até um caso detectado de hanseníase para 10.000/habitantes até o ano 2000 (WHO, 1993; WHO, 2000). Passados dezoito anos do estabelecimento dessa meta, o número total de casos novos registrados anualmente continua elevado no mundo, evidenciando que a transmissão permanece. Tal fato é evidente no Brasil, onde em 2010 foram registrados 34.894 casos e, que apesar da diminuição de 23% no número total de casos, em 2017 ainda registrou 26.875 casos novos, o que corresponde a uma taxa de prevalência de 1,35 casos por 10.000 habitantes (MS, 2018a).

A estratégia atual de controle da hanseníase proposta pela OMS (2016-2020) tem, entre outros objetivos, fortalecer os programas de controle, eliminar as complicações, reduzir o estigma, enfatizar a assistência às populações vulneráveis, a detecção de casos novos entre os contatos, e a avaliação da profilaxia pós-exposição (WHO, 2016). Essa estratégia é complementar a que foi estabelecida para o período entre 2011-2015, a qual propôs a redução de 35% na detecção de grau de incapacidade 2, indicador robusto de mapeamento da detecção de casos, que objetiva reduzir o atraso no diagnóstico e medir a qualidade dos serviços. Além desses objetivos, também já buscava explorar o uso da

quimioprofilaxia entre os contatos (Alberts et al, 2011; MS, 2016).

Segundo Moet e colaboradores (2006), contatos de pacientes com hanseníase são conhecidos por terem um maior risco de adoecimento do que a população em geral. Embora já se tenha avançado na identificação do grupo de contatos como chave para a interrupção da transmissão, ainda são necessárias estratégias para conter o adoecimento no *cluster* de contatos mesmo com o tratamento do caso índice presumido ou identificado. Em 2008, esse mesmo autor e colaboradores, focados em identificar a prevalência oculta, realizaram um estudo transversal em Bangladesh, área de alta endemicidade, e encontraram uma prevalência seis vezes maior na população em geral do que a registrada, indicando que estratégias para a busca desses casos devem ser contempladas na assistência à hanseníase (Moet et al, 2008). Esses achados sugerem que casos não diagnosticados, seja por falta de avaliação clínica, ou por não apresentarem sinais e sintomas quando avaliados, podem manter a cadeia de transmissão.

Os aspectos genéticos e ambientais parecem contribuir para que os indivíduos expostos ao *M. leprae* elaborem diferentes perfis de resposta imune frente ao bacilo (Moet et al, 2006). *M. leprae* é um bacilo de crescimento extremamente lento, com alto poder infectante e baixo poder patogênico (MS, 2017). Acredita-se que após a exposição, apenas 5% dos indivíduos apresentem os sintomas da doença (MS, 2017; MS, 2018b). Entre os que desenvolvem a doença, o início dos sintomas pode ocorrer num período de 2 a 10 anos após a exposição e, muitas vezes, o mesmo já se apresenta associado ao comprometimento do nervo periférico, de modo que estratégias de identificação de infecção subclínica em contatos com hanseníase têm sido consideradas prioritárias para o controle e erradicação da doença (Fine, 1982).

A busca por um marcador sorológico que possa ser utilizado no diagnóstico da hanseníase não tem apresentado bons resultados em função da heterogeneidade das formas clínicas da doença. Sabe-se que pacientes multibacilares produzem anticorpos contra antígenos específicos de *M. leprae* em níveis mais altos, já pacientes paucibacilares respondem pouco aos testes sorológicos. No entanto, células de sangue periférico desses pacientes, quando estimuladas com diferentes antígenos micobacterianos, produzem citocinas como IFN-gama, decorrentes da ativação da resposta imune celular (Oskam et al., 2003, Montoya & Modlin 2009; Modlin 2010). Baseado em tais achados, poderia se esperar que a sorologia não fosse uma boa alternativa para o diagnóstico precoce da

doença. No entanto, estudos que buscaram analisar o valor prognóstico da sorologia, com a titulação de anticorpos específicos contra o glicolípido fenólico-1 (PGL-I), antígeno específico da superfície celular de *M. leprae*, observaram que os contatos PLG-I (+) apresentaram um claro aumento no risco de desenvolver hanseníase (Duppre et al, 2008; Dupre et al, 2012). Porém, apesar de elevado título sérico de anticorpos anti-PGL-I ser um indicador da presença do *M. leprae*, muitos contatos com sorologia positiva não desenvolvem a doença (Oskam et al, 2003).

Recentemente, Duthie e colaboradores (2007), buscando otimizar a utilização de testes sorológicos com potencial para o diagnóstico precoce em contatos, avaliaram diferentes antígenos e demonstraram que o LID-1 (proteína de fusão dos antígenos ML0405 e ML2331) é capaz de fornecer um diagnóstico sorológico precoce de casos MB entre contatos. Nesse estudo a detecção da elevação de anti-LID-1 foi observada antes do desenvolvimento das manifestações clínicas em 7 de 11 contatos com uma antecedência de 6 a 8 meses.

Em combinação à sorologia é provável que o uso da detecção molecular do *M. leprae*, através da ferramenta “polymerase chain reaction”(PCR), seja eficaz para identificar aqueles com maior risco dentro do grupo dos contatos (Araújo et al, 2012). Gama e colaboradores em 2018 observaram contatos com PCR positivo (23,89%) que eram assintomáticos na avaliação clínica o que indicou uma transmissão ativa no grupo avaliado, e como estratégia de prevenção foi sugerido que o qPCR fosse usado para acompanhar os contatos de hanseníase para confirmar ou descartar infecção subclínica, a fim de que os suscetíveis possam receber quimioprofilaxia (Gama et al, 2015).

Apesar dos dados promissores obtidos em alguns estudos, ainda não está claro o porquê de vários contatos com sorologia positiva não adoecerem e, ao mesmo tempo, contatos com sorologia negativa apresentarem sintomas. É possível que outros componentes também sejam importantes. Estudo anterior de nosso grupo em 1997 demonstrou que contatos que evoluíram para o adoecimento apresentavam níveis reduzidos de IFN- $\gamma$  em resposta aos antígenos de *M. leprae* quando comparado aos contatos que não adoeceram durante o período de acompanhamento (Sampaio et al., 1997).

Segundo Geluk e colaboradores (2012) a produção de IFN- $\gamma$  induzida por proteínas de *M. leprae* identifica indivíduos altamente expostos e, portanto, com maior

risco de desenvolver hanseníase, considerando que um fenótipo resistente a *M. leprae* é associado a uma resposta protetora Th1 caracterizada por secreção consistente de IFN-gama aos antígenos micobacterianos.

Uma vez que a população de contatos de pacientes multibacilares é a mais exposta, uma importante ferramenta de controle da doença é a quimioprofilaxia. Atualmente, a prevenção da hanseníase é baseada na detecção precoce e no manejo de contatos dos casos novos diagnosticados com a doença (WHO, 2016). A imunoprofilaxia e a quimioprofilaxia demonstraram ser eficazes para contatos de pacientes com hanseníase (Smith et al., 2000; Moet et al., 2008). Vários regimes de quimioprofilaxia têm sido administrados aos contatos, com dapsona, acedapsona ou rifampicina em dose única (RDU), e têm demonstrado eficácia entre 49-60% (Smith et al., 2000; Reveiz et al, 2009; Moet et al., 2008).

A evidência mais consistente de que a quimioprofilaxia com rifampicina pode ser uma estratégia adicional de controle realizada junto aos contatos veio a partir do ensaio clínico duplo cego realizado por Moet e colaboradores em 2008 em Bangladesh, estudo COLEP “Contact Leprosy Patient”. Esse estudo observou uma redução significativa na incidência de hanseníase de 57% nos dois primeiros anos de seguimento.

Uma vez que é um percentual reduzido de pacientes que evolui clinicamente para a doença, questiona-se a necessidade de utilização do esquema quimioprofilático em toda a população. Portanto, a seleção da população com maior risco de adoecimento parece uma estratégia mais eficaz. Diante desse questionamento, no presente estudo investigamos o perfil sorológico anti-PGL-I e anti-LID-I, bem como a produção de IFN-gama sérico em amostras provenientes de contatos de pacientes multibacilares antes e após a quimioprofilaxia com rifampicina dose única (RDU) e a vacina com BCG.

O presente artigo trata de uma análise preliminar do ensaio clínico de quimioprofilaxia com dose única de rifampicina em contato de pacientes multibacilares (Dos Santos et al., 2018), e visa investigar o papel da quimioprofilaxia e da imunoprofilaxia na modulação dos títulos séricos de anti-PGL-I, anti-LID-1 e também das concentrações séricas de IFN-gama como parte de um estudo mais amplo que pretende identificar um perfil de resposta compatível com maior suscetibilidade de adoecimento entre os contatos de pacientes multibacilares.

## **2 MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do Estudo**

Esta é uma análise preliminar dos resultados da sorologia de anti-PGL-I e anti-LID-1, e da concentração sérica de IFN-gama; parte do ensaio clínico duplo-cego e randomizado para avaliação da efetividade clínica da quimioprofilaxia com dose única de rifampicina na prevenção do adoecimento em contatos de pacientes com hanseníase multibacilar, e sua influência nos parâmetros imunológicos de exposição ao *M. leprae*. Esse estudo se encontra em andamento por necessitar de um tempo prolongado para a mensuração da proposta principal e tem por base o protocolo “Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial” (Dos Santos et al, 2018).

### **2.2 Local do estudo**

Os contatos foram recrutados no Ambulatório de Souza Araújo (ASA), centro de referência em assistência à hanseníase, associado ao Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz. Em parceria com o Laboratório de Hanseníase, o ASA vem desenvolvendo, há várias décadas, atividades clínicas, laboratoriais, educacionais e de pesquisa nas áreas de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e prática clínica, além de fornecer acesso a cuidados básicos e testes diagnósticos complexos.

### **2.3 Populações do estudo**

A população do estudo foi de contatos de pacientes de hanseníase com a forma clínica multibacilar e assistidos no Ambulatório Souza Araújo que foram recrutados para o ensaio clínico, entre o período de 18/09/2015 e 31/03/2018 (com intervalo de 12/2015 até 07/2016). Esses contatos foram provenientes da cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana como parte da vigilância de contatos dos casos índices assistidos no ambulatório e encaminhados por serviços de saúde, públicos e privados, ou que compareceram espontaneamente.

A inclusão dos contatos no estudo foi condicionada pelos seguintes critérios: (1)

contatos de pacientes com hanseníase MB que concordaram em se submeter à quimioprofilaxia; (2) idades entre 6 meses e 70 anos; (3) anuência expressa de se submeter a avaliações clínicas e realização de testes sorológicos; (4) disponibilidade para acompanhamento; e (5) um firme compromisso de retornar para a vacinação dentro de dois meses e ser avaliado clinicamente ao final de 12 meses. O período mínimo para detectar o efeito postulado foi de 12 meses.

Na randomização a razão de alocação foi de 2:1, dois grupos de intervenção para um de controle, de forma a ampliar a informação gerada sobre a quimioprofilaxia. Essa razão de alocação impede que a análise dos dados seja cega.

A rifampicina e o placebo tem apresentação idêntica de mesmo odor, sabor, cor e formato. Todos os pesquisadores participaram das etapas do protocolo sem conhecimento do grupo de alocação, com exceção de dois integrantes da equipe não participaram da coleta e análise dos dados, mas são responsáveis pela dispensação da rifampicina e do placebo, pela abertura e guarda dos envelopes de randomização, etiquetagem dos documentos do estudo e administração dos medicamentos conforme alocação no estudo.

## **2.4 Seguimento**

Os dados coletados foram obtidos de acordo com o fluxo estabelecido no protocolo do ensaio clínico, no qual foram previstos três momentos de coleta de amostras de sangue venoso em maiores de 12 anos de idade para avaliação dos títulos de anti-PGL-I, anti-LID-1 e concentração sérica de IFN-gama.

O recrutamento dos indivíduos seguiu a rotina de procedimentos para vigilância de contatos no ASA, com registro de variáveis demográficas e epidemiológicas; educação para a saúde em hanseníase; avaliação clínica com exame dermatológico e neurológico, estabelecimento do status vacinal para BCG. Os contatos considerados indenes foram convidados para a participação no ensaio de quimioprofilaxia e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Amostras de aproximadamente 16 ml de sangue foram coletadas para a avaliação de: anti-PGL-I, anti-LID-1 e IFN-gama sérico, na primeira avaliação, no segundo mês (antes da imunização com a BCG) e 12 meses após a intervenção (rifampicina/placebo). Crianças com idade igual ou menor de 12 anos realizaram somente coleta de sangue de polpa digital para teste rápido anti-PGL-I (ML-

flow) nos mesmos períodos. Adultos também coletaram raspado dérmico do lóbulo auricular para realização de PCR no baseline, na 2ª avaliação, 2 meses, (em casos inconclusivos ou positivos) e na 3ª avaliação, 12 meses.

## **2.5. Avaliação de títulos de anticorpos e concentração sérica de IFN-gama**

A sorologia para PGL-I foi realizada em amostras de soro coletadas antes da quimioprofilaxia, 2 meses e 1 ano após, em metodologia previamente descrita por Bühner-Sékula e colaboradores usando o ML Dipstick (Bühner-Sékula et al., 1998) e o teste ML flow (Bühner-Sékula et al., 2003). Os títulos de anticorpos foram avaliados por ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent assay). Para isso, placas de 96 poços foram recobertas com 1 µg/mL de proteína recombinante LID-1 ou 0,25 µg/mL de epítipo sintético de PGL-I derivado de célula B, conjugado a albumina sérica bovina (NDO-BSA), em tampão bicarbonato por 18h a 4<sup>0</sup>C e bloqueados por 1h à temperatura ambiente com PBS-Tween com 1% BSA. As amostras de soro foram diluídas em 0.1% BSA, adicionadas em cada poço e incubadas a temperatura ambiente por 2h com agitação. As placas foram lavadas e HRP IgM ou IgG (Rockland Immunochemicals, Gilbertsville, PA), diluídos em 0,1% BSA, foi adicionado em cada poço e incubado à temperatura ambiente por 1h com agitação. Após a lavagem, as placas foram reveladas com o substrato da peroxidase e a reação foi finalizada pela adição de 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A densidade ótica (OD) de cada poço foi lida a 450 nm

A análise da concentração sérica de IFN-gama foi realizada por ELISA, através da utilização do kit Human IFN-gamma ELISA Ready-SET-Go™, conforme as instruções do fabricante (eBioscience).

## **2.6 Variáveis Exploradas**

As variáveis de interesse foram os títulos anti-PGL-I, anti-LID-1 e da concentração sérica de IFN-gama. Essas variáveis foram analisadas de forma contínua e categorizada. Para a categorização dos títulos de anticorpos e concentração de IFN-gama foram considerados os pontos de corte para negatividade ou positividade com base na leitura da densidade ótica. Para o anti-PGL-I foram considerados resultados positivos OD>0,25; para o anti-

LID-1 OD $>0,30$  e, para o IFN-gama, concentrações acima de  $>50\text{pg/mL}$ . As variáveis independentes foram: intervenção (rifampicina/placebo), idade: contínua e categorizada ( $\leq 15$  anos e  $>15$  anos); cor (branca, parda, preta); escolaridade (acima de 10 anos de estudo, entre 4 e 10, e menos de 4 anos de estudo e analfabetos); tipo de convivência (intradomiciliar e extradomiciliar), consanguinidade com o caso índice; índice baciloscópico do CI contínua e categorizada ( $>0$  - $<3,0$  e  $>3,0$ ); cicatriz vacinal e aplicação da vacina BCG; anti-PGL-I por ML-flow (positivo, negativo). Duas variáveis foram derivadas a partir das diferenças dos títulos anti-PGL-I, anti-LID-1 e da concentração sérica de IFN-gama pós intervenção (rifampicina/placebo) e o baseline (pré-quimioprofilaxia); e entre pós intervenção+BCG e o baseline; a partir disso as médias das variações foram comparadas nos grupos de intervenção (rifampicina/placebo).

## 2.7 Análise estatística

Foram avaliados 217 contatos recrutados entre 15/09/2015 e 31/03/2018 (com um intervalo de 10/12/2015 até 01/07/2016), fração correspondente a 14,5% da amostra total esperada no ensaio clínico, que é de 1493, segundo protocolo de estudo (Dos Santos et al., 2018).

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva de todos os contatos incluídos segundo as variáveis selecionadas. Após, uma análise seccional segundo os resultados de anti-PGL-I, anti-LID-1 e concentração sérica de IFN-gama para cada grupo. Foram calculados odds ratio e intervalo de confiança considerando nível de confiança de 95%. Essas análises foram realizadas segundo intenção de tratamento e segundo o protocolo.

Em seguida foi feita a avaliação da distribuição dos dados através de histogramas e do teste de Shapiro-Wilk. Considerando a assimetria encontrada na distribuição dos marcadores imunológicos, optou-se pela realização do teste de Mann-Whitney entre os títulos dos anticorpos e a concentração sérica de IFN-gama e os grupos de intervenção por comparação de médias, em cada avaliação realizada (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup>) e entre as variações entre o baseline e o pós intervenção (placebo/rifampicina) e entre o baseline e o pós intervenção+BCG, sendo considerado um nível de significância de 5%.

Os dados passaram por transformações logarítmicas, e gráficos de distribuição cumulativa reversa foram construídos para a visualização das proporções dos títulos de

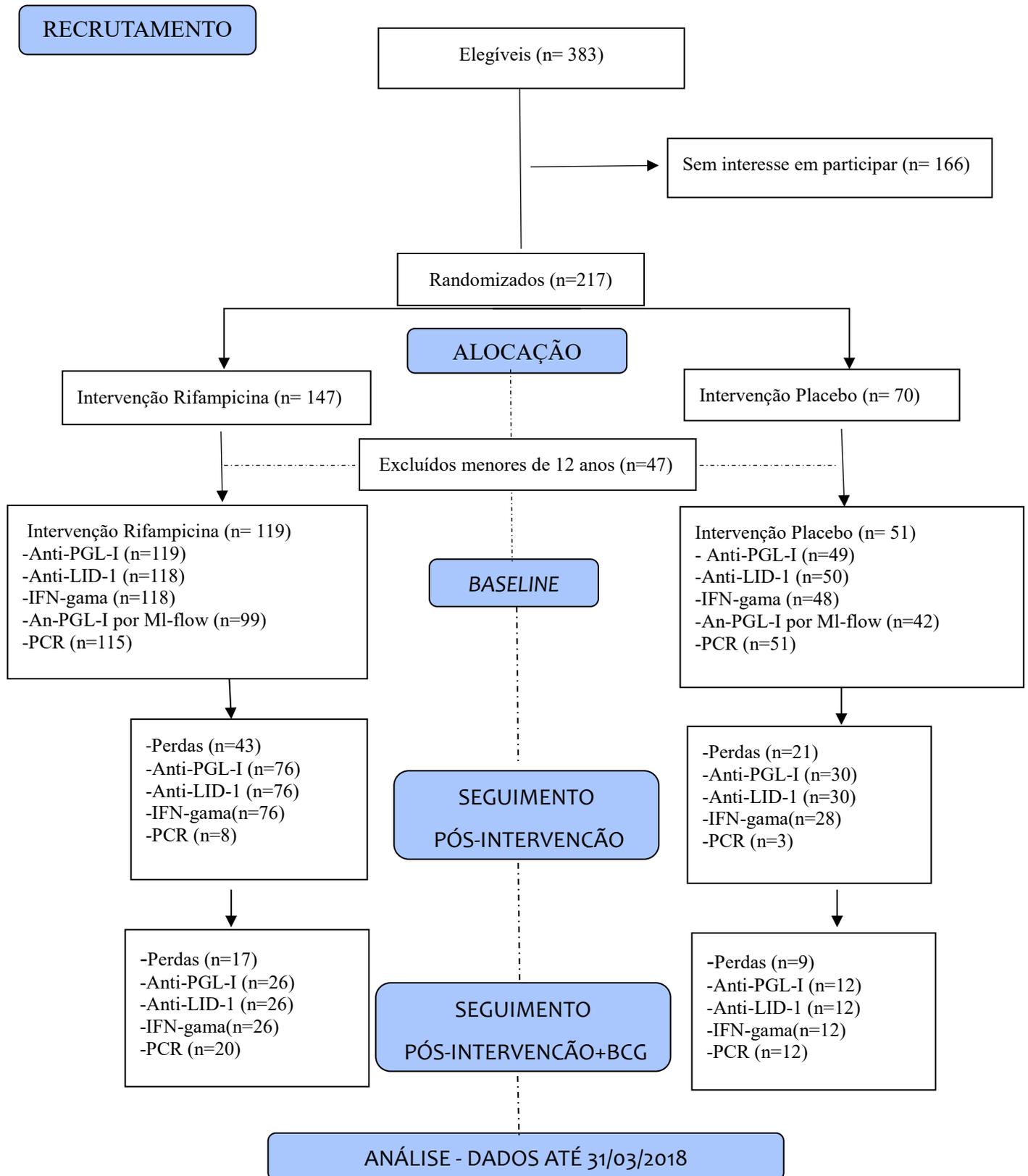
anti-PGL-I, anti-LID-1 e da concentração sérica de IFN-gama (Reed et al, 2018) (Figuras 1, 2 e 3); a significância estatística foi avaliada pelo teste Log-Rank (Kaplan & Meier, 1958). E a correlação linear entre os títulos de anti-PGL-I e anti-LID-1 e da concentração sérica de IFN-gama foi avaliada em diagrama de dispersão e com coeficiente Spearman.

### **3 RESULTADOS**

Dos 217 contatos recrutados até 31/03/2018, 170 são os adultos incluídos nessa análise. Desses, retornaram em 2 meses 76/119 (64%) no grupo rifampicina (perda de 36%) e 30/51 (59%) no grupo placebo (perda de 41%).

Em 12 meses retornaram 26/76 (34%) no grupo rifampicina (perda de 66%) e 12/30 (40%) no grupo placebo (perda de 60%) (Figura 1).

**Figura 1- Fluxograma do ensaio clínico de quimioprofilaxia com rifampicina em contatos de pacientes com hanseníase multibacilar até 31/03/2018**



### 3.1 Distribuição dos contatos para variáveis sócio-demográficas e clínico-epidemiológicas

A 1ª avaliação representa o baseline dos contatos recrutados, a 2ª avaliação é o momento pós intervenção (rifampicina/placebo), e a 3ª avaliação o momento pós intervenção+vacina BCG. A descrição dos dados no baseline (Tabela 1) se deu por grupo de intervenção (rifampicina/placebo), e considerando o processo randômico de 2:1 (2 rifampicina: 1 placebo), o maior número de indivíduos se encontra no grupo rifampicina. Foram descontados menores de 12 anos, visto que os desfechos de interesse nessa análise são os títulos de anti-PGL-I, anti-LID-1, a concentração sérica de IFN-gama e o PCR, que somente foram realizados em maiores de 12 anos.

A média de idade dos indivíduos foi 28 anos (D.P.=18,0) (dado não tabelado), a maior proporção foi de indivíduos acima de 15 anos 74,8% no grupo rifampicina e predominância do sexo feminino de 58,6% no grupo placebo. A cor da pele branca foi predominante em ambos os grupos de intervenção, no grupo rifampicina brancos foram 45,1%, pardos 26,4% e negros 28,5%. A escolaridade superior a 10 anos de estudo apresentou maioria em ambos os grupos (placebo:55,7%, rifampicina:62,8%). Contatos consanguíneos (placebo: 80,9% e rifampicina:70,8%) e com convivência intradomiciliar com o CI (placebo e rifampicina com 61% cada) foram a maioria.

Uma cicatriz da vacina BCG esteve presente na maior parte dos participantes (placebo: 64,4%, rifampicina:58,6%). O teste qualitativo para o anti-PGL-I pelo ML-flow com resultado positivo apresentou sua maior proporção no grupo rifampicina 7,5%. Coerente com o critério de inclusão de contatos de pacientes multibacilares, houve acentuado predomínio de IB acima de 3,0 (68,1% no grupo placebo) com valor médio de 3,4 e mediana de 3,5 (dado não tabelado).

Houve uma distribuição equilibrada das proporções entre os grupos de intervenção, com predominância de mulheres, maiores de 15 anos brancas, com mais de 10 anos de estudo, consanguíneas e com convivência intradomiciliar com o caso índice, apresentando uma cicatriz de BCG. A exposição a altas cargas de *M. leprae* também foi evidenciada pelo maior número de contatos expostos ao IB maior do que 3,0.

No *baseline*, em relação à comparação entre a análise por intenção de tratamento e a análise por protocolo, observamos a perda de 2 indivíduos recrutados por desvio de

protocolo, que receberam o placebo, tratavam-se de menores de 12 anos, portanto, haviam realizado coletas para avaliação dos marcadores por ELISA e no teste rápido qualitativo para anti-PGL-I foram negativos.

Segundo o diagrama de dispersão utilizado para avaliar a correlação entre os marcadores anti-PGL-I, anti-LID-1 e a concentração sérica de IFN-gama no baseline não há uma correlação linear entre os marcadores e os coeficientes de correlação de Spearman são fracos ( $< 0,3$ ) (dado não tabelado) (Figura 2).

No momento pós-intervenção a vacina BCG apresentou maior proporção no Sim (foi administrada) no grupo rifampicina 58%, no entanto, no grupo placebo a maior proporção se concentrou no Não (não foi administrada) 52,9%. Dos 170 adultos esperados para o momento pós intervenção, compareceram 106 (perda de 37,6%) sendo 21 indivíduos do grupo placebo e 43 do grupo rifampicina (de perdas). O PCR apresentou apenas 11 resultados devido às particularidades do protocolo que previu a 2ª coleta somente para casos inconclusivos ou positivos na 1ª coleta. Entre as variáveis clínico-epidemiológicas se observou uma influência das perdas no tipo de convivência com o CI. Na intenção de tratamento a maior proporção de contatos intradomiciliares se concentrou no grupo placebo (69,4%), mas na análise por protocolo a maior proporção está no grupo rifampicina (38,7%). Na consanguinidade, na análise por intenção de tratamento, a maior proporção está no grupo placebo (73,47%), já na análise por protocolo a maior proporção se deslocou para o grupo rifampicina (40,34%). Não houve nenhuma associação significativa entre essas diferenças (Tabela 2 e Tabela 2 do material suplementar).

Para o momento pós intervenção+vacina BCG, 12 meses após o recrutamento, retornaram 38 indivíduos dos 106 esperados (perda de 64,2%) sendo 18 indivíduos do grupo placebo e 50 do grupo rifampicina, logo, houve uma perda expressiva no grupo de interesse para avaliação dos desfechos. A escolaridade maior de 10 anos, por intenção de tratamento se concentrou no grupo rifampicina (81,1%) e na análise por protocolo no grupo placebo (30,0%). Não houve nenhuma associação significativa entre essas diferenças (Tabelas 3 e Tabela 3 do material suplementar).

### **3.2 Distribuição dos contatos para os marcadores anti-PGL-I, anti-LID-1, IFN-gama**

Histogramas e o teste Shapiro-Wilk (material suplementar), com e sem o uso da transformação para escala logarítmica, foram realizados para testar a normalidade dos

dados. Os dados foram considerados não normais, exceto para a variação entre o baseline e o pós intervenção+BCG do IFN-gama. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney (Tabela 4) para comparar os títulos de anti-PGL-I, anti-LID-1, IFN-gama entre os grupos de intervenção (rifampicina/placebo) e das variações entre o baseline e pós intervenção, e entre o baseline e pós intervenção+vacina BCG. Nenhum dos contrastes alcançou significância estatística. A distribuição dos dados no baseline, segundo o processo de aleatorização, foi efetiva devido à proporção equilibrada das variáveis entre os grupos de intervenção (material suplementar), essa avaliação só é possível no baseline pois as perdas de seguimento foram frequentes e não randômicas.

### **3.2.1 Análise Seccional de acordo com os marcadores: PGL-I, LID-1, IFN-gama e PCR**

Para o conhecimento do perfil dos indivíduos segundo os desfechos de interesse, que são os resultados de anti-PGL-I, anti-LID-1, IFN-gama e PCR, os dados do baseline foram avaliados (Tabela 5). As maiores proporções dos resultados positivos se concentram entre mulheres, maiores de 15 anos (as coletas e raspado dérmico somente foram realizadas para maiores de 12 anos), brancas, com mais de 10 anos de estudo, consanguíneas e com convivência intradomiciliar com o caso índice, com uma cicatriz de BCG, expostas à altas cargas de IB ( $> 3,0$ ), e com PGL qualitativa negativo.

A única exceção desse padrão foi para o desfecho IFN-gama, no qual a maior proporção de resultados positivos se encontrou no grupo dos não vacinados para a BCG (Não: 59,9%, Sim: 40%).

### **3.2.2 Títulos de anti-PGL-I**

Na análise por intenção de tratamento a positividade dos títulos de anti-PGL-I se concentraram no grupo rifampicina no *baseline* (13,5%), e no momento pós intervenção (12,0%); já no momento pós intervenção+BCG 3,3% no grupo placebo (Tabelas 1, 2 e 3). Não houve associação significativa mensurada por OR para o anti-PGL-I no pós intervenção e pós intervenção+BCG.

Médias e medianas de anti-PGL-I em todos os momentos de avaliação se

mostraram próximas. O grupo rifampicina apresentou queda nos valores médios ao longo das avaliações (baseline: 0,14; pós intervenção:0,12; pós intervenção+BCG:0,08) maiores do que no grupo placebo (baseline:0,11; pós intervenção: 0,10; pós intervenção+BCG: 0,08), mas sem significância estatística (Tabela 4).

### **3.2.3 Títulos de anti-LID-1**

Os títulos positivos de anti-LID-1, na análise de intenção por tratamento, apresentaram maior positividade no baseline 28,0% e no pós intervenção 17,3% no grupo intervenção rifampicina, no pós intervenção+BCG (25,0%) a maior proporção foi no grupo placebo (Tabelas 1, 2 e 3). Também não houve associação significativa mensurada por OR para o anti-LID-1 no pós intervenção e pós intervenção+BCG.

Médias e medianas em todos os momentos de avaliação se mostraram com valores aproximados. O grupo rifampicina (baseline: 0,22; pós intervenção:0,16; pós intervenção+BCG: 0,17) e o grupo placebo (baseline: 0,19; pós intervenção: 0,14; pós intervenção+BCG: 0,19) apresentaram padrão de médias semelhantes, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 4).

### **3.2.4 Concentração séria para IFN-gama**

Na análise por intenção de tratamento, os resultados positivos da concentração de IFN-gama obtiveram maior proporção no grupo rifampicina no baseline 14,4% e no pós intervenção 9,3% e no pós intervenção+BCG se deslocou para o grupo placebo 16,7% (Tabelas 1, 2 e 3). Assim como nos marcadores prévios não houve associação significativa mensurada por OR para a concentração séria de IFN-gama no pós intervenção e pós intervenção+BCG

Os valores de médias e medianas do IFN-gama apresentaram diferenças expressivas demonstrando que a amostra conteve indivíduos com concentrações séricas bastante altas do marcador. O grupo de intervenção rifampicina apresentou queda progressiva nos valores das médias baseline: 96,12; pós intervenção:80,46; pós intervenção+BCG: 87,53) diferente do grupo placebo (baseline:73,47; pós intervenção: 89,84; pós intervenção+BCG: 33,30), não houve diferença significativa entre os grupos,

com exceção da variação entre o pós intervenção+BCG e o baseline que apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p$ -valor: 0,034), no entanto, a amostra é pequena (placebo:12 e rifampicina 26) e a variabilidade seja grande (Tabela 4).

### 3.2.5 Análise molecular – PCR

Os resultados positivos para o PCR, na análise por intenção de tratamento, apresentaram maior proporção no grupo rifampicina, no *baseline* 16,7% e no pós intervenção+BCG a positividade se concentrou no grupo placebo 21,6%. No momento pós intervenção a análise é prejudicada pois somente foram realizados exames em casos inconclusivos ou positivos na primeira avaliação (Tabelas 1, 2 e 3) Na análise por protocolo a positividade apresentou resultado idêntico no *baseline*, e no pós intervenção+BCG a maior proporção foi no grupo placebo (8,3%) (Tabela 3 do material suplementar). Não foi observada associação por OR significativa no pós intervenção e no pós intervenção+BCG.

**Tabela-1 Distribuição dos contatos recrutados segundo variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, no *baseline* – Análise por Intenção de Tratamento**

N=217				
Variáveis	Placebo/N= 70		Rifampicina/N= 144	
	N	%	N	%
<b>Sexo</b>				
Feminino	41	58,6	86	58,5
Masculino	29	41,4	61	41,5
<b>Informação não disponível</b>	0			
<b>Idade</b>				
>15 anos	48	68,6	110	74,8
<=15 anos	22	31,4	37	25,2
<b>Informação não disponível</b>	0			
<b>Cor da pele</b>				
Branca	25	38,5	65	45,1
Parda	19	29,2	38	26,4
Preta	21	33,3	41	28,5
<b>Informação não disponível</b>	8			
<b>Escolaridade</b>				

>10 anos de estudo	39	55,7	91	62,8
4-10 anos de estudo	23	32,9	43	29,6
Analfabeto e até 4 anos de estudo	8	11,4	11	7,6
<b>Informação não disponível</b>	2			
<b>Consanguinidade com CI</b>				
Não consanguíneo	13	19,1	42	29,2
Consanguíneo	55	80,9	102	70,8
<b>Informação não disponível</b>	5			
<b>Tipo de convivência com o CI</b>				
Extradomiciliar	26	38,2	55	38,7
Intradomiciliar	42	61,8	87	61,3
<b>Informação não disponível</b>	7			
<b>Cicatriz Vacina BGC</b>				
Nenhuma	9	15,3	32	25,0
Uma cicatriz	38	64,4	75	58,6
Duas cicatrizes	12	20,3	21	16,4
<b>Informação não disponível</b>	12			
<b>Vacina BCG</b>				
Não	32	45,7	61	41,5
Sim	38	54,3	86	58,5
<b>Informação não disponível</b>	66			
<b>Anti-PGL-1 (ML-Flow)</b>				
Negativo	55	94,8	111	92,5
Positivo	3	5,2	9	7,5
<b>Informação não disponível</b>	39			
<b>Índice Baciloscópico do CI</b>				
>0,0 e < 3,0	22	31,9	47	32,6
>3,0	47	68,1	97	67,4
<b>Informação não disponível</b>	4			
<b>Baseline</b>				
<b>Anti-PGL-1</b>				
< 0,25 (negativo)	46	93,9	103	86,6
>0,25 (positivo)	3	6,1	16	13,5
<b>Informação não disponível</b>	49			
<b>PCR</b>				
Negativo	40	78,4	91	79,1
Positivo	11	21,6	24	20,9
<b>Informação não disponível</b>	51			
<b>Anti-LID-1</b>				
< 0,30 (negativo)	39	78,0	85	72,0
>0,30 (positivo)	11	22,0	33	28,0
<b>Informação não disponível</b>	49			

<b>IFN-gama</b>				
< 50 (negativo)	43	89,6	101	85,6
> 50 (positivo)	5	10,4	17	14,4
<b>Informação não disponível</b>	51			

**Tabela-2 Distribuição dos contatos recrutados segundo variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, no pós intervenção– Análise por Intenção de Tratamento**

**N=170 (sem menores 12 anos)**

<b>Variáveis</b>	<b>Placebo/N=51</b>		<b>Rifampicina/N=119</b>		<b>OR</b>	<b>IC</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>		
<b>Sexo</b>						
Feminino	30	58,8	74	62,2	1	
Masculino	21	41,2	45	37,8	0,87	(0,42-1,80)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Idade</b>						
>15 anos	48	94,1	110	92,4	1	
<=15 anos	3	5,9	9	7,6	1,44	(0,34-8,62)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Cor da pele</b>						
Branca	18	40,0	49	42,6	1	
Parda	12	26,7	30	26,1	0,92	(0,40-2,41)
Preta	15	33,3	36	31,3	0,88	(0,36-2,17)
<b>Informação não disponível</b>	8					
<b>Escolaridade</b>						
>10 anos de estudo	38	76,0	89	76,7	1	
4-10 anos de estudo	10	20,0	27	23,3	1,15	(0,48-2,94)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	2	4,0	0		0	-
<b>Informação não disponível</b>	2					
<b>Consanguinidade com CI</b>						
Não consanguíneo	13	26,5	40	34,8	1	
Consanguíneo	36	73,5	75	65,2	0,68	(0,30-1,49)
<b>Informação não disponível</b>	4					
<b>Tipo de convivência com o CI</b>						
Extradomiciliar	15	30,6	48	42,1	1	
Intradomiciliar	34	69,4	66	57,9	0,61	(0,28-1,30)
<b>Informação não disponível</b>	5					
<b>Cicatriz Vacina BGC</b>						
Nenhuma	7	16,7	30	28,3	1	
Uma cicatriz	23	54,8	57	53,8	0,58	(0,19-1,61)

Duas cicatrizes	12	28,6	19	17,9	0,37	(0,10-1,25)
<b>Informação não disponível</b>	20					
<b>Vacina BCG</b>						
Não	27	54,0	49	41,5	1	
Sim	24	46,0	69	58,5	1,58	(0,78-3,24)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Anti-PGL-1 (ML-Flow)</b>						
Negativo	41	100,0	91	92,9	1	
Positivo)	0	0	7	7,1	0	-
<b>Informação não disponível</b>	29					
<b>Índice Baciloscópico do CI</b>						
>0,0 e < 3,0	14	28,6	42	33,9	1	
>3,0	35	71,4	74	63,8	0,70	(0,32-1,53)
<b>Informação não disponível</b>	3					
<b>Pós intervenção</b>						
<b>Anti-PGL-1</b>						
< 0,25 (negativo)	27	93,1	66	88,0	1	
>0,25 (positivo)	2	6,9	9	12,0	1,84	(0,35-18,51)
<b>Informação não disponível</b>	64				-	-
<b>PCR</b>						
Negativo	3	100,0	7	87,5	-	
Positivo	0	0	1	12,5	-	-
<b>Informação não disponível</b>	159					
<b>Anti-LID-1</b>						
< 0,30 (negativo)	27	93,1	62	82,7	1	
>0,30 (positivo)	2	6,9	13	17,3	2,83	(0,57-27,32)
<b>Informação não disponível</b>	64					
<b>IFN-gama</b>						
< 50 (negativo)	25	92,6	68	90,7	1	
> 50 (positivo)	2	7,4	7	9,3	1,29	(0,22-13,47)
<b>Informação não disponível</b>	66					

**Tabela-3 Distribuição dos contatos recrutados segundo variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, no pós intervenção+BCG– Análise por Intenção de Tratamento**

**N=106**

**Variáveis**

**Sexo**

Feminino

**Placebo/N=30**

**Rifampicina=/N= 76**

**N**

**%**

**N**

**%**

**OR**

**IC**

17

56,7

49

64,4

1

Masculino	13	43,3	27	35,53	0,7	(0,28-1,88)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Idade</b>						
>15 anos	28	93,3	69	90,8	1	
<=15 anos	2	6,7	7	9,2	1,42	(0,25-14,79)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Cor da pele</b>						
Branca	14	53,9	37	50,7	1	
Parda	5	19,2	14	19,2	1,06	(0,29-4,47)
Preta	7	26,9	22	30,1	1,19	(0,38-4,04)
<b>Informação não disponível</b>	7					
<b>Escolaridade</b>						
>10 anos de estudo	24	80,0	60	81,1	1	
4-10 anos de estudo	6	20,0	14	18,9	0,93	(0,29-3,32)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	0	0,0	0	0,0	-	-
<b>Informação não disponível</b>	2					
<b>Consanguinidade com CI</b>						
Não consanguíneo	9	31,0	25	34,3	1	
Consanguíneo	20	69,0	48	65,8	0,86	(0,30-2,35)
<b>Informação não disponível</b>	4					
<b>Tipo de convivência com o CI</b>						
Extradomiciliar	11	37,9	26	36,1	1	
Intradomiciliar	18	62,1	46	63,9	1,08	(0,40-2,86)
<b>Informação não disponível</b>	5					
<b>Cicatriz Vacina BGC</b>						
Nenhuma	6	20,0	24	31,6	1	
Uma cicatriz	16	53,3	39	51,3	0,61	(0,17-1,94)
Duas cicatrizes	8	26,7	13	17,1	0,41	(0,95-1,70)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Vacina BCG</b>						
Não	8	26,7	11	14,5	1	
Sim	22	73,3	65	85,5	2,15	(0,65-6,73)
<b>Informação não disponível</b>	0					
<b>Anti-PGL-1 (ML-Flow)</b>						
Negativo	28	100,0	65	94,2	-	-
Positivo)	0	0,0	4	5,8	-	-
<b>Informação não disponível</b>	9					
<b>Índice Baciloscópio do CI</b>						
>0,0 e < 3,0	8	27,6	28	37,8	1	

>3,0	21	72,4	46	62,2	0,63	(0,21-1,73)
<b>Informação não disponível</b>	3					
<b>Pós intervenção+BCG</b>						
<b>Anti-PGL-1</b>						
< 0,25 (negativo)	11	91,7	25	96,2	1	
>0,25 (positivo)	1	8,3	1	1,3	0,44	(0,05-37,65)
<b>Informação não disponível</b>	68					
<b>PCR</b>						
Negativo	11	91,7	19	95,0	1	
Positivo	1	8,3	1	5,0	0,58	(0,01-49,53)
<b>Informação não disponível</b>	74					
<b>Anti-LID-1</b>						
< 0,30 (negativo)	9	75,0	23	88,5	1	
>0,30 (positivo)	3	25,0	3	11,5	0,39	(0,45-3,57)
<b>Informação não disponível</b>	68					
<b>IFN-gama</b>						
< 50 (negativo)	10	83,3	24	92,3	1	
> 50 (positivo)	2	16,7	2	7,7	0,42	(0,27-6,66)
<b>Informação não disponível</b>	38					

**Tabela- 4 Distribuição e Teste de Mann-Whitney das variáveis contínuas: PGL-1, LID-1, IFN-gama (baseline, pós intervenção e pós intervenção+BCG) e das variações entre as avaliações**

1ª Avaliação	Placebo						Rifampicina						p-valor
	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	
Anti-PGL-1	49	0,11	0,09	0,09	0,00	0,49	119,00	0,14	0,08	0,21	0,00	1,25	0,332
Anti-LID-1	50	0,19	0,13	0,16	0,00	0,67	118,00	0,22	0,14	0,20	0,00	0,86	0,765
IFN-gama	48	73,47	14,77	290,71	5,15	1971,54	118,00	96,12	15,16	370,88	5,03	2607,55	0,485
<b>2ª Avaliação</b>													
Anti-PGL-1	30	0,10	0,09	0,09	0,00	0,33	76,00	0,12	0,09	0,15	0,00	1,01	0,858
Anti-LID-1	30	0,14	0,13	0,82	0,01	0,32	76,00	0,16	0,11	0,14	0,00	0,59	0,592
IFN-gama	28	89,84	8,32	382,76	4,98	2032,23	76,00	80,46	8,88	293,61	4,42	1846,47	0,533
<b>3ª Avaliação</b>													
Anti-PGL-1	12	0,09	0,03	0,17	0,01	0,61	26,00	0,08	0,07	0,08	0,002	0,40	0,233
Anti-LID-1	12	0,19	0,15	0,13	0,02	0,45	26,00	0,17	0,14	0,11	0,03	0,52	0,706
IFN-gama	12	33,30	8,15	60,84	5,95	209,95	26,00	87,53	7,03	376,87	5,02	1933,45	0,103
<b>Variação entre a 1ª e 2ª avaliações</b>													
Anti-PGL-1	31	-0,01	-0,01	0,11	-0,42	0,26	76,00	0,00	0,00	0,23	-0,90	0,94	0,398
Anti-LID-1	30	-0,06	-0,04	0,13	-0,44	0,13	76,00	-0,07	-0,04	0,14	-0,41	0,26	0,669
IFN-gama	28	1,89	-0,64	16,34	-13,33	60,68	76,00	-14,42	-5,30	227,45	-1250,25	1343,55	0,143
<b>Variação entre a 1ª e 3ª avaliações</b>													
Anti-PGL-1	12	0,03	-0,01	0,17	-0,14	0,50	26,00	-0,02	-0,02	0,18	-0,50	0,39	0,875
Anti-LID-1	12	-0,07	-0,10	0,25	-0,54	0,29	26,00	-0,14	-0,08	0,30	-0,77	0,33	0,638
IFN-gama	13	8,95	-0,11	20,91	-3,98	69,03	26,00	41,76	-1,21	276,53	-233,17	1379,08	0,034

**Tabela- 5 Análise Seccional da distribuição dos contatos de pacientes de hanseníase no baseline recrutados para o ensaio clínico de quimioprofilaxia com rifampicina**

Variáveis	Anti- PGL-1				Anti- LID-1				OR	IC		
	Negativo		Positivo		Negativo		Positivo					
	N	%	N	%	N	%	N	%				
<b>Sexo</b>												
Feminino	93	62,4	11	57,9	1		77	62,1	27	61,4	1	
Masculino	56	37,6	8	42,1	1,21	(0,40-3,52)	47	37,9	17	38,6	1,03	(0,47-2,21)
<b>Idade</b>												
>15 anos	139	93,3	17	89,5	1		115	92,7	41	93,2	1	
<=15 anos	10	6,7	2	10,5	1,64	(0,16-8,65)	9	7,3	3	6,8	0,93	(0,16-3,99)
<b>Cor da pele</b>												
Branca	58	40,6	10	58,8	1		47	40,2	20	46,5	1	
Parda	38	26,6	3	17,7	0,46	(0,77-1,95)	34	29,1	8	18,6	0,55	(0,19-1,51)
Preta	47	32,9	4	23,5	0,49	(0,11-1,86)	36	30,8	15	34,9	0,98	(0,41-2,34)
<b>Escolaridade</b>												
>10 anos de estudo	115	78,2	13	68,4	1		95	77,9	32	72,7	1	
4-10 anos de estudo	30	20,4	6	31,6	1,77	(0,51-5,49)	25	20,5	12	27,3	1,42	(0,58-3,35)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	2	1,4	0	0	0	-	2	1,6	0	0	0	-
<b>Consanguinidade com CI</b>												
Não consanguíneo	49	33,6	4	22,2	1		40	33,3	13	29,6	1	
Consanguíneo	97	66,4	14	77,8	1,77	(0,52-7,75)	80	66,7	31	70,5	1,19	(0,53-2,76)
<b>Tipo de convivência com o CI</b>												

Extradomiciliar	55	37,9	8	44,4	1		50	42,0	13	29,6	1	
Intradomiciliar	90	62,1	10	55,6	0,76	(0,25-2,38)	69	58,0	31	70,5	1,73	(0,78-3,97)
<b>Cicatriz Vacina BGC</b>												
Nenhuma	33	25,6	4	21,1	1		27	26,0	10	22,7	1	
Uma cicatriz	69	53,5	10	52,6	1,20	(0,31-5,61)	57	54,8	23	52,3	1,09	(0,42-2,94)
Duas cicatrizes	27	20,9	5	26,3	1,53	(0,29-8,45)	20	19,2	11	25,0	1,49	(0,46-4,74)
<b>Vacina BCG</b>												
Não	69	46,3	8	42,1	1		59	47,6	17	38,7	1	
Sim	80	53,7	11	57,9	1,19	(0,41-3,60)	65	52,4	27	61,4	1,44	(0,68-3,12)
<b>Índice Baciloscópico do CI</b>												
>0,0 e < 3,0	50	34,3	6	31,6	1		36	29,8	20	45,5	1	
>3,0	96	65,8	13	68,4	1,13	(0,37-3,84)	85	70,3	24	54,6	0,51	(0,24-1,11)
<b>Anti-PGL-1 (ML-Flow)</b>												
Negativo	117	95,9	15	88,2	1		96	98,0	36	87,8	1	
Positivo	5	4,1	2	11,8	3,12	(0,27-21,00)	2	2,0	5	12,2	6,67	(1,02-71,80)

**Tabela- 5 Análise Seccional da distribuição dos contatos de pacientes de hanseníase no baseline recrutados para o ensaio clínico de quimioprofilaxia com rifampicina**

Variáveis	IFN-gama				PCR							
	Negativo		Positivo		OR	IC	Negativo		Positivo		OR	IC
	N	%	N	%			N	%	N	%		
<b>Sexo</b>												
Feminino	91	63,2	12	54,6	1		80	61,1	21	60,0	1	
Masculino	53	36,8	10	45,5	1,43	(0,51-3,89)	51	38,9	14	40,0	1,05	(0,45-2,38)
<b>Idade</b>												
>15 anos	133	92,4	21	95,5	1		121	92,4	33	94,3	1	
<=15 anos	11	7,6	1	4,6	0,58	(0,13-4,37)	10	7,6	2	5,7	0,73	(0,75-3,70)
<b>Cor da pele</b>												
Branca	59	43,1	7	33,3	1		48	38,7	18	52,9	1	
Parda	36	26,3	5	23,8	1,17	(0,27-4,65)	34	27,4	7	20,6	0,55	(0,17-1,58)
Preta	42	30,7	9	42,9	1,81	(0,55-6,17)	42	33,9	9	26,5	0,57	(0,20-1,52)
<b>Escolaridade</b>												
>10 anos de estudo	110	76,9	16	76,2	1		101	78,3	25	71,4	1	
4-10 anos de estudo	32	22,4	4	19,1	0,86	(0,20-2,93)	26	20,2	10	28,6	1,55	(0,59-3,87)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	1	0,7	1	4,8	6,88	(0,08-544,33)	2	1,6	0	-	-	-
<b>Consanguinidade com CI</b>												
Não consanguíneo	50	35,2	3	15,0	1		39	30,7	13	37,1	1	
Consanguíneo	92	64,8	17	85,0	3,08	(0,83-17,09)	88	69,3	22	62,9	0,63	(0,32-1,80)

**Tipo de convivência com o CI**

Extradomiciliar	54	38,3	7	35,9	1		48	38,1	15	42,9	1	
Intradomiciliar	87	61,7	13	65,0	1,15	(0,40-3,63)	78	61,9	20	57,1	0,82	(0,36-1,90)

**Cicatriz Vacina BGC**

Nenhuma	32	25,2	5	26,3	1		29	26,1	7	20,0	1	
Uma cicatriz	67	52,8	11	57,9	1,05	(0,30-4,19)	61	55,0	20	57,1	1,36	(0,48-4,23)
Duas cicatrizes	28	22,1	3	15,8	0,69	(0,98-3,92)	21	18,9	8	22,9	5,52	(0,42-5,97)

**Vacina BCG**

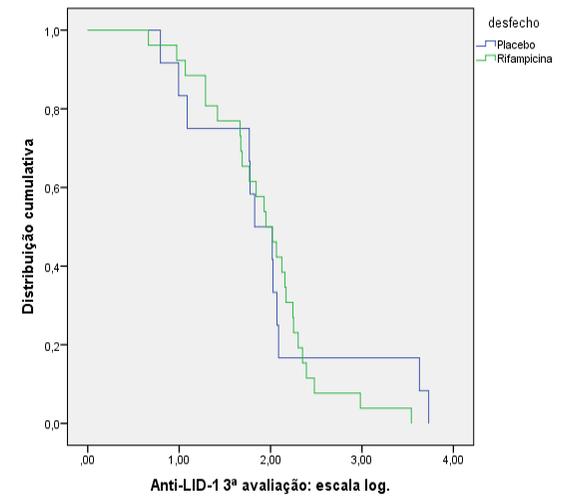
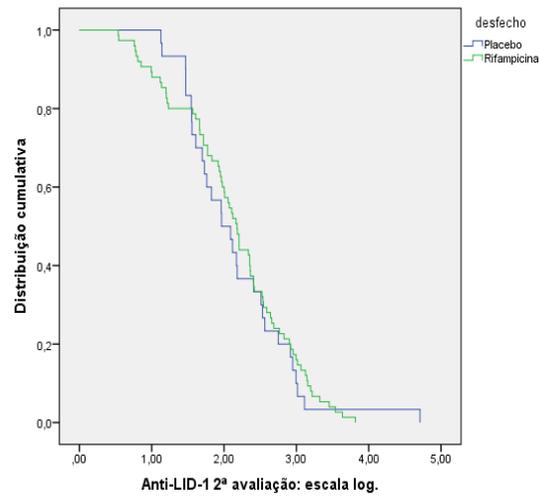
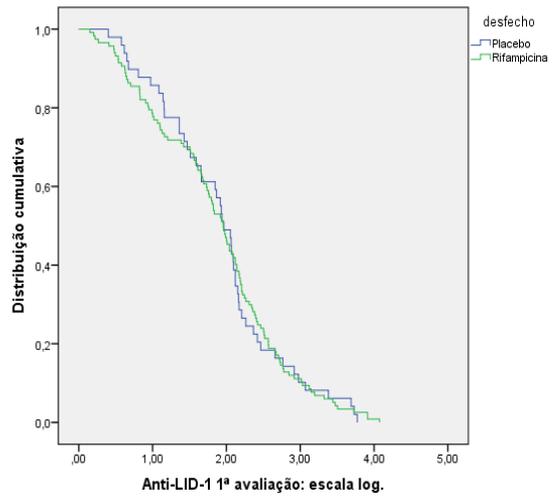
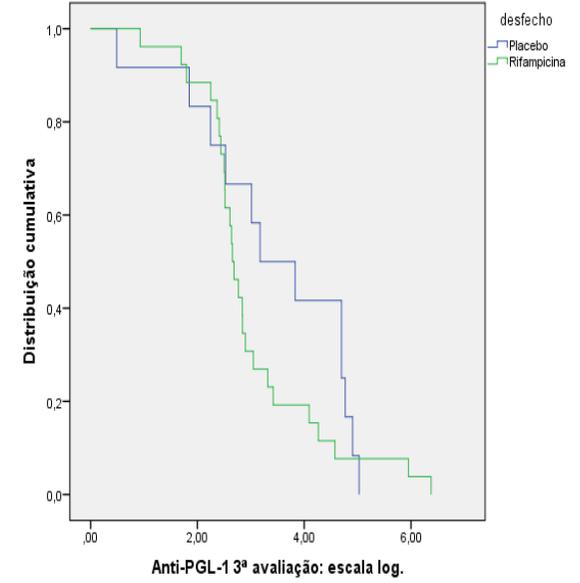
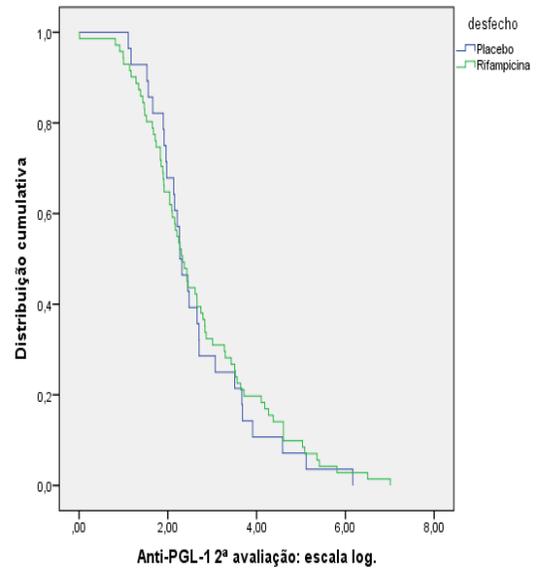
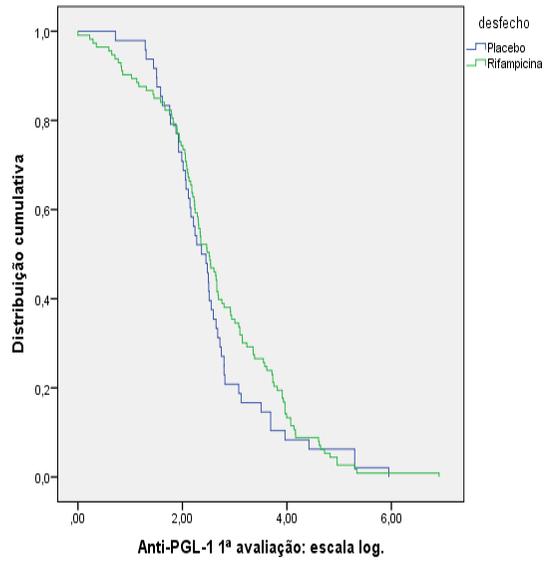
Não	63	43,8	13	59,1	1		66	50,4	9	25,7	1	
Sim	81	56,3	9	40,9	0,54	(0,19-1,47)	65	49,6	26	74,3	2,93	(1,21-7,64)

**Índice Baciloscópico do CI**

>0,0 e < 3,0	50	35,2	6	28,6	1		45	34,9	8	23,5	1	
>3,0	92	64,8	15	71,4	1,36	(0,46-4,54)	84	65,1	26	76,5	1,74	(0,69-4,81)

**Anti-PGL-1 (ML-Flow)**

Negativo	113	94,2	17	100	1		101	96,2	30	93,8	1	
Positivo	7	5,8	0	0,0	0	-	4	3,8	2	6,3	1,68	(0,14-12,36)



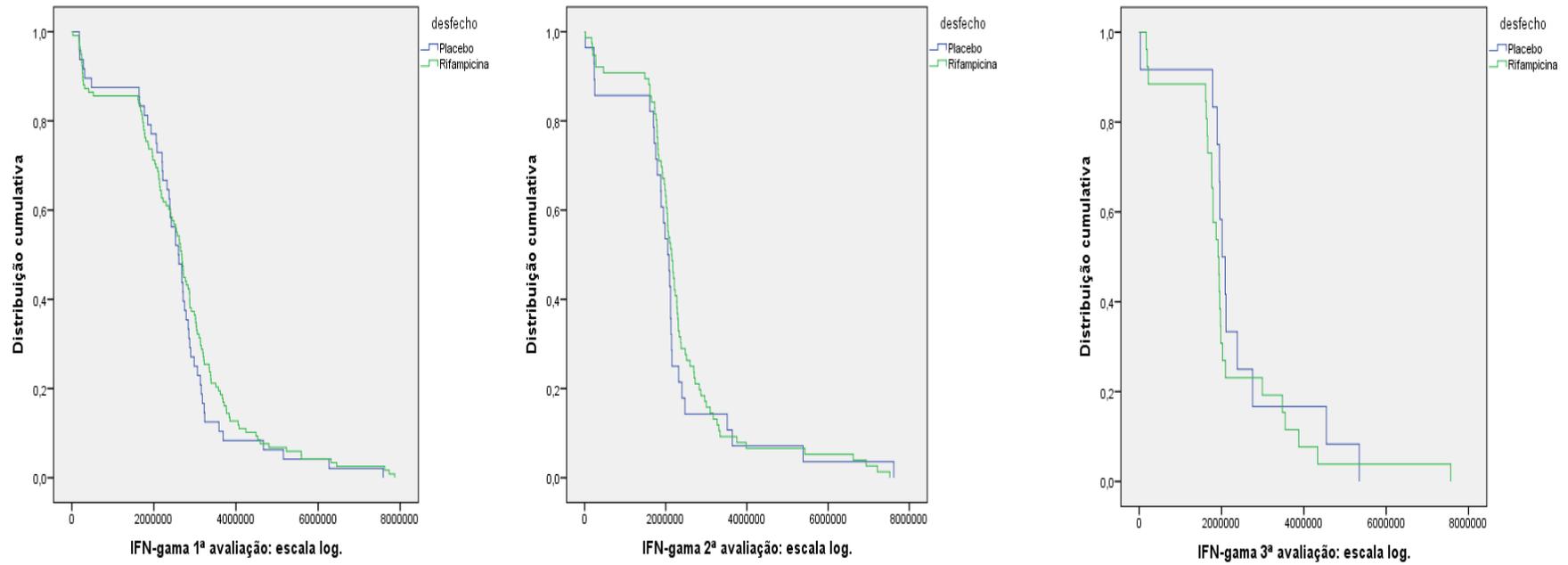


Figura 1: Curvas de distribuição cumulativa reversa para titulações de anticorpos PGL-I, LID-1 (positividade: > 0,25 para PGL-I; e >0,30 para LID-1), e para as concentrações séricas de IFN-gama (positividade: > 50 pg/ml). Usado teste Log rank: não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de intervenção no baseline, após a intervenção e após a intervenção+ vacina BCG (p-valor <0,05) (material suplementar 2).

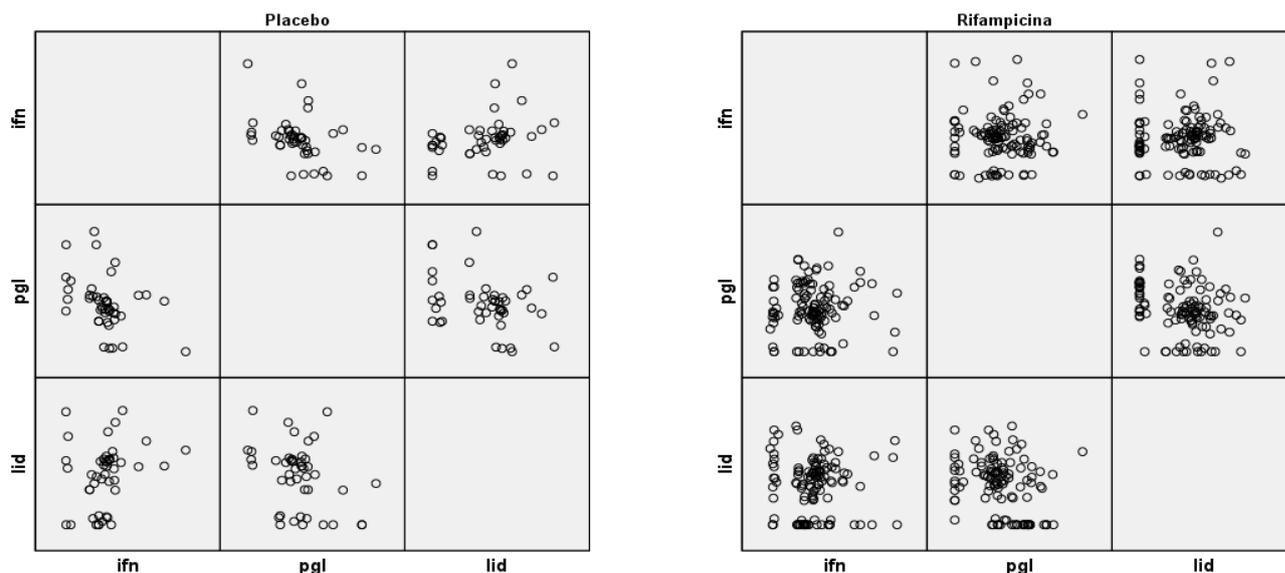


Figura 2: Diagrama de Dispersão: correlação entre os marcadores de anticorpos PGL-I, LID-I e das concentrações séricas de IFN-gama em escala logarítmica entre si e por grupo de intervenção no baseline. Utilizado teste de correlação linear de Spearman.

#### 4 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados os dados preliminares de um ensaio clínico em curso que envolve a análise de efetividade da quimioprofilaxia com dose única de rifampicina na prevenção do adoecimento de contatos de pacientes multibacilares. Sabe-se que um percentual reduzido de contatos evolui para a doença (MS, 2017; MS, 2018b), no entanto, a identificação dos parâmetros séricos e moleculares associados à maior predisposição ao adoecimento podem contribuir para que a estratégia quimioprofilática que seja custo-efetiva.

Resultados anteriores demonstraram uma maior susceptibilidade ao adoecimento em contatos de pacientes multibacilares com sorologia positiva para PGL-I (Duppre et al., 2008; Duppre et al., 2012). Já foi demonstrado o papel da sorologia anti- LID-1 como importante ferramenta para identificação precoce de casos de hanseníase (Amorim et al., 2016). Além dos testes sorológicos visando avaliar a presença de anticorpos específicos contra antígenos de *M. leprae*, estudo anterior de nosso grupo demonstrou que contatos de pacientes multibacilares cujas células apresentavam uma espécie de “bloqueio” na produção de IFN-

gama em resposta aos antígenos micobacterianos eram os mais propensos a adoecer (Sampaio et al., 1991). Apesar desses marcadores isoladamente se apresentarem como possíveis indicadores de exposição ao bacilo, nem todos os contatos com sorologia positiva adoecem, do mesmo modo que há contatos cujas células de sangue periférico respondem com baixas concentrações de IFN-gama frente a estímulos micobacterianos e que também não adoecem. Isso acaba sendo um grande empecilho para que possamos identificar àqueles com infecção subclínica e que devem ser alvos das estratégias de quimioprofilaxia.

O uso do PCR para avaliar a infecção subclínica em contatos também já foi avaliado (Gama et al., 2018). No entanto, isoladamente, o PCR positivo não significa necessariamente maior chance de adoecimento, do mesmo modo, a negatividade no PCR não se apresenta como fator de “proteção” para o aparecimento de sintomas da doença. Assim, no presente estudo procuramos investigar de que modo as abordagens químio e imunoprofiláticas podem influenciar na modulação desses parâmetros já estudados como estando associados a exposição e infecção subclínica em contatos.

A análise da comparação de médias no grupo de intervenção rifampicina mostrou uma diminuição progressiva dos títulos de anticorpos anti-PGL-I ao longo das avaliações (baseline:0,14, pós intervenção:0,12 e pós intervenção+BCG: 0,09), assim como no grupo placebo (baseline:0,11, pós intervenção:0,10 e pós intervenção+BCG: 0,08) o que confere com achados de outros estudos que observaram a redução na produção humoral após o início da utilização da PQT para o caso índice (Duthie et al, 2007; Oskam et al, 2003). Se por um lado o tratamento do caso índice causa uma rápida interrupção da eliminação de bacilos viáveis e a ausência do estímulo antigênico proporciona a queda dos títulos ao longo do tempo, por outro, o acompanhamento longitudinal pode favorecer a identificação de indivíduos que desenvolverão a doença pela detecção de alterações nas titulações como ocorreu no estudo realizado por Spencer e colaboradores em 2012, no qual foi possível identificar o adoecimento de um contato domiciliar em estágio inicial após o acompanhamento da progressiva elevação dos títulos de anticorpos.

Em um estudo de vigilância em áreas montanhosas no sudoeste da China, os contatos de pacientes de hanseníase foram acompanhados em intervalos regulares por exames físicos e titulações de anticorpos, e elevações nos títulos indicaram o início da hanseníase multibacilar em um dos contatos com diagnóstico confirmado subsequentemente no exame

físico. Os resultados indicaram que o aumento dos títulos de anticorpos pode ser usado como um indicador para o exame físico ou aumento da monitoração do indivíduo para o diagnóstico precoce (Qiong-Hua, et al, 2012).

As titulações do anti-LID-1 no grupo rifampicina apresentaram um declínio ao longo dos momentos e com um pequeno aumento após intervenção+vacina BCG (baseline: 0,22 pós intervenção: 0,16 e pós intervenção+BCG: 0,17). O grupo placebo também apresentou esse padrão de declínio no pós intervenção (baseline: 0,19 pós intervenção: 0,14 e pós intervenção+BCG: 0,19) e aumento no final. Em estudo realizado nas planícies centrais da Venezuela onde foram identificados novos casos de hanseníase em áreas hiperendêmicas, os resultados indicaram que o antígeno LID-1 pode ser usado como uma ferramenta para o diagnóstico, pois os níveis de anticorpos diminuem após a utilização da poliquimioterapia, também podendo ser usado como indicador de tratamento efetivo (Rada et al., 2012).

Geluk e colaboradores (2012) comentam que a exposição repetida a altas cargas bacilares causa um aumento na imunidade mediada por células e títulos de anticorpos para antígenos específicos do *M. leprae*. Observou-se em nossa análise, também, que as concentrações séricas de IFN-gama apresentaram uma diminuição longitudinal na comparação de médias no grupo que recebeu a rifampicina (baseline: 96,12; pós intervenção:80,46; pós intervenção+BCG: 87,53) com uma queda acentuada no momento pós intervenção diferente do grupo placebo (baseline: 73,47; pós intervenção: 89,84; pós intervenção+BCG: 33,30) que apresentou uma elevação no pós intervenção. O resultado no grupo rifampicina pode ser devido ao efeito antibiótico da rifampicina ou pode ser parte do processo de declínio das concentrações que ocorreria mesmo sem o uso da dose única de rifampicina, uma amostra maior poderia proporcionar maior elucidação.

Por outro lado, deve-se considerar que no grupo placebo, houve uma redução drástica da concentração sérica de IFN-gama pós intervenção+BCG, o que não foi observado no grupo que recebeu a rifampicina. Isto pode ser indicativo de que o efeito inicial micobactericida da rifampicina proporcione um efeito pró-inflamatório sistêmico, o que deverá ser avaliado em estudos futuros. Uma limitação de nosso estudo é que utilizamos apenas amostras séricas e é possível que a análise da produção de IFN-gama antígeno-específico pudesse ser um parâmetro mais sensível do que a avaliação da concentração sistêmica dessa citocina.

Nossos resultados sobre o PCR mostraram uma redução da proporção de positividade no grupo rifampicina de 12,8% entre o baseline e o pós intervenção+BCG, já no grupo placebo essa redução foi de 7,4%, essa diferença pode ser devida ao uso da dose única de rifampicina, embora não tenha sido observada associação significativa com a quimioprofilaxia no pós intervenção+BCG. Identificamos ao longo do ensaio clínico que a técnica invasiva, necessária para realização do raspado dérmico, desmotivou a realização do procedimento por muitos indivíduos, logo, foi um limitador para garantir a adesão ao estudo.

Pinho e colaboradores em 2015 avaliaram conjuntamente o uso do marcador de infecção (PCR) e de marcadores sorológicos (anti-PGL-I por ELISA e MLflow) em contatos domiciliares sadios de pacientes não tratados no Maranhão, onde foi mensurada a frequência absoluta da positividade para DNA e de anticorpos contra *M. leprae*, e concluíram que métodos sorológicos e moleculares são úteis para identificar contatos com infecção subclínica que deve ser monitorada para avaliar o risco de adoecimento, e ponderaram que a presença de DNA e anti-PGL-I no contato domiciliar não indica doença, pois existem outros fatores biológicos e sociais que determinam o desenvolvimento de hanseníase (Sales et al., 2011; Dos Santos et al., 2013)

As curvas de distribuição acumulativa reversa para avaliação das titulações e das concentrações séricas foram realizadas com o objetivo de utilizar uma ferramenta complementar à comparação de médias, porque possibilitam a visualização de diferenças para o conjunto dos valores da distribuição. Em nosso estudo não observamos diferenças entre os grupos de intervenção para cada marcador em cada avaliação (Reed et al., 2018).

A maior limitação desse estudo foi o tamanho amostral, embora essa análise preliminar possa servir como base para as avaliações posteriores ao longo do seguimento do ensaio clínico. Além disso, foi um exercício valioso para avaliar os dados de um estudo de intervenção com qualidade e segurança. O ensaio clínico prossegue recrutando contatos, portanto, será possível a repetição dessa avaliação em outros momentos na busca de resultados mais consistentes. A análise dos dados não permitiu a identificação individual do grupo de alocação.

A busca de marcadores de exposição e de infecção nos contatos, aliada a avaliação da efetividade da quimioprofilaxia como prevenção para o adoecimento são estratégias

poderosas para o controle da hanseníase, que precisam ser exploradas à fundo a fim de que possam ser utilizadas na prática assistencial da vigilância de contatos

## REFERÊNCIAS

ALBERTS CJ et al. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull World Health Organization* ; 89:487-49, 2011.

AMORIM FM, et al. Identifying Leprosy and Those at Risk of Developing Leprosy by Detection of Antibodies against LID-1 and LID-NDO. *PLOS Neglected Tropical Diseases* | DOI:10.1371/journal.pntd.0004934 September 22, 2016

ARAÚJO S et al. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Dec;107 Suppl 1:55-9; 2012.

BUHER SS et al. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*. Feb;58(2):133-36, 1998.  
\_\_\_\_\_ Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol* 41: 1991-1995, 2003

DOS SANTOS DS et al. Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: Cohort at the Souza Araújo Outpatient Clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987-2010. *J Trop Med*. 2013;2013:596316. doi: 10.1155/2013/596316, 2013.

\_\_\_\_\_ Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Apr 23;19(1):244. doi: 10.1186/s13063-018-2623-6; 2018.

DUPPRE NC et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 102, 631-638, 2008.

\_\_\_\_\_ Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1711. doi: 10.1371/journal.pntd.0001711. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22724040; 2012.

DUTHIE MS et al. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vacc Immunol* 14: 1400-1408; 2007.

FINE PEM. *Leprosy: The epidemiology of a slow bacterium*. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, vol. 4; 1982.

GAMA RS et al. High frequency of *M. leprae* DNA detection in asymptomatic household contacts. Gama et al. *BMC Infectious Diseases* 18:153 ; 2018.

<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3056-2>

GELUK A et al. New Biomarkers with Relevance to Leprosy Diagnosis Applicable in Areas Hyperendemic for Leprosy. *J Immunol*. 2012 May 15; 188(10): 4782–4791. doi:10.4049/jimmunol.1103452; 2012

KAPLAN E & MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. ;53:457–81.; 1958

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portaria nº125; 2010.

Acesso em 19/07/2018

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125\\_07\\_10\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125_07_10_2010.html)

\_\_\_\_\_. Guia prático sobre a Hanseníase. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. Brasília : Ministério da Saúde, 68 p. : il; 2017.

Acesso em 25/08/2018.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseníase-WEB.pdf>

\_\_\_\_\_. Indicadores Epidemiológicos e Operacionais de Hanseníase no Brasil 2001-2017; 2018<sup>a</sup>.

Acesso 17/07/2018

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Indicadores-epidemiologicos-e-operacionais-de-hanseníase-Brasil-2001-a-2017.pdf>

\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico. Hanseníase. Secretaria de Vigilância em Saúde; ISSN 2358-9450; volume 49; N° 4 – 2018b.

Acesso em 14/06/2018:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>

MOET JF et al. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy. The Journal Infectious Disease: 193:346-; 2006.

\_\_\_\_\_. The Prevalence of Previously Undiagnosed Leprosy in the General Population of Northwest Bangladesh. PLoS Negl Trop Dis 2(2): e198. doi:10.1371/journal.pntd.0000198; 2008.

MODLIN RL. The innate response in leprosy. Current Opinion in immunology, 22:48-54; 2010.

MONTOYA D & MODLIN RL. Learning from Leprosy: Insight into the Human Innate Immune Response. In Frederick Alt, editor: Advances in Immunology, Vol. 105, Burlington: Academic Press, 2010, pp. 1-24; 2010.

OSKAM L et al. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev.* 2003; 74:196–205. [PubMed: 14577464]; 2003.

PINHO JD et al. Presence of *Mycobacterium leprae* DNA and PGL-1 antigen in household contacts of leprosy patients from a hyperendemic area in Brazil. *Genetics and Molecular Research* 14 (4): 14479-14487; 2015.

QIONG-HUA et al. Revelation of Leprosy in China by Sequential Antibody Analyses with LID-1 and PGL-I. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Tropical Medicine* Volume 2013, Article ID 352689, 5 pages.; 2013.

RADA E et al. Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 107(Suppl. I): 90-94, 2012.*

REED GF et al. The Reverse Cumulative Distribution Plot: A Graphic Method for Exploratory Analysis of Antibody Data. *Pediatrics* ;96;600; 1995

REVEIZ L et al.. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2009 Oct;26(4):341-9; 2009

SALES AM et al. A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 15;5(3); 2013

SAMPAIO EP et al. *Mycobacterium leprae*-Induced Interferon- $\gamma$  Production by Household Contacts of Leprosy Patients: Association with the Development of Active Disease. *The Journal of Infectious Diseases* 1991;164:990-3; 1997

SMITH CM et al. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. MILEP2 Study Group. *Mucosal Immunology of Leprosy. J Infect. Sep;*41(2):137-42; 2000

SPENCER JS et al. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 107(Suppl. I): 79-89, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Assembly. Elimination of leprosy: resolution 44.9, 13 May 1991. Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board . 3rd ed. WHO, 1993.

\_\_\_\_\_. Guide to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem. Leprosy Elimination Group World Health Organisation CH-1211 Geneva 27 Switzerland Internet: [www.who.int / lep](http://www.who.int/lep). Access: 08 June 2018; 2000.

Available:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66612/WHO\\_CDS\\_CPE\\_CEE\\_2000.14.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66612/WHO_CDS_CPE_CEE_2000.14.pdf?sequence=1)

\_\_\_\_\_. Global Leprosy Strategy 2016–2020 Accelerating towards a leprosy-free world Operational Manual. WHO Library Cataloguing-in-Publication data ISBN 978-92-9022-525-6. Acesso: 08 June 2018; 2016.

Available:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250119/9789290225256-Eng.pdf?sequence=5>

## 6 CAPITULO V

### 6.1 ARTIGO FORMATADO: “O IMPACTO DO TRATAMENTO DO PACIENTE DE HANSENÍASE E O EXAME PRECOCE DOS CONTATOS COMO FORMA DE BLOQUEIO NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA”

Daiane S dos Santos; Nádia Cristina Duppre; Anna Maria Sales; José Augusto da Costa Nery; Mariana de Andrea Hacker; Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon; Euzenir Nunes Sarno; Luiz Antônio Bastos Camacho.

#### RESUMO

A hanseníase é uma doença crônica com período de incubação longo. A detecção precoce e o tratamento completo com a poliquimioterapia (PQT) se mantêm como os principais pilares do controle da doença. Apesar de uma redução no número de casos novos detectados nos últimos dez anos no Brasil, a proporção de identificação de grau de incapacidade 2 no diagnóstico apresenta pequena elevação. A vigilância de contatos é uma importante estratégia para conter a transmissão, embora precise ser aprimorada. O objetivo desse estudo é conhecer os fatores relacionados ao risco de adoecimento entre os contatos de pacientes de hanseníase e a influência do comparecimento tardio do contato para o primeiro exame clínico. O estudo realizado é de coorte retrospectivo, que analisa contatos coprevalentes e incidentes de pacientes de hanseníase assistidos no Ambulatório Souza Araújo (ASA)/IOC no período de 1987 até 2010, com o total de 7118 indivíduos. Utilizamos a análise logística multinível, que considera o efeito contextual e organiza as variáveis de forma hierarquizada. As variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas do contatos e caso índice (CI) e variáveis contextuais referentes ao *cluster* de contatos foram incluídas. Os achados na análise de coprevalência foram: chance significativa para o adoecimento entre contatos com a cor da pele preta (OR:1,8), com menos de 4 anos de estudo, consanguíneos e que convivem no mesmo domicílio que o CI, aqueles que compareceram tardiamente para a 1ª avaliação clínica (OR: 3,7) e são expostos ao IB do CI maior de 3,0 (OR:5,7). Na análise de incidência os resultados foram: risco associado a contatos com a cor da pele preta (OR:2,1), consanguíneos com o CI, expostos ao IB do *cluster* maior do que zero (OR: 2,6 e

OR:6,6). A vacina BCG apresentou proteção de 68%, já a cicatriz vacinal da BCG, recebida na infância, mostrou proteção na análise de incidência (62%) e na coprevalência (65%). Os resultados dimensionaram o impacto do tratamento imediato do caso índice como forma de bloqueio na transmissão, o diagnóstico precoce dentro do *cluster* de contatos e o uso da imunoprofilaxia.

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, com um período de latência que varia entre 2 a 15 anos, o que impossibilita estabelecer o momento exato da infecção (Fine, 1982) e confere à doença um caráter peculiar e complexo que exige esforço constante para traçar estratégias que controlem a transmissão da doença.

A detecção precoce e o tratamento com poliquimioterapia (PQT) permanecem como os principais pilares do controle da hanseníase (WHO, 2016). Nas últimas décadas, o Brasil registrou uma redução de 37,1% no número de novos casos de hanseníase, de 40.126 diagnosticados em 2007 para 25.218 em 2016. A taxa geral de detecção caiu 42,3% nesse período e a taxa de detecção por 100.000 em menores de 15 anos caiu 54%. No entanto, o grau de incapacidade física 2, definido por deformidades visíveis com danos permanentes, foi igual a 7,9% em 2016, enquanto em 2006, foi de 5,7%, demonstrando a permanência do diagnóstico tardio (MS, 2017a).

Uma das principais ações para o Programa de Controle da Hanseníase é a vigilância de contatos, garantindo cobertura e qualidade adequadas (MS, 2010; MS, 2017b). Estudos mostram que os contatos domiciliares representam a população com maior risco de adoecer comparados à população em geral, devido à maior probabilidade de exposição ao bacilo (Bratschi et al., 2015; Moet et al., 2006).

A primeira recomendação sobre o exame dos contatos de pacientes de hanseníase ocorrida no Brasil foi feita em 1820, no estado de São Paulo. Um século depois, a “Lei Nacional de Profilaxia da Leprosia” estabeleceu que todos os indivíduos da família dos casos detectados com hanseníase, tanto empregados domésticos como todos aqueles que residiam na casa, deveriam ser examinados para verificar a presença de “lepra” (Pinto Neto et al., 2000).

No Brasil, até fevereiro de 2016 (conforme as diretrizes no momento da pesquisa),

considerava-se contato domiciliar qualquer pessoa que residia ou havia convivido com o paciente com hanseníase nos últimos cinco anos prévios até o momento do diagnóstico (MS, 2010). A partir de março do mesmo ano, com a publicação das novas diretrizes para vigilância, cuidado e eliminação da hanseníase, o Ministério da Saúde manteve a estratégia do exame de contato domiciliar seguindo a mesma definição anterior, porém abrangeu o contato social definido como qualquer pessoa que vive ou viveu em proximidade com o paciente, seja membro da família ou não. Sugere-se avaliar anualmente, por cinco anos, todos os contatos não doentes, familiares ou sociais (MS, 2016). Apesar de todas as diferentes estratégias aplicadas pelo governo brasileiro para proteger os contatos contra o adoecimento, sua eficácia ainda está em discussão. Garantir o acompanhamento anual de todos os contatos, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, é um desafio para o programa de controle, considerando a dinâmica da hanseníase.

Levando em conta que as metas de controle da hanseníase têm sido revisadas, é relevante o conhecimento sobre os fatores demográficos, epidemiológicos e relacionados ao *cluster* de contatos, que contribuem para a manutenção da transmissão. Alinhado com o Ministério da Saúde do Brasil e a Organização Mundial de Saúde, o Ambulatório Souza Araújo (ASA), da FIOCRUZ, preconiza a assistência ao caso índice e seus contatos, bem como a avaliação clínica do contato no momento mais próximo possível do diagnóstico do CI a fim de garantir a detecção precoce de novos casos.

Nesse estudo, temos por objetivo comparar os fatores relacionados ao risco de adoecimento entre os contatos examinados em momento próximo ao diagnóstico do caso índice e entre aqueles examinados tardiamente. Analisamos separadamente casos coprevalentes e incidentes, considerando suas relações com a doença, através da mensuração das variáveis individuais do contato e do caso índice; e variáveis relacionadas ao *cluster* de contato usando um modelo multinível.

## **MÉTODO**

O estudo é de coorte retrospectivo que envolve contatos de pacientes com hanseníase registrados no Ambulatório Souza Araújo (ASA), Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, de 1987 a 2010, um centro nacional de referência que oferece atendimento clínico, laboratorial, educacional, de tratamento e prevenção; também desenvolve atividades de

pesquisa nas áreas de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica, em parceria com o Laboratório de Hanseníase (LAHAN).

Foram incluídos 7.118 contatos provenientes de 1.4 CIs. O caso índice foi definido como o caso primário da hanseníase, responsável pela vinda do contato ao serviço. No momento do diagnóstico, os casos índices são orientados sobre a importância de seu tratamento e sobre a necessidade de os contatos comparecerem para a avaliação clínica. Todos os indivíduos referidos pelo paciente como contatos são agendados para exame dermatoneurológico em data mais próxima possível do diagnóstico do caso índice. Os indivíduos acompanhados no serviço são assistidos por uma equipe multiprofissional composta por enfermeiro, auxiliares de enfermagem, assistente social, médicos (dermatologistas e neurologistas), fisioterapeuta, além de residentes de medicina e estagiários do serviço social, fisioterapia e enfermagem.

Os contatos com sinais e/ou sintomas de hanseníase são submetidos a exames bacteriológicos, histopatológicos e imunológicos. Os casos confirmados são encaminhados para iniciarem o tratamento poliquimioterápico. Contatos saudáveis recebem a vacina BCG conforme recomendação do Ministério da Saúde (MS, 2016).

## **VARIÁVEIS DESFECHO**

O estudo possui duas variáveis de desfechos: contatos coprevalentes e contatos incidentes, que foram analisados separadamente. Ambos desfechos binários: para a análise de incidência, contatos incidentes e saudáveis; para a análise de coprevalência, contatos coprevalentes e saudáveis. Casos coprevalentes foram aqueles diagnosticados no momento do primeiro exame no serviço. Casos incidentes foram aqueles que estavam saudáveis no primeiro exame e adoeceram durante o acompanhamento. Contatos que, no momento do primeiro exame, já tinham sido tratados para hanseníase em outro serviço de saúde, não foram incluídos nesse estudo.

## **VARIÁVEIS INDEPENDENTES RELATIVAS AO CONTATO E AO CASO ÍNDICE**

As variáveis individuais demográficas dos contatos são: sexo (feminino e masculino), idade ( $\geq 0$  anos e  $<15$  anos e  $\geq 15$  anos), cor da pele (branco, pardo e preto) e

escolaridade (> 10 anos de estudo, 4-10 anos de estudo e analfabeto ou até 4 anos de estudo).

As variáveis clínico-epidemiológicas são: consanguinidade com o CI (sim/não); tipo de convivência com o CI (intradomiciliar/extradomiciliar); vacina BCG (recebeu/não recebeu); cicatriz da vacina da BCG recebida na infância (sem/com cicatriz); tempo de convivência com o CI (menor ou igual a 5 anos e maior do que 5 anos) e “tempo de comparecimento do contato para 1ª avaliação” (oportuno/tardio).

A variável “tempo de comparecimento do contato para a 1ª avaliação” é a diferença entre a data do diagnóstico do CI e a data do comparecimento do contato para a 1ª avaliação clínica no ASA. Essa variável foi construída com o objetivo de mensurar a relação do tempo que o contato leva para comparecer para a primeira avaliação clínica e o atraso na detecção de novos casos, condicionada à classificação operacional do CI (paucibacilar, multibacilar). Foi classificada em duas categorias: “tempo oportuno” (contatos de pacientes paucibacilares que compareceram até 6 meses e contatos de pacientes multibacilares que compareceram até 12m) e “tempo tardio” (contatos de pacientes paucibacilares que compareceram após 6 meses, e contatos de pacientes multibacilares de compareceram após 12 meses, ou seja, após o final do tratamento do caso índice).

Para a variável “índice baciloscópico” (IB), foram adotadas três categorias: casos com IB igual a zero foram classificados com baixa carga bacilar; entre 0,1 e 3,0 média carga bacilar e maior de 3,0 alta carga bacilar. O Grau de Incapacidade (GI), avaliado no início e no término do tratamento, é uma classificação que segue o sistema da Organização Mundial de Saúde, na qual zero indica que não há perda de sensibilidade ou deformidade visível, o grau 1 é definido pela perda de sensibilidade sem deformidade visível e o grau 2 indica a presença de uma deformidade visível (WHO,1998). Nesse estudo, a variável “grau de incapacidade física” foi categorizada em 0, 1 e 2, quando estiver relacionada aos casos índices; e quando relacionada aos contatos, foi categorizada em 0 para aqueles que apresentavam grau de incapacidade física no diagnóstico igual a zero e o 1 para aqueles que apresentavam grau de incapacidade física no diagnóstico igual a 1 ou 2.

Na variável “tipo de convivência”, os contatos intradomiciliares são os que convivem na mesma casa em que o caso índice, e considerados extradomiciliares todos aqueles que residem em outro domicílio, mesmo que no mesmo terreno em que o caso índice.

Para a classificação clínica da hanseníase foi utilizada a escala de Ridley & Jopling (1966). Para classificação operacional, foi utilizado critério do resultado do exame

baciloscópio. Aqueles com IB igual a zero foram classificados como paucibacilar (PB); aqueles com IB maior que zero foram classificados como multibacilar (MB).

## VARIÁVEIS INDEPENDENTES RELATIVAS AOS CLUSTERS

As variáveis relativas aos *clusters* foram construídas com o objetivo de avaliar a associação de fatores dos integrantes do *cluster* com o adoecimento de contatos coprevalentes e incidentes. Portanto, foram criadas três variáveis: “tempo total de comparecimento dos integrantes do *cluster* para 1ª avaliação”, “número de casos coprevalentes por *cluster*” e “IB total do *cluster*”.

A variável “tempo total de comparecimento dos integrantes do *cluster* para 1ª avaliação” é uma variável que deriva da variável individual “tempo de comparecimento do contato para a 1ª avaliação no serviço”, ou seja, segue a lógica da relação entre o comparecimento no serviço e o tempo de tratamento do caso índice (paucibacilar ou multibacilar). Trata-se do tempo médio dos integrantes do *cluster*.

Levando em conta a amplitude do número de contatos por CI encontrados nesta amostra, (1-36), a variável “número de casos coprevalentes por *cluster*” foi organizada em três categorias, com o objetivo de abranger os possíveis cenários de comparecimento dos indivíduos do *cluster* ao serviço para a avaliação clínica: categoria zero - todos os contatos do *cluster* compareceram no tempo oportuno; categoria 1 - pelo menos um contato compareceu no tempo oportuno e pelo menos um contato compareceu tardiamente e categoria 2 - todos os contatos do *cluster* compareceram tardiamente. Essa variável foi utilizada somente na análise de incidência.

Para considerar a possibilidade de carga bacilar alta no *cluster* devido à existência de casos coprevalentes, foi construída a variável “IB total no *cluster*”, elaborada a partir da variável individual IB e foi categorizada da mesma forma que a variável de base: soma dos IBs = zero; soma dos IBs  $> 0,0 \leq 3,0$ ; soma dos IBs  $> 3,0$ .

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo de coorte retrospectivo foi realizado a partir de um banco de dados existente no serviço que inter-relaciona variáveis referentes aos contatos e ao seu caso índice. Análises

de incidência e de coprevalência foram realizadas separadamente, tendo em vista a distinção entre os fatores que compõem casos coprevalentes e incidentes.

A associação entre a ocorrência de hanseníase entre os contatos e o conjunto das variáveis independentes foi medida utilizando o Odds ratio (OR), e foi adotada uma significância estatística de 5%. Considerando que as variáveis dependentes com desfechos binários, foi utilizado o modelo logístico multinível em dois níveis com intercepto aleatório.

Os dados possuem uma estrutura hierárquica com dois níveis: os contatos, nível 1, aninhados nos *clusters* relacionados aos casos índices, que estão no nível 2. O modelo logístico multinível utiliza a denotação para o 1º nível (contato) =  $i$  ( $i = 1, \dots, n_j$ ); e a denotação para o 2º nível (caso índice) =  $j$  ( $j = 1, \dots, J$ ).

As variáveis referentes ao 1º nível foram todas as individuais relativas aos contatos; as variáveis referentes ao 2º nível ou contextuais, foram aquelas individuais do CI ou variáveis construídas a partir de variáveis dos contatos e relacionadas em *cluster* de acordo com o CI correspondente.

Primeiramente, foi realizada uma análise univariada ou descritiva das variáveis. Em seguida, uma análise de associação em duas etapas. O segundo passo foi a realização da avaliação bivariada, na qual é mensurada a associação de cada variável independente e o desfecho, separadamente. Os modelos finais foram compostos por variáveis com significância estatística de 5% na análise bivariada e variáveis de controle ou de relevância epidemiológica no estudo em contatos já reconhecidas em estudos prévios. Para a análise final, foi realizada a composição e comparação de algumas opções de modelos de regressão logística multinível com todas as variáveis dos contatos, dos casos índices e dos *clusters*, a fim de se encontrar o modelo que responde da melhor forma os questionamentos propostos nesse estudo. Variáveis sem significância estatística nos modelos ajustados foram retiradas do modelo final mesmo que tenham apresentado significância estatística na análise bivariada. Por outro lado, variáveis epidemiológicas e de controle foram mantidas no modelo final mesmo sem significância estatística.

O Coeficiente de Partição de Variância (VPC) foi calculado de acordo com o método de simulação proposto por Goldstein, Browne & Rasbash (2002). O software MIWin 3.01 foi usado para realizar a análise estatística multinível. O método de estimação para os modelos aplicado foi o de “predict quasi-likelihood (PQL)” de primeira ordem.

## RESULTADOS

### COPREVALÊNCIA

De um total de 10.169 contatos registrados no período, foram examinados e incluídos no presente estudo 7.118 (70%), de 1.441 casos índices com uma média de 4,9 (sd 0-36) contatos por paciente. Entre esses, 5.029 (70.7%) eram contatos de casos índices MB e 2089 (29.3%) de casos índices PB. Durante o período do estudo, 4.9% (351/7118) foram diagnosticados no momento do primeiro exame e 2,3% (153/6.767) foram diagnosticados durante o seguimento. Entre as 1.441 famílias examinadas, 330 apresentaram casos de hanseníase durante o período do estudo, dessas, 203 (61,52%) geraram somente casos coprevalentes, com 275 contatos detectados. Outras 84 (25,45%) geraram 98 casos incidentes e outras 43 (13,03%) geraram 131 casos tanto coprevalentes como incidentes.

A Tabela 1 mostra os números absolutos e a proporção de contatos de acordo com o momento do primeiro exame (oportuno, tardio) e relacionado à forma clínica do caso-índice e forma clínica dos novos casos de hanseníase entre os contatos. De um total de 7.118 contatos examinados, 5.586 (78,5%) foram contatos com o primeiro exame clínico realizado durante o tratamento com a PQT do caso índice (tempo oportuno). Entre esses, 217/5.586 (3,9%) casos coprevalentes foram detectados. Entre os contatos com comparecimento tardio, 134/1018 (13,2%) foram detectados como casos coprevalentes que compareceram após o término do tratamento do caso índice.

A proporção de contatos diagnosticados com a forma clínica multibacilar, no momento do primeiro exame clínico, foi significativamente maior entre aqueles que compareceram tardiamente, 52 (38,8%), quando comparados àqueles que compareceram oportunamente, 52 (24%) p-valor = 0,003.

Entre os 52 casos com as formas MB da hanseníase que compareceram tardiamente (após o caso índice ter terminado o tratamento), 7 (13%) deles trouxeram mais outros 9 casos de hanseníase. Destes 9 casos, 6 (4 PB e 2 MB) foram casos incidentes (inclusive já vacinados) e 3 coprevalentes (3 PB) que nunca haviam comparecido no serviço e acompanharam o contato tardio (dados não tabelados).

**Tabela 1. Distribuição dos contatos coprevalentes, segundo a forma clínica do caso índice e do contato e grau de incapacidade física do contato no momento do primeiro exame no serviço.**

<b>Momento do 1º exame clínico</b>	<b>Oportuno</b>		<b>Tardio</b>	
	Sadios	Coprevalente	Sadios	Coprevalente
Caso índice MB	3,821 (95,3%)	190 (4,7%)	898 (88,2%)	120 (11,8%)
Caso índice PB	1765 (98,5%)	27 (1,5%)	283(95,3%)	14 (4,7%)
Total	5586 (96, 3%)	217 (3,7%)	1018 (89,8%)	134 (10,2%)
p valor	<0,001		<0,001	
<b>Classificação clínica dos contatos</b>				
MB	-	52 (24%)	-	52 (38,8%)
PB	-	165 (76%)	-	82 (61,2%)
Total	-	217 (100%)	-	134 (100%)
<i>p- valor</i>			0,003	

**MB: multibacilar**  
**PB: paucibacilar**

A Tabela 2 mostra as características dos contatos coprevalentes e de seus casos índices, as análises bivariada e ajustada. Observou-se maior número de contatos femininos, com mais de 15 anos, cor da pele branca, com menos de 4 anos de escolaridade, consanguíneos, com convivência intradomiciliar e por mais de 5 anos com o CI, com cicatriz BCG e comparecimento oportuno para a 1ª avaliação clínica. Os casos índice relacionados ao maior número de contatos coprevalentes possuíam renda menor que 2 salários mínimos, de 4 a 10 anos de estudo e forma clínica multibacilar, com alto índice baciloscópico. Segundo o grau de incapacidade do caso índice, o maior número de contatos estava associado a casos índices com grau zero de incapacidade.

A chance de adoecimento foi significativa para aqueles com a cor da pele preta OR:1,82 (95%IC:1,02-3,26), nível de escolaridade de até 4 anos de estudo OR:1,96 (95%IC: 1,05-3,66), consanguinidade OR:1,48 (95%IC:1,02-2,14) e convivência intradomiciliar com o caso índice OR:1,89 (95%IC-1,17-3,05). Comparecer tardiamente para a primeira avaliação clínica esteve associado à OR:3,7 (95%IC:2,42-5,64) vezes maior de adoecer quando comparado àqueles que compareceram no tempo oportuno. A presença da cicatriz de BCG recebida na infância se mostrou protetora contra o adoecimento (OR: 0,35 95%IC:0,23-0,51). Sobre as variáveis contextuais: a renda de até 2 salários mínimos do caso índice foi associada à chance de adoecimento (OR:2,16 95%IC:1,10-4,24); e a exposição ao IB do CI maior de 3,0 OR:5,72 (95%IC:3,16-10,36) foi associada á maiores chances de desenvolver hanseníase.

**Tabela 2: Distribuição dos Contatos e Casos Índices, análises bivariadas e ajustadas na Coprevalência**

Variáveis dos Contatos	Sadio		Doente		Bivariada		Ajustada	
	N	%	N	%	OR	IC	OR	IC
Sexo								
Feminino	3802	95,1	194	4,9	1		1	
Masculino	2812	94,7	157	5,3	1,07	(0,85-1,34)	1,2	(0,85-1,69)
Idade								
<= 15 years	2305	95,9	98	4,1	0,67	(0,52-0,86)	1,04	(0,66-1,65)
>15 years	4309	94,5	253	5,5	1		1	
Cor da Pele								
Branco	3667	96,2	145	3,8	1		1	
Pardo	2154	95	114	5	1,37	(1,04-1,81)	1,16	(0,79-1,71)
Preto	473	92,7	37	7,3	1,86	(1,21-2,86)	1,82	(1,02-3,26)
Escolaridade								
>10 anos de estudo	1283	97,3	36	2,7	1		1	
4-10 anos de estudo	1115	96,5	41	3,5	1,2	(0,75-1,92)	1,2	(0,58-2,48)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	4058	94	257	6	1,93	(1,33-2,81)	1,96	(1,05-3,66)
Consanguinidade com o CI								

Não consanguíneo	2633	95,6	121	4,4	1		1	
Consanguíneo	3975	94,6	229	5,4	1,35	(1,06-1,72)	1,48	(1,02-2,14)
Tipo de convivência com o CI								
Extradomiciliar	1757	97,7	42	2,3	1		1	
Intradomiciliar	4856	94	309	6	2,68	(1,91-3,77)	1,89	(1,17-3,05)
Tempo de convivência com o CI								
< 5 anos	1542	97,3	42	2,7	1		-	-
> 5 anos	5072	94,3	309	5,7	2,44	(1,73-3,43)	-	-
Cicatriz de BCG								
No	2175	91	214	9	1		1	
Yes	4434	97	137	3	0,31	(0,25-0,39)	0,35	(0,23-0,51)
Tempo de comparecimento individual para 1ª avaliação								
Oportuno	5463	96,2	218	3,8	1		1	
Tardio	1151	89,6	133	10,4	2,84	(2,17-3,73)	3,7	(2,42-5,64)
<b>Variáveis do Caso Índice</b>								
Renda								
4 salários mínimos	780	98	16	2	1		1	
3 salários mínimos	1466	96	61	4	2,01	(1,08-3,74)	1,59	(0,77-3,25)
1 a 2 salários mínimos	2282	94,6	131	5,4	2,53	(1,41-4,55)	2,16	(1,10-4,24)

## Escolaridade

>10 anos de estudo	635	97,4	17	2,6	1				
4-10 anos de estudo	3632	95,1	186	4,9	1,87	(1,04-3,36)	-	-	
Analfabeto e até 4 anos de estudo	628	94,4	37	5,6	2,06	(1,01-4,19)	-	-	
Índice Baciloscópio (IB) do CI									
0	2207	97,8	49	2,2	1		-	-	
0,1-3,0	2503	95,8	110	4,2	1,96	(1,33-2,89)	1,77	(0,93-3,36)	
>3,0	1904	95	351	5	4,33	(3,00-6,25)	5,72	(3,16- 10,36)	
Índice Baciloscópio do <i>Cluster</i>									
0	2203	97,9	47	2,1	1		-	-	
0,1-3,0	2359	96,8	77	3,2	1,57	(1,05-2,36)	-	-	
>3,0	2052	90,0	227	10,0	5,01	(3,50-7,19)	-	-	
Grau de Incapacidade									
0	3589	95,6	165	4,4	1		-	-	
1	1700	94,4	100	5,6	1,57	(1,05-2,36)	-	-	
2	1303	93,8	86	6,2	5,01	(3,50-7,19)	-	-	

## ANÁLISE DE INCIDÊNCIA

Durante o período de seguimento, de 6767 contatos de 1404 casos índices, 2,25% (152/6767) foram diagnosticados com hanseníase. Entre aqueles que adoeceram, 89,6% (137/153) tinham casos índices multibacilares.

A Tabela 3 mostra as características dos contatos incidentes e de seus casos índices, as análises bivariada e ajustada. Os dados mostraram maior número de contatos do sexo feminino, na faixa etária maior de 15 anos, cor da pele branca, com menos de 4 anos de escolaridade, consanguinidade, convivência intradomiciliar e tempo de convivência maior de 5 anos com o CI. A maior parte dos contatos compareceu oportunamente para avaliação clínica, apresentou cicatriz vacinal e recebeu a vacina BCG. Com relação às variáveis contextuais, o maior número de contatos tinha casos índices com renda de até 2 salários mínimos, escolaridade entre 4 e 10 anos, grau de incapacidade zero, e foram expostos à elevada carga de bacilos, representada pelo IB do *cluster* maior de 1,0. A maior parte dos *clusters* não apresentou contatos coprevalentes.

Na análise de incidência, a cor da pele preta se manteve com uma OR=2,1 (95%IC:1,21-3,42) vezes o risco de adoecimento quando comparado àqueles com a cor da pele branca. A consanguinidade representa um fator de risco para o adoecimento com uma OR=1,54 (95%IC:1,06-2,14). Com relação ao IB do *cluster*, observou-se um risco excessivo para o adoecimento na exposição ao IB até 3,0 (OR=2,6 95%IC:1,38-4,38), e ao IB maior de 3,0 (OR=6,6 95%IC:3,71-10,97), quando comparados àqueles com IB igual a zero. Por outro lado, a presença de cicatriz vacinal (OR=0,5 95% IC:0,33-0,67) e da vacina BCG (OR=0,4 95% IC:0,29-0,59) apresentaram associação protetora.



Não consanguíneo	2633	98,1	51	1,9	1		1	
Consanguíneo	3975	97,5	102	2,5	1,37	(0,96-1,94)	1,54	(1,06-2,14)
Tipo de convivência com o CI								
Extradomiciliar	1757	98,4	28	1,6	1		1	
Intradomiciliar	4856	97,5	125	2,5	1,61	(1,05-2,46)	1,28	(0,81-1,90)
Tempo de convivência com o CI								
Até 5 anos	1542	98,1	30	1,9	1		-	-
> 5 anos	5072	97,6	123	2,4	1,27	(0,84-1,92)	-	-
Vacina BCG								
Não	2393	96,6	83	3,4	1		1	
Sim	4192	98,4	69	1,6	0,47	(0,33-0,66)	0,42	(0,29-0,59)
Cicatriz de BGC								
Não	2175	96,6	76	3,4	1		1	
Sim	4434	98,3	77	1,7	0,5	(0,36-0,70)	0,48	(0,33-0,67)
Tempo de comparecimento individual para a 1ª avaliação								
Oportuno	5463	97,8	122	2,2	1		1	
Tardio	1151	97,4	31	2,6	1,11	(0,72-1,71)	0,86	(0,43-1,56)
<b>Variáveis do CI</b>								
Renda								

4 salários mínimos	780	98,6	11	1,4	1	-	-	-
3 salários mínimos	1466	97,9	31	2,1	1,54	(0,68-3,49)	-	-
1 a 2 salários mínimos	2282	97,9	49	2,1	1,66	(0,77-3,58)	-	-
Escolaridade								
>10 anos de estudo	635	97,4	17	2,6	1	-	-	-
4-10 anos de estudo	3632	97,9	79	2,1	0,84	(0,47-1,53)	-	-
Analfabeto ou até 4 anos de estudo	628	98,9	7	1,1	0,42	(0,16-1,11)	-	-
Índice Baciloscópio								
0	2207	99,2	18	0,8	1	-	-	-
0-3,0	2503	97,8	55	2,2	2,49	(1,42-4,36)	-	-
>3,0	1904	96	80	4	4,93	(2,87-8,45)	-	-
Índice Baciloscópio do <i>Cluster</i>								
0	2203	99,3	15	0,7	1		1	
0-3,0	2359	98,1	46	1,9	2,69	(1,46-4,93)	2,57	(1,38-4,38)
>3,0	2052	95,7	92	4,3	6,28	(3,56-11,09)	6,64	(3,71-10,97)
Tempo de comparecimento do <i>Cluster</i> para a 1ª avaliação								
Todos no tempo oportuno	4546	98,1	86	1,9	1		1	

Ao menos 1 no tempo oportuno e ao menos 1 no tempo tardio	1414	96,6	50	3,4	1,71	(1,14-2,58)	1,33	(0,83-1,99)
Todos no tempo tardio	654	97,5	17	2,5	1,36	(0,77-2,40)	1,36	(0,54-2,98)
Coprevalentes								
Nenhum coprevalente no <i>cluster</i>	5373	98,2	98	1,8	1		-	-
1 coprevalente no <i>cluster</i>	787	96,8	26	3,2	1,69	(1,02-2,78)	-	-
2 ou mais coprevalentes no <i>cluster</i>	454	94	29	6	3,72	(2,20-6,29)	-	-
Grau de incapacidade								
0	3589	97,9	77	2,1	1		-	-
1	1700	97,4	46	2,6	1,22	(0,80-1,84)	-	-
2	1303	97,7	30	2,3	1,06	(0,66-1,69)	-	-

## DISCUSSÃO

O foco deste estudo foi a análise dos fatores que mantêm a transmissão entre contatos de pacientes de hanseníase, mesmo com o tratamento do caso índice; e se a demora na procura para a primeira avaliação clínica do contato influencia no surgimento de novos casos; assim como se a carga bacilar de dois ou mais casos no *cluster* de contatos deixa os demais indivíduos mais suscetíveis ao adoecimento mesmo após serem submetidos a intervenções como o tratamento do caso índice e a vacina BCG.

Nossos resultados indicam que fazer o diagnóstico precoce de novos casos de hanseníase principalmente entre os contatos, quando o exame clínico é realizado no momento mais próximo possível do diagnóstico e início do tratamento do caso índice, é fundamental para o controle. Essa afirmação pode ser justificada pela maior proporção de casos detectados com formas MB da hanseníase, entre aqueles que comparecem tardiamente, e pelo surgimento de novos casos na família mesmo após o caso índice ter sido submetido ao tratamento polioquimioterápico.

Em termos operacionais da vigilância de contatos, o contato coprelevante, que compareceu no tempo oportuno para a primeira avaliação, não foi submetido a nenhuma intervenção prevista para o controle da hanseníase, como o tratamento do caso índice, a vacinação com a BCG e a educação para a saúde, embora o contato coprelevante, que compareceu tardiamente, segundo os critérios estabelecidos par essa análise, recebeu essas intervenções. Os contatos incidentes, foram submetidos às intervenções e desenvolveram hanseníase no seguimento, provavelmente como resultado de uma infecção subclínica ou pela permanência da relação com a fonte de infecção.

A análise multinível foi uma alternativa aos desenhos de estudo tradicionais incapazes de examinarem as correlações existentes entre as observações no nível individual e no nível do grupo no qual estão inseridos de forma simultânea (Diez Roux & Aiello, 2005). A abordagem multinível permite a observação do efeito contextual representado pela relação dos contatos com seus casos índices. Segundo Diez Roux (2018), a construção de preditores de nível de grupo pela agregação das características dos indivíduos são analisados juntos com variáveis de nível individual, tendo os indivíduos como unidades de análise. Essa estratégia parte do princípio que os indivíduos são aninhados em um mesmo nível acima, e, portanto, estão correlacionados.

Nas análises de coprelevância, as variáveis associadas ao adoecimento foram a cor

da pele preta, consanguinidade, o contato intradomiciliar com o caso índice, renda inferior a 2 salários mínimos, pouca escolaridade, a carga bacilar do caso índice representada pelo IB elevado e principalmente o comparecimento tardio do contato para a primeira avaliação clínica. Independente desses fatores, a cicatriz vacinal contribuiu como fator de proteção.

Segundo Hotez et al. (2008), a hanseníase é parte do grupo de doenças negligenciadas comuns entre a população pobre, indígena e de ascendência africana na América Latina e região do Caribe. E, levando em conta a miscigenação, desigualdade socioeconômica e a estabilidade da taxa de detecção da hanseníase no Brasil, é relevante a avaliação das condições sociais associadas a grupos específicos (IBGE, 2017).

Na análise de incidência, a cor da pele preta se manteve associada ao risco de adoecer, assim como a consanguinidade com o caso índice, além da exposição ao elevado IB do *cluster*. Tanto a cicatriz de BCG recebida na infância quanto a vacina BCG feita segundo as recomendações do Ministério da Saúde se mantiveram como fatores de proteção.

No entanto, fatores relacionados às questões socioeconômicas não se mostraram associadas ao adoecimento entre os contatos incidentes. Segundo Sales et al. (2011), as baixas escolaridade e renda do caso índice, provavelmente, são um proxy para o status socioeconômico baixo, que pode estar associado ao diagnóstico tardio da hanseníase permitindo períodos mais longos de exposição ao bacilo entre seus contatos. Para os autores, este achado está relacionado à pouca disponibilidade aos serviços de saúde, causando dificuldades para os indivíduos terem acesso a prevenção e cuidados de saúde.

O comparecimento tardio dos contatos não foi associado ao risco para o adoecimento entre os casos incidentes, o que nos leva a concluir que após o contato passar pelas intervenções de bloqueio de transmissão, a permanência da exposição a outra fonte transmissora ou a infecção subclínica são fatores que levam ao adoecimento.

Nesse estudo, a estratégia da soma de IBs no *cluster* teve por objetivo avaliar o grau de infectividade ao qual o indivíduo pudesse estar exposto. Na ausência de um score que possa quantificar a intensidade e a frequência das relações entre os contatos e sua fonte de infecção, a soma do IB dos casos no *cluster* surge como uma opção mesmo que simplificada.

O IB do CI e a soma de todos os IBs no *cluster* (IB do caso índice e de contatos coprevalentes) foram as principais variáveis relacionadas com a infecciosidade na análise de coprevalência e na de incidência, respectivamente. O efeito contextual, representado pela relação com o caso índice na coprevalência, foi associado ao adoecimento entre os contatos

expostos a alta carga bacilar (OR: 5,7 95%IC: 3,16- 10,36). Na análise de incidência, foi associado ao adoecimento a exposição a altas cargas bacilares do *cluster* (OR:6,695%IC:3,71-10,97). Esses achados corroboram estudos prévios que demonstraram que os pacientes multibacilares são os principais responsáveis pela transmissão de *M. leprae* em áreas endêmicas (Ranade & Joshi, 1995; Duppre et al., 2008).

Vários estudos discutem que é provável que a PQT tenha pouco impacto na incidência da hanseníase, pois a transmissão ocorre antes do diagnóstico (Andrade, 2007; Fine, 1982; Lockwood & Suneetha, 2005). A experiência de mais de 30 anos com o exame de contatos no ASA revela que quando as ações de controle da hanseníase são feitas conforme a recomendação do Ministério da Saúde, e os contatos são examinados logo após o diagnóstico do caso índice, o número de contatos detectados com formas paucibacilares e sem deformidades físicas instaladas é maior quando comparados aos contatos examinados tardiamente. A maior parte dos casos de hanseníase entre os contatos é detectada no primeiro exame (4,9%), e apenas 2,3% são detectados durante o acompanhamento. Alguns autores relatam um declínio na densidade de incidência da hanseníase em contatos após o primeiro ano de diagnóstico dos CIs, (Matos et al., 1999; Vijayakumaran et al., 1998; Duppre et al., 2012), que pode ser resultado do tratamento do caso índice, vacinação com BCG e tratamento de contatos coprevalentes.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a importância da detecção precoce e tratamento adequado como as chaves para quebrar a cadeia de transmissão e eliminar a hanseníase (WHO, 1998). Aliado a essa estratégia, além do exame clínico e da administração da vacina BCG, é necessário informar o contato sobre a doença, orientar sobre os sinais e sintomas e alertar para a importância do diagnóstico precoce. Henry et al. (2016) identificaram o estigma e o medo da exclusão social, negligência com os sintomas e a falha diagnóstica como fatores que contribuem para o atraso no diagnóstico da hanseníase. Sugeriram assim um aumento na educação em saúde para o diagnóstico e controle da transmissão direcionado para pacientes, contatos e profissionais. Refletindo sobre os resultados encontrados em nossa análise, acreditamos que a hipótese que pode explicar o comparecimento tardio de contatos para a 1ª avaliação clínica é a de que os indivíduos foram submetidos a intervenções importantes como o tratamento de casos índices, de casos coprevalentes e o recebimento da vacina BCG.

O Ministério da Saúde recomenda avaliar anualmente, por cinco anos, todos os

contatos não doentes, familiares ou sociais (MS, 2017b). Nossa experiência demonstra que a operacionalização dessa medida gera um grande desafio para os centros de saúde devido ao número das reavaliações anuais e do ingresso de novos contatos. Isso exigirá investimento sistemático nas estratégias voltadas para a educação em saúde e consistência nas equipes de saúde, e os achados de nosso estudo mostram que o mais importante é o primeiro exame clínico e a educação para a saúde.

O Ambulatório Souza Araújo, por ser um serviço de referência, atende uma clientela sujeita a determinadas especificidades como casos de difícil diagnóstico, ou de maior gravidade. Portanto, os dados dessa amostra podem abranger *clusters* de contatos com dinâmicas particulares que podem contribuir para a gravidade dos casos detectados. Esse perfil pode não corresponder a uma amostra representativa dos *clusters* de contatos dos municípios de residência dos casos e contatos do ASA, podendo criar viés de seleção. Por outro lado, os pacientes e contatos assistidos, em um centro de referência, são beneficiados pela padronização de técnicas e condutas assistenciais e pela confiabilidade no tratamento dos dados, o que contribui para o controle do viés de informação.

Os resultados desse estudo deixam claro a importância do imediato tratamento do caso índice, na medida em que os multibacilares com alta carga bacilar são a principal fonte infecciosa. E que a identificação precoce de outros casos no *cluster*, além do caso índice, é fundamental para o controle da transmissão, na medida em que a soma das cargas bacilares pode representar um poder de infectividade maior. O comparecimento tardio para a primeira avaliação clínica foi um achado que pode contribuir para o surgimento de outros casos coprevalentes, esse resultado embasa o estímulo à educação em saúde de modo que o contato se sensibilize para a procura da assistência.

Estudos qualitativos com a população assistida no ASA, podem identificar pontos que necessitem de maior suporte para que os *clusters* de contatos compareçam mais prontamente para a 1ª avaliação clínica e para que se possa identificar novos casos com maior rapidez.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANDRADE V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. Hansen Int. 31(1), 2007.

BRATSCHI MW et al. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. *Lepr Rev* [Internet]. 86:142-55, 2015.

DIEZ ROUX AV. A glossary for multilevel analysis. 2018. Downloaded from <http://jech.bmj.com/> on March 14, 2018 - Published by group.bmj.com Acesso em julho de 2018.

DIEZ ROUX AV & AIELLO AE. Multilevel Analysis of Infectious Diseases. *The Journal of Infectious Diseases*. 191(Suppl 1): S25–33, 2005.

DUPPRE NC et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 102, 631-638, 2008.

\_\_\_\_\_. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 6(6): e1711, 2012. doi: 10.1371/journal.pntd.0001711. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22724040.

FINE PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev*. 4:161-88, 1982.

GOLDSTEIN H, BROWNE W, RASBASH J . Partitioning Variation in Multilevel Models. *Understanding Statistics*. 1:223-231, 2002.

Henry M et al. Factors Contributing to the Delay in Diagnosis and Continued Transmission of Leprosy in Brazil – An Explorative, Quantitative, Questionnaire Based Study *PLOS Neglected Tropical Diseases* | DOI: 10.1371/journal.pntd.0004542 March 15, 2016.

HOTEZ PJ et al. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2:300, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Síntese de Indicadores Sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira. 2017.

LOCKWOOD DN, SUNEETHA S . Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*. 83: 230–235, 2005. PMID: 15798849.

MATOS HJ et al. Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991). *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15(3):533-542, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Portaria nº 3,125. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo* [Internet]. Brasília, DF. 15 Out. 2010 [cited 2016 Jul 13]; Seção 1, p.55. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125\\_07\\_10\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125_07_10_2010.html). Acesso em: 19/07/2018.

\_\_\_\_\_. Indicadores Epidemiológicos e operacionais de hanseníase no Brasil 2001-2017. 2017a.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Indicadores-epidemiologicos-e-operacionais-de-hanseniasse-Brasil-2001-a-2017.pdf>. Acesso em: 27/09/2018.

\_\_\_\_\_. Guia de Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde. 2017b.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/Guia-de-Vigilancia-em-Saude-2017-Volume-2.pdf>. Acesso em: 19/07/2018.

MOET JF et al. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy. *The Journal Infectious Disease*. 193:346–53, 2006.

MUIR E. Examination of contacts in the control of leprosy. *Int J Lepr*. 21(2): 231-4, 1953.

PINTO-NETO JM et al. O controle dos comunicantes de hanseníase no Brasil: uma revisão da literatura. *Hansen Int*. 25:163-76, 2000.

RANADE MG, JOSHI GY . Long-term follow-up of families in an endemic area. *Indian J Lepr*. 67: 411–425, 1995.

RIDLEY DS & JOPLING WH. Classification Leprosy according to immunity- a Five group system. *Int J Lepr Other Mycobat*. 34:255-273, 1966.

SALES AM et al. Leprosy Among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLos Negl Trop Dis* 5(3): e1013, 2011.

VIJAYAKUMARAN P et al. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 66: 125–130, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Expert Committee on Leprosy. Geneva: World Health Organization Technical Report Series 874. pp. 1- 43, 1998.

\_\_\_\_\_. Weekly epidemiological record. 2016, 2 SEPTEMBER 91th YEAR No 35, 2016, 91, 405–420, 2016. <http://www.who.int/wer>

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi exposto ao longo desse trabalho, observa-se que existe um grande desafio de sensibilizar os contatos para que compareçam ao serviço a fim de serem examinados. Ainda que esse exame seja realizado em uma unidade de referência para hanseníase, na qual há o comprometimento dos profissionais com o exame de contato e as ações de educação em saúde sejam realizadas sistematicamente durante as visitas de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes, não se consegue o comparecimento de todos para serem examinados. Provavelmente o não comparecimento ou o comparecimento tardio podem ser devidos ao fato de que os indivíduos se considerem sadios e/ou desconheçam os sinais e sintomas clínicos da doença podem também estar relacionados à presença de estigma social e preconceitos, que ainda persistem no cotidiano dos doentes e seus familiares.

A experiência de participar de um estudo de intervenção, com toda a estrutura e profissionais necessários para a assistência, levou-me a refletir que a imensa dificuldade em avaliar os condicionantes de saúde e doença na hanseníase ocorrem tanto na assistência de rotina quanto em um ambiente controlado. A oferta do valor necessário para passagem e de um lanche no ambulatório não garantem o pronto comparecimento para a avaliação inicial e menos ainda nos retornos previstos para o ensaio clínico. Muitas famílias são numerosas e com várias crianças, o que dificulta a logística de deslocamento, ou ainda há a dificuldade de liberação no trabalho. Além das questões práticas relativas à moradia distante, das precárias condições financeiras e de compromissos, a falta de percepção sobre a importância do processo impede muitos contatos de comparecerem.

A vivência específica no processo de recrutamento dos contatos me possibilitou reconhecer nas falas de algumas pessoas o quanto a hanseníase pode influenciar e definir toda a vida de uma pessoa e a dos que a cercam. O estigma e o preconceito isolam, incapacitam para uma vida que poderia ter sido explorada de forma plena, impedem a procura de ajuda, a continuidade do tratamento. Aliado a isso, as baixas condições sócioeconômicas limitam ainda mais as possibilidades de uma vida laboral produtiva e o estabelecimento de relações sociais saudáveis. O longo período de incubação da hanseníase, os percalços durante o tratamento, as dificuldades de acesso e a banalização da sintomatologia permitem que a hanseníase atravesse gerações de uma mesma família, em

pleno século XXI.

À título de exemplo, para a percepção da magnitude que a hanseníase pode alcançar, uma das histórias que mais me impactou nesse processo foi a de uma jovem de 27 anos, caso multibacilar responsável pela vinda da família para avaliação, de origem bastante humilde, que reside em outro município do estado do Rio de Janeiro. No momento do esclarecimento sobre o estudo para a permissão dela para alguns de seus filhos e sobrinhos participarem do ensaio, ela não sabia assinar o próprio nome. Quando questionei sobre o porquê de ela apenas ter estudado por dois anos, ela relata que desde criança apresentava lesões no corpo que a impediam de usar saias e bermudas, que se sentia envergonhada em conviver com as outras crianças, e por isso deixou de estudar. O diagnóstico de hanseníase chegou bastante tarde, recebeu diversos diagnósticos equivocados, engravidou cedo, nunca trabalhou e agora estava ali com sua família numerosa (tios, primos, irmãos, mãe, filhos, etc), muito deles com lesões suspeitas.

O trabalho nessa tese procurou abranger de forma ampla fatores individuais dos contatos e de seus casos índices, através de variáveis demográficas e clínico epidemiológicas que possam estar associadas ao risco para o adoecimento. Ficou claro que a demora para o contato ser examinado é um dos fatores que aumentam o risco para o diagnóstico tardio da hanseníase e a instalação de incapacidades físicas.

O uso da estratégia da quimioprofilaxia como coadjuvante no controle tem sido explorado em muitos estudos, com o objetivo de mensurar sua efetividade junto à imunoprofilaxia. Delinear critérios de inclusão e exclusão, fluxo de seguimento, etapas de realizações de procedimento exigiu uma profunda análise da assistência ao contato e conciliação com os objetivos almejados. A qualidade que envolve um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego inserido na dinâmica da hanseníase foi trabalhada com cuidado, a fim de garantir que os resultados gerados possam permitir comparações com outros estudos, e serem replicados para populações semelhantes com segurança. Houve a preocupação em incluir a absorção do indivíduo para o ensaio clínico na rotina assistencial prestada ao contato, sem prejuízo de nenhuma etapa que já é realizada na rotina da vigilância de contatos no ASA, o que exigiu da equipe adequação ao processo do ensaio clínico.

E por fim, a análise exploratória dos resultados dos títulos de anticorpos PGL-I e LID-1 e concentrações séricas de IFN-gama, possibilitou uma análise descritiva dos contatos recrutados e dos dados ao longo do período que abrangeu a elaboração dessa tese. Essa

análise servirá de base para delinear os padrões dos marcadores de exposição e de infecção subclínica que podem se revelar na continuidade do ensaio, que seguirá a fim de avaliar a efetividade da quimioprofilaxia também. Outra questão importante seria explorar formas de análises e variáveis que estejam ligadas à exposição como o tempo de tratamento ou o número de doses de PQT recebidas pelo caso índice e a relação com a exposição do contato, visto que essas se relacionam diretamente com os marcadores imunológicos

Considerando que o trabalho foi realizado em uma unidade de referência na capital de um estado desenvolvido, e mesmo assim somos surpreendidos com histórias tão sofridas decorrentes das peculiaridades da hanseníase, me pergunto quanto de morbidade e prejuízo social podemos encontrar em municípios do interior com menos recursos de saúde. A partir dessas reflexões, penso que a realização de um estudo qualitativo incluindo os pacientes e contatos atendidos no ASA para avaliar o efeito de uma intervenção educativa no conhecimento sobre a hanseníase, permitiria uma maior aproximação com a realidade de vida dessas pessoas e talvez pudesse identificar outros fatores responsáveis pelo atraso no comparecimento para a avaliação clínica que impede o diagnóstico precoce.

## REFERÊNCIAS

ALBERTS CJ et al. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull World Health Organization*. 89(7):487-95, 2011. doi: 10.2471/BLT.10.085662

ALMEIDA EC et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and nasal secretion of Brazilian household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 99(5):509-11, 2004.

ARAÚJO S et al. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 107, Suppl 1:55-9, Dec 2012.

BAKKER MI et al. Prevention of leprosy using rifampicin as chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 72(4):443-8, 2005.

BAGSHAWA A et al. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-79. *Bull World Health Organ*. 67(4):389-99, 1989.

\_\_\_\_\_. IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-I and clinical leprosy: two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 58(1):25-30, Mar 1990.

BLANC LJ. Summary of leprosy chemoprophylaxis programs in the Western Pacific Region. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 67: S30-S31, 1999.

BRITTON WJ. Immunology of leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 87(5):508-14, 1993.

BRITTON WJ, LOCKWOOD DN. Leprosy. *Lancet*. 363(9416):1209-19, Apr 10 2004.

BÜHRER SS et al. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*. 58(2):133-36, Feb 1998.

\_\_\_\_\_. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal of Clinical Microbiology*. 41(5):1991-5, May 2003.

CARTEL JL et al. Implementation of chemoprophylaxis of leprosy in the Southern Marquesas with a single dose of 25mg per kg rifampin. *Int J. Lepr Other Mycobact Dis*. 57(4):810-6, 1989.

\_\_\_\_\_. Chemoprophylaxis of leprosy with a single dose of 25 mg per kg rifampin in the southern Marquesas: results after four years. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 60:416-20, 1992.

CELLONA RV et al. Cross-sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients,

contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in Cebu, The Philippines. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 61(2):192-8, Jun 1993.

CHANTEAU S et al. Finger-prick blood collection and computer-assisted enzyme-linked immunosorbent assay for large-scale serological studies on leprosy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 83:414-416, 1989.

CHO SN et al. Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun.* 41(3):1077-83, Sep 1983.

COLE ST et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature.* 409:1007–11, 2001.

CONVIT J et al. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 61(2):185-91, Jun 1993.

CREE IA, SMITH WC. Leprosy transmission and mucosal immunity: towards eradication? *Lepr Rev.* 69(2):112-21. Review, Jun 1998.

DAVEY TF, RESS RJW. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev.* 45:121-34, 1974.

DOS SANTOS DS et al. Kinship and Leprosy in the Contacts of Leprosy Patients: Cohort at the Souza Araújo Outpatient Clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987–2010. *Journal of Tropical Medicine.* 2013. 596316.

\_\_\_\_\_. Chemoprophylaxis of leprosy with rifampicin in contacts of multibacillary patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 23;19(1):244, 2018. doi: 10.1186/s13063-018-2623-6. PMID: 2968516

DOUGLAS JT et al. Prospective study of serological conversion as a risk factor for MSdevelopment of leprosy among household contacts. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 11: 897-900, 2004.

DUPPRE NC et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 102:631-638, 2008.

\_\_\_\_\_. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 6(6):e1711, 2012. doi: 10.1371/journal.pntd.0001711. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22724040.

DUTHIE MS et al. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vacc Immunol.* 14:1400-1408, 2007.

ESPINOSA et al. Review. Accuracy of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) in Detecting Antibodies against *Mycobacterium leprae* in Leprosy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018 Nov 25;2018:9828023.

doi: 10.1155/2018/9828023. e Collection, 2018.

FERNANDES, JMM. - Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Rev. Arg. Dermatosisifil.* 23:425, 1939.

FINE PEM. *Leprosy: The epidemiology of a slow bacterium.* The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health. vol. 4, 1982.

\_\_\_\_\_. Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. *Lancet.* 2(8505):499-502, Aug 30 1986.

\_\_\_\_\_. Seroepidemiological Studies of Leprosy in Northern Malawi Based on an Enzyme-linked Immunosorbent Assay Using Synthetic Glycoconjugate Antigen. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* v.56, n.2, 1988.

\_\_\_\_\_. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol.* 146 (1):91-102, Jul 1997.

GAMA RS et al. High frequency of *M. leprae* DNA detection in asymptomatic household contacts. Gama et al. *BMC Infectious Diseases.* 18:153, 2018.  
https://doi.org/10.1186/s12879-018-3056-2

GELUK A et al. New Biomarkers with Relevance to Leprosy Diagnosis Applicable in Areas Hyperendemic for Leprosy. *J Immunol.* 188(10): 4782–4791, May 15 2012.  
doi:10.4049/jimmunol.1103452.

HATTA M et al. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 89(4):381-5, Jul-Aug 1995.

HOTEZ PJ et al. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2:300, 2008.

HUNTER SW, BRENNAN PJ. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. *J. Bacteriol.* 147:728-735, 1981.

HUNTER SW, FUJIWARA T & BRENNAN PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. *J Biol. Chem.* 258:15072-15078, 1982.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Síntese de Indicadores Sociais: Uma análise das condições de vida da população brasileira.* 2017.

JESUDASAN K et al. Incidence rates of leprosy among household contacts of ‘primary cases’. *Ind J Lepr.* 56: 600–614, 1984.

- KAPLAN G et al. An analysis of in vitro T cell responsiveness in lepromatous leprosy. *J Exp Med.* 162:917-29, 1985.
- KERR-PONTES LR et al. Socioeconomic, environmental, and behavioral risk factors for leprosy in north-east Brazil: Results of a case control study. *Int J Epidemiol.* 35:994–1000, 2006. PMID: 16645029
- KLATSER PR et al. Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic. *J Clin Microbiol.* 31:2947–2951, 1993.
- KLATSER PR, CHO SN, BRENNAN PJ. The contribution of serological tests to leprosy control. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacteriology Diseases.* 64 (suppl 4): S63-S66, 1996.
- LAVANIA M et al. Cohort study of the seasonal effect on nasal carriage and the presence of *Mycobacterium leprae* in an endemic area in the general population. *Clin Microbiol Infect.* 19:970–974, 2012.
- LETURIONDO et al. Performance of serological tests PGL-I and NDO-LID in the diagnosis of leprosy in a reference Center in Brazil, *BMC Infect Dis.* Jan 7;19(1):22. doi: 10.1186/s12879-018-3653-0, 2019.
- LIMA MC et al. Immunological cytokine correlates of protective immunity and pathogenesis in leprosy. *Scand J Immunol.* 51:419–428, 2000. [PubMed: 10736116]
- LOMBARDI C et al. Eficácia protetora Del BCG contra La lepra em São Paulo, Brasil. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 119:415-421, 1995.
- LWIN K et al. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. *Bull World Health Organ.* 63(6):1069-78, 1985.
- MARTINEZ AN et al. Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *J. Clin. Microbiol.* 44:3154–3159, 2006.
- \_\_\_\_\_. Molecular determination of *Mycobacterium leprae* viability by use of real time PCR. *J Clin Microbiol.* 47(7):2124-30, 2009.
- \_\_\_\_\_. Evaluation of qPCR- based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis.* 5(10):e1354, 2011.
- MATOS HJ et al. Epidemiologia da hanseníase em coortes de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública.* (15), 1999.
- MERLE CS, CUNHA SS, RODRIGUES LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines.* 9:209-222, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Portaria nº 1, de 9 de outubro de 1987. Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1, p.17306, 20 out 1987.

\_\_\_\_\_. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Portaria nº 1 de 7 de novembro de 1989. Diário Oficial da União, Brasília, 3 jan.1990.

\_\_\_\_\_. Portaria na 1.401, de 14 de agosto de 1991. Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1, p.16707, 16 ago 1991.

\_\_\_\_\_. Avaliação Independente do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase: Relatório Final. Brasília: Brasil, Centro Nacional de Epidemiologia, 1992.

\_\_\_\_\_. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. Guia de controle da hanseníase. 2. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1994.

\_\_\_\_\_. Guia para o Controle da Hanseníase Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2002.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 3,125. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo [Internet]. Brasília, DF. [cited 2016 Jul 13]; Seção 1, p.55, 15 Out. 2010a. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125\\_07\\_10\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125_07_10_2010.html). Acesso em: 19/07/2018.

\_\_\_\_\_. Guia de Procedimentos técnicos em baciloscopia em hanseníase. Editora MS, Brasília – DF, 2010b. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/14/guia-hanseníase-10-0039-m-final.pdf>. Acesso em: 19/07/2018

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle de geohelmintíases: plano de ação 2011-2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional – Brasília, 2016. 58 p.: il.

\_\_\_\_\_. Guia de Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde. 2017a. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/Guia-de-Vigilancia-em-Saude-2017-Volume-2.pdf>. Acesso em: 19/07/2018.

\_\_\_\_\_. Taxa de prevalência de hanseníase por 10.000 habitantes Estados e regiões, Brasil, 1990 a 2017, 2017b.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Taxa-de-prevalencia-de-hanseniasi-1990a2017.pdf>. Acesso em: 02/09/2018.

\_\_\_\_\_. Guia prático sobre a Hanseníase. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 68 p.: il, 2017c.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniasi-WEB.pdf>. Acesso em: 25/08/2018.

\_\_\_\_\_. Boletim Epidemiológico. Hanseníase. Secretaria de Vigilância em Saúde; ISSN 2358-9450; volume 49; Nº 4 – 2018a.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseniasi-publicacao.pdf>. Acesso em: 14/06/2018.

\_\_\_\_\_. Indicadores Epidemiológicos e Operacionais de Hanseníase no Brasil 2001-2017, 2018b.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Indicadores-epidemiologicos-e-operacionais-de-hanseniasi-Brasil-2001-a-2017.pdf>. Acesso em: 17/07/2018

\_\_\_\_\_. Percentual de grau de incapacidade 2 entre os casos novos avaliados de hanseníase, 2001a 2017. 2018c.

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Percentual-de-grau-de-incapacidade-2-entre-os-casos-novos-avaliados-de-hanseniasi-2001a2017.pdf>. Acesso em: 17/07/2018.

MOET FJ et al. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev.* 75:310–26, 2004a.

\_\_\_\_\_. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lepr Rev.* 75:376–388, 2004b.

\_\_\_\_\_. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy. *The Journal Infectious Disease.* 193:346–53, 2006.

\_\_\_\_\_. Study Group: Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 336 (7647):761-419, 2008.

MOSCHELLA SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 51(3):417-26, Sep 2004.

MUIR E. Examination of contacts in the control of leprosy. *Int J Lepr* 1953; 21(2): 231-4.

MURRAY HW. Interferon-gamma and host antimicrobial defense: current and future clinical applications. *Am. J. Med.* 97(5):459–67, 1994.

NAAFS B. Leprosy reactions: New knowledge. *Trop Geogr Med.* 46(2):80-4, 1994.

NGUYEN LN, CARTEL JL, GROSSET JH. Chemoprophylaxis of leprosy in the southern Marquesas with a single 25mg/kg dose of rifampicin: results after 10 years. *Lepr Rev.* 71(71 Suppl): S33-S35. [discussion S35-36], 2000.

NEELAN PN, NOORDEEN SK, SIVAPRASAD N. Chemoprophylaxis against leprosy with acedapsone. *Indian J Med Res.* 78:307-313, 1983.

\_\_\_\_\_. Limited duration acedapsone prophylaxis in leprosy. *Indian J Lepr.* 58(2):251–6, 1986.

NORDEEN SK. Epidemiology of (poly) neuritic type of leprosy. *Lepr India.* 44(2):90-6, 1972.

\_\_\_\_\_. Leprosy control through multidrug therapy (MDT). *Bull World Health Organ.* 69(3):263-9, 1991.

NOORDEEN SK, NEELAN PN. Extended studies on chemoprophylaxis against leprosy. *Indian J Med Res.* 67:515–27, 1978.

OPROMOLLA DVA. Terapêutica da Hanseníase. *Medicina Ribeirão Preto.* 30(3): 345-50, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Estratégia Global para Aliviar a Carga da Hanseníase e Manter as Atividades de Controle da Hanseníase (Período do Plano: 2006-2010). 2006. Tradução do original WHO/CDS/CPE/CEE/2005.53. <http://www.who.int/lep/Reports/GlobalStrategy-PDF-verison.pdf>. Acesso em: Julho 2018

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

OTSYULA Y, IBWORO C, CHUM HJ. Four years' experience with dapsone as prophylaxis against leprosy. *Lepr Rev.* 42(2):98-100, Jun 1971.

PINTO-NETO JM et al. O controle dos comunicantes de hanseníase no Brasil: uma revisão da literatura. *Hansen Int.* 25:163-76, 2000.

PONNIGHAUS JM et al. Extended schooling and housing conditions are associated with reduced risk of leprosy in rural Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 62:345–52, 1994.

RABELLO FE. A clinic-epidemiological classification of the forms of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 5:343-56, 1937.

RANADE MG, JOSHI GY. Long-term follow-up of families in an endemic area. *Int J Lepr*

Other Mycobact. 67:411–425, 1995.

RICHARDUS RA et al. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALEP study). *BMC Infect Dis.* 13:456, 2013.

\_\_\_\_\_. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: An observational study in Bangladesh. *Vaccine.* 33:1562–1567, 2015.

RICHARDUS JH, J. HABBEMA DIKF. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev.* 78:330–337, 2007.

RICHARDUS JH, OSKAM L. Protecting people against leprosy: Chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. *Clinics in Dermatology.* 33:19–25, 2015.

RIDLEY DS, JOPLING WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev.* 33:119-28, Apr 1962.

\_\_\_\_\_. Classification of Leprosy according to immunity- a Five group system. *Int J Lepr Other Mycobact.* 34:255-273, 1966.

RODRIGUES MLO et al. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in central Brazil. *Int. J. Lepr Other Mycobact.* 60:335-338, 1992.

\_\_\_\_\_. Primary neuritic leprosy. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 29(6):1050-2, Dec 1993.

ROGERS L & MUIR E. Leprosy cases in the British Isles. *Br Med J.* July 6, 1940.

SAAD MH et al. IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *Mycobacterium leprae* in sera of leprosy patients and their contacts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 85:191-194, 1990.

SALES AM et al. Leprosy Among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 15; 5(3):e1013, Mar 2011.

SAMPAIO EP et al. *Mycobacterium leprae*-Induced Interferon- $\gamma$  Production by Household Contacts of Leprosy Patients: Association with the Development of Active Disease. *The Journal of Infectious Diseases.* 164:990-3, 1997.

SCHURING RP et al. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. *Lepr Rev,* 77:343–35, 2006.

SEHGAL VN. Reactions in leprosy: Clinical aspects. *Int J Dermatol.* 26(5):278-85, Jun 1987.

SMITH C, RICHARDUS JH. X Comment Leprosy strategy is about control, not eradication. *The Lancet* 2008; 371:969-970 (March 22, 2008) DOI:10.1016/S0140-6736(08)60433.

SPENCER JS et al. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz: Rio de Janeiro*, Vol. 107(Suppl. I): 79-89, 2012.

STANLEY SJ et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 87(2):233-48, Oct 1981.

TOLENTINO JG. Acute manifestations of leprosy. *Int J Lepr*. 33(3): Suppl:570-7, Jul-Sep 1965.

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*. 67: 119–128, 1999.

VIJAYAKUMARAN P et al. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 66:125–130, 1998.

WATERS MF, RIDLEY DS. Necrotizing Reactions in Lepromatous Leprosy: a Clinical and Histologic Study. *Int J Lepr*. 31:418-36, Oct- Dec 1963.

WARDEKAR RV. DDS prophylaxis against leprosy. *Lepr India*. 39:155-159, 1967.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Study Group: Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva. World Health Organization Tech Rep Ser. 675:1-33, 1982.

\_\_\_\_\_. Expert Committee on Leprosy, Sixth Report. Geneva. World Health Organization. Report N.768, 1988.

\_\_\_\_\_. Elimination of leprosy: resolution of the 44th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 1991 (Resolution No. WHA 44.9). Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/mediacentre/WHA\\_44.9\\_Eng.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_44.9_Eng.pdf)

\_\_\_\_\_. The final push towards – Elimination of Leprosy. Strategic plan 2000-2005. Leprosy elimination group. CH 1211 Geneva 27. <http://www.who.int/lep>, 2000.

\_\_\_\_\_. Estratégia Global para Aliviar a Carga da Hanseníase e Manter as Atividades de Controle da Hanseníase (Período do Plano: 2006-2010). Tradução do original WHO/CDS/CPE/CEE/2005.53, 2005. <http://www.who.int/lep/Reports/GlobalStrategy-PDF-verison.pdf>

\_\_\_\_\_. Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden due to Leprosy (plan period: 2011-2015). New Delhi: WHO Regional Office for South-East

Asia, 2009.

\_\_\_\_\_. Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy free world. Regional Office for South-East Asia, 2016a.

\_\_\_\_\_. Weekly epidemiological record. 35, 91:405–420, 2016b.  
<http://www.who.int/wer>

\_\_\_\_\_. Weekly epidemiological record. 35, 92:501–520, 2017. Acesso em: julho 2018 <http://www.who.int/wer>

\_\_\_\_\_. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy ISBN: 978 92 9022 638 3, World Health Organization 2018.

ZODPEY SP. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 73:86-93, 2007.

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ADULTO**

Título da Pesquisa: Quimioprofilaxia da hanseníase com rifampicina em contatos de pacientes com forma multibacilar: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.

### **DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO ADULTO**

1. NOME DO PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO F\_\_ M\_\_

DATA DE NASCIMENTO (dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

#### **Instituição de realização do estudo:**

Laboratório de Hanseníase (LAHAN) e Ambulatório de Hanseníase – IOC FIOCRUZ

#### **Instituição financiadora:**

Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro FAPERJ.

Pesquisador(a) Responsável \_\_\_\_\_

Data de preenchimento: (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

---

Assinatura do pesquisador responsável

## **INFORMAÇÕES AO PARTICIPANTE ADULTO:**

Estamos convidando você para participar como voluntário de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta instituição que tem como objetivo avaliar se o antibiótico rifampicina protege contra a hanseníase as pessoas que tiveram contato com doentes e não tem sintomas da hanseníase.

A hanseníase é causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium leprae*, ela é transmitida pelo ar, através da respiração da pessoa que está contaminada. A transmissão em geral acontece para pessoas que mantem um contato frequente e próximo com o doente. Os sintomas podem se apresentar com poucas ou muitas manchas no corpo, em geral, com perda de sensibilidade térmica ou para a dor, são mais comuns no rosto, pernas, braços, costas e nádegas. Podem ser esbranquiçadas ou avermelhadas. Quando não tratada a doença pode evoluir com deformidades principalmente em mãos e pés.

A hanseníase tem cura pelo tratamento com três tipos de antibióticos (poliquimioterapia, PQT), segundo orientações do Ministério da Saúde. Esse tratamento faz com que o doente pare de transmitir a doença. No entanto, somente o tratamento dos doentes não é capaz de reduzir a transmissão do *M. leprae*, uma vez que mesmo após o paciente ter iniciado o tratamento, outras pessoas da família podem adoecer. Isto acontece porque os contatos próximos aos pacientes já podem estar infectados pelo bacilo causador da doença antes do início do tratamento do doente

Embora alguns estudos já tenham utilizado a rifampicina em contatos sadios de pacientes de hanseníase como forma de proteger contra a doença, ainda não se sabe, de fato, qual o efeito dela no organismo. A finalidade deste estudo é avaliar se você está infectado e se o medicamento pode ajudar o seu organismo a se defender contra o bacilo. Esta pesquisa será feita apenas com contatos de pacientes com a forma contagiosa (formas multibacilares) da hanseníase porque eles têm um maior risco de estarem infectados e de adoecer.

### **Descrição do estudo:**

Serão convidados para participar desta pesquisa, homens, mulheres e crianças de diversas idades, com casos de hanseníase diagnosticado na família e estes serão atendidos e acompanhados no Ambulatório Souza Araújo – Fiocruz. Não poderão participar mulheres

que estejam amamentando ou gestantes e pacientes que não possam fazer uso do medicamento rifampicina.

Para testar se a medicação é realmente eficaz, todos os participantes do estudo serão separados em dois grupos através de um sorteio feito em computador para que todos tenham a mesma chance de serem incluídos em cada um dos grupos. Em um desses grupos os contatos receberão a medicação rifampicina, e no outro grupo receberão uma cápsula sem o remédio (chamada placebo), os dois serão tomados em uma única dose que será dada pelo farmacêutico do estudo. O placebo apresenta as mesmas características do medicamento que estamos estudando (cheiro, sabor, formato e cor), mas não contém o remédio e, portanto, não terá efeito. Essa é a forma aceita internacionalmente para diferenciar o efeito do remédio das outras manifestações próprias da infecção.

Você e toda equipe do estudo, exceto o farmacêutico e um assistente, não sabem qual dos dois medicamentos recebeu, (rifampicina ou placebo). Os medicamentos estão dentro de um envelope que tem um papel escrito para qual grupo você irá pertencer (se você receberá a rifampicina ou o medicamento). Em caso de alguma reação alérgica mais grave em algum participante desse estudo, o pesquisador responsável irá entrar em contato com o farmacêutico que o informará para qual dos dois grupos esse participante foi selecionado.

Os participantes desse estudo serão acompanhados neste ambulatório durante um ano e é muito importante que você compareça às consultas agendadas.

A ação do medicamento no organismo será avaliada em três momentos: 1) antes que você tome o remédio, 2) no segundo mês antes de receber a vacina BCG, 3) Em um ano após a tomada do medicamento do estudo.

Na primeira avaliação, você será examinado pelo médico e não tendo nenhum sinal ou sintoma da hanseníase, receberá a dose única de rifampicina ou de placebo. Para saber se você está infectado com o bacilo da hanseníase, você irá também coletar sangue e linfa (líquido claro coletado dos lóbulos das orelhas) antes de tomar a rifampicina. Mulheres, em idade fértil, farão também o exame de gravidez, teste rápido de urina, antes de receberem o medicamento e só receberão o medicamento caso o resultado dê negativo.

O segundo retorno deverá ser no segundo mês e uma nova coleta de sangue será realizada e você receberá a vacina BCG conforme as recomendações do Ministério da Saúde. Esta vacina é para aumentar a capacidade do seu organismo a se defender contra o bacilo da hanseníase. A coleta de linfa só será realizada aos 2 meses caso o resultado do exame PCR

seja positivo (confirme a presença do bacilo no seu organismo) ou seja inconclusivo (deixe dúvidas quanto a presença do bacilo no organismo). Como a vacina BCG é contraindicada para mulheres grávidas, as mulheres em idade fértil realizarão novamente o teste para gravidez e só receberão a vacina caso o resultado dê negativo.

O terceiro retorno deverá ser 12 meses após a data do seu primeiro exame para que sejam novamente examinados pelo médico e sejam coletados também sangue e linfa para verificar a reação do seu organismo ao remédio que tomou.

Se for comprovado que a rifampicina é capaz de estimular o organismo para matar a bactéria da hanseníase e você tiver feito parte do grupo que tomou o placebo, você será chamado novamente e receberá a rifampicina.

### **Riscos possíveis**

Os possíveis riscos da participação no estudo são as reações adversas da rifampicina, mas a chance é muito baixa de ocorrer por se tratar de uma dose única.

Em tratamento mais prolongado com a rifampicina, os efeitos adversos mais comuns, conforme a bula do medicamento, podem ser: perda de apetite, náuseas, vômitos e diarreia. Mais raramente podem ocorrer colite (inflamação intestinal) vermelhidão facial, urticária e erupções, (inflamação no pâncreas), icterícia (amarelamento da pele e/ou olhos), insuficiência do fígado (problema no fígado), presença de pontos ou manchas avermelhadas na pele, sangramento do nariz ou gengiva, sangramento vaginal, anemia por destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, sintomas de gripe (como: febre, fraqueza, dor de cabeça, tremores e dor muscular) e problemas graves nos rins, com perda do órgão e choque, distúrbios do sistema nervoso central (confusão mental, distúrbios de coordenação motora, alterações visuais transitórias), neurite periférica (inflamação dos nervos periféricos) e trombose venosa (formação de coágulos no interior das veias).

Podem surgir ainda coloração avermelhada e marrom da urina, fezes, saliva, suor e lágrimas. Outras reações incluem calafrios, respiração ofegante, tontura, dores musculares, tremores e hematúria (urina com sangue).

A coleta de linfa pode ocasionar dor local passageira nos lóbulos das orelhas.

Com relação à coleta de sangue podem ocorrer desconfortos relacionados à retirada de sangue, como dor local e/ou hematoma (rouxidão) no local. A quantidade de sangue

retirada será de aproximadamente 16ml. Após a coleta de sangue, o local da punção da agulha poderá ficar dolorido e apresentar hematoma.

A evolução da vacina BCG pode demorar em torno de 30 dias ou mais. Durante este período haverá inflamação no local da vacina, até que ocorra o processo de cicatrização. Raramente pode ocorrer nódulos linfáticos aumentados (íngua, principalmente nas axilas), lesões em outras regiões da pele ou em órgãos.

### **Benefícios**

O benefício da rifampicina em contatos sadios de pacientes de hanseníase, ainda é incerto. A finalidade deste estudo é avaliar, através dos exames de sangue, indicativos de infecção com o bacilo da hanseníase e descobrir se com dose única a rifampicina ajuda na prevenção de adoecimento entre contatos.

### **Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras**

As amostras coletadas de seu sangue e linfa, serão armazenadas no laboratório de referência – LAHAN para que sejam utilizadas em pesquisas futuras. Para a utilização dessas amostras em pesquisas futuras, você será contatado para autorizar o uso dessas amostras em outro estudo. Seu sangue não será vendido nem usado para a produção comercial de produtos derivados. Nenhum tipo de pesquisa será feito com as amostras armazenadas de seu sangue sem que haja revisão e autorização por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A decisão de nos autorizar a armazenar o sangue para pesquisas futuras é voluntária. Se você decidir não armazenar nós destruiremos suas amostras ao final do estudo. A qualquer momento você poderá entrar em contato com os pesquisadores e pedir que seu sangue não seja usado para pesquisas; neste caso, todas as suas amostras identificáveis, que forem encontradas em nosso laboratório, serão destruídas.

### **ESCLARECIMENTOS SOBRE AS GARANTIAS DOS PACIENTES QUE QUISEREM PARTICIPAR DO ESTUDO**

1. Você pode pedir esclarecimento aos profissionais de saúde, em qualquer momento, se tiver alguma dúvida em relação à participação na pesquisa, ou sobre riscos, benefícios e resultados.

2. Sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária. Se você não quiser mais participar pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Isto não vai trazer nenhum prejuízo ao seu atendimento no serviço. Os responsáveis pelo estudo poderão interromper a participação dos participantes se eles acharem que esta seja a melhor conduta para você. Este estudo também pode ser interrompido pelo CEP, nesse caso você será informado sobre essa decisão, mas continuará recebendo o acompanhamento no Ambulatório Souza Araújo.

3. Todas as informações da pesquisa serão sigilosas. Ninguém divulgará o nome dos participantes e os resultados dos exames, a não ser para os pais ou responsáveis, no caso dos menores de idade. Se for solicitado por lei, somente o grupo de estudo, o Ministério da Saúde (Brasil) e os Comitês de Ética terão acesso às informações confidenciais que identificam o paciente pelo nome. Você não será identificado em qualquer relatório ou publicação que resulte deste estudo.

4. Se você tiver qualquer dúvida ou apresentar algum problema com relação ao tratamento você deverá avisar imediatamente entrando em contato com qualquer um dos profissionais listados abaixo:

**Nome: Dr. José Augusto da Costa Nery ou Dra. Anna Maria Sales ou Dra. Nádia Cristina Duppre ou com a Enfa. Daiane Santos**

**Telefone: (21) 2562-1588 (21) 994045808**

**e-mail: daisds @yahoo.com.br**

5. O termo deverá ser assinado em duas vias e ser rubricado em todas as páginas no momento da assinatura. O nome completo e assinatura estarão no final do termo e você receberá uma via desse termo de igual teor. Essa via deverá ficar guardada com você pois, nela contém as informações da pesquisa e os contatos dos pesquisadores Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do IOC-FIOCRUZ:

Avenida Brasil, 4036- sala 705 (prédio da expansão) Manguinhos, RJ- CEP 21.040-360- Tels: (21) 3882-9011 Fax: (21) 2561-4815. E-mail: [cepfiocruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfiocruz@ioc.fiocruz.br)

Patrocinador e Instituições envolvidas:

O estudo será patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. As instituições envolvidas são: Laboratório de Hanseníase - Ambulatório Souza Araújo/IOC/Fiocruz e Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

### **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_, antes de dar o consentimento assinando este documento, afirmo que fui suficientemente informado(a) de todo o estudo e dos tratamentos que serão utilizados, os inconvenientes, os perigos e os eventos adversos que podem acontecer. Eu conversei diretamente com profissional de saúde envolvido no estudo que respondeu todas as minhas perguntas satisfatoriamente em relação ao estudo e voluntariamente aceito a participação. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas a meu respeito para obterem a informação necessária para avaliar a eficácia e os efeitos adversos do tratamento que está sendo estudado. Autorizo ainda o armazenamento de amostras biológicas obtidas durante este estudo para a realização de pesquisas a serem realizadas após a finalização do presente estudo. Tenho conhecimento que a minha cooperação com as datas de retorno marcadas (consultas, exames) é essencial para o êxito do projeto.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante voluntário

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Caso o contato não seja alfabetizado, uma testemunha independente, se possível identificada pelo paciente deve estar presente durante todo o processo de obtenção do termo de consentimento. De qualquer forma, o voluntário participante deve fornecer sua digital no campo de assinatura acima

Nome da testemunha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome do profissional responsável pelo TCLE \_\_\_\_\_

---

Assinatura do profissional de saúde

**APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS DE MENORES DE 18 ANOS**

**Título da Pesquisa:** Quimioprofilaxia da hanseníase com rifampicina em contatos de pacientes com forma multibacilar: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO MENOR DE 18 ANOS**

1. NOME DO PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO F\_\_ M\_\_  
DATA DE NASCIMENTO (dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

2. PAIS OU RESPONSÁVEL LEGAL: \_\_\_\_\_ GRAU  
DE PARENTESCO \_\_\_\_\_  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: M \_ F\_ DATA  
NASCIMENTO: (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

**Instituição de realização do estudo:**

Laboratório de Hanseníase (LAHAN) e Ambulatório de Hanseníase – IOC FIOCRUZ

**Instituição financiadora:**

Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro FAPERJ.

Pesquisador(a) Responsável \_\_\_\_\_ Data de  
preenchimento: (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

## **INFORMAÇÕES AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS DE CONTATOS MENORES DE 18 ANOS**

Estamos convidando o seu(a) filho(a)/menor sob sua responsabilidade para participar como voluntário de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta instituição que tem como objetivo avaliar se o antibiótico rifampicina protege contra a hanseníase as pessoas que tiveram contato com doentes e não tem sintomas da hanseníase.

A hanseníase é causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium leprae*, ela é transmitida pelo ar, através da respiração da pessoa que está contaminada. A transmissão em geral acontece para pessoas que mantem um contato frequente e próximo com o doente. Os sintomas podem se apresentar como poucas ou muitas manchas no corpo, em geral, com perda de sensibilidade térmica ou para a dor, são mais comuns no rosto, pernas, braços, costas e nádegas. Podem ser esbranquiçadas ou avermelhadas. Quando não tratada a doença pode evoluir com deformidades principalmente em mãos e pés.

A hanseníase tem cura pelo tratamento com três tipos de antibióticos (poliquimioterapia, PQT), segundo orientações do Ministério da Saúde. Esse tratamento faz com que o doente pare de transmitir a doença. No entanto, somente o tratamento dos doentes não é capaz de reduzir a transmissão do *M. leprae*, uma vez que mesmo após o paciente ter iniciado o tratamento, outras pessoas da família podem adoecer. Isto acontece porque os contatos próximos aos pacientes já podem estar infectados pelo bacilo causador da doença antes do início do tratamento do doente.

Embora alguns estudos já tenham utilizado a rifampicina em contatos sadios de pacientes de hanseníase como forma de proteger contra a doença, ainda não se sabe, de fato, qual o efeito dela no organismo. A finalidade deste estudo é avaliar se você está infectado e se o medicamento pode ajudar o seu organismo a se defender contra o bacilo. Esta pesquisa será feita apenas com contatos de pacientes com a forma contagiosa (formas multibacilares) da hanseníase porque eles têm um maior risco de estarem infectados e de adoecer.

### **Descrição do estudo:**

Serão convidados para participar desta pesquisa, homens, mulheres e crianças de diversas idades, com casos de hanseníase diagnosticado na família e estes serão atendidos e

acompanhados no Ambulatório Souza Araújo – Fiocruz. Não poderão participar mulheres que estejam amamentando ou gestantes e pacientes que não possam fazer uso do medicamento rifampicina.

Para testar se a medicação é realmente eficaz, todos os participantes do estudo serão separados em dois grupos através de um sorteio feito em computador para que todos tenham a mesma chance de serem incluídos em cada um dos grupos. Em um desses grupos os contatos receberão a medicação rifampicina, e no outro grupo receberão uma cápsula sem o remédio (chamada placebo), os dois serão tomados em uma única dose que será dada pelo farmacêutico do estudo. O placebo apresenta as mesmas características do medicamento que estamos estudando (cheiro, sabor, formato e cor), mas não contém o remédio e, portanto, não terá efeito. Essa é a forma aceita internacionalmente para diferenciar o efeito do remédio das outras manifestações próprias da infecção.

Você, seu filho e toda equipe do estudo, exceto o farmacêutico e um assistente, não sabem qual dos dois medicamentos recebeu, (rifampicina ou placebo). Os medicamentos estão dentro de um envelope que tem um papel escrito para qual grupo seu/sua filho(a) irá pertencer (se receberá a rifampicina ou o medicamento). Em caso de alguma reação alérgica mais grave em algum participante desse estudo, o pesquisador responsável irá entrar em contato com o farmacêutico que o informará para qual dos dois grupos esse participante foi selecionado.

Os participantes desse estudo serão acompanhados neste ambulatório durante um ano e é muito importante que seu filho (a) sob a sua responsabilidade compareça às consultas agendadas.

A ação do medicamento no organismo será avaliada em três momentos: 1) antes que seu(a) filho(a)/ menor sob sua responsabilidade tome o remédio, 2) no segundo mês antes de receber a vacina BCG, 3) Em um ano após a tomada do medicamento do estudo.

Na primeira avaliação, seu (a) filho (a) será examinado pelo médico e não tendo nenhum sinal ou sintoma da hanseníase, receberá a dose única de rifampicina ou de placebo. Será coletado sangue e linfa, líquido claro coletado no lobo da orelha, (se ele (a) tiver entre 12 e 17 anos) ou será coletado apenas algumas gotas de sangue de um dos dedos dele (a) (se ele (a) tiver menos de 12 anos). Meninas, em idade fértil, farão também o exame de gravidez, teste rápido de urina, antes de receberem o medicamento e só receberão o medicamento caso o resultado dê negativo.

O segundo retorno deverá ser no segundo mês e uma nova coleta de sangue será realizada, nos contatos entre 12 a 17 anos, antes da administração da vacina BCG conforme as recomendações do Ministério da Saúde. Esta vacina é para aumentar a capacidade do seu organismo a se defender contra o bacilo da hanseníase. A coleta de linfa só será realizada aos 2 meses (para contatos entre 12 e 17 anos) caso o PCR, coletado no início tenha sido positivo ou inconclusivo. Como a vacina BCG é contraindicada para mulheres grávidas, as meninas em idade fértil realizarão novamente o teste para gravidez e só receberão a vacina caso o resultado dê negativo.

O terceiro retorno deverá ser 12 meses após a data do primeiro exame do seu (sua) filho (a) para que sejam novamente examinados pelo médico e sejam coletados também sangue e linfa (para aqueles com idade entre 12 e 17 anos) para verificar a reação do organismo ao remédio que tomou.

Se for comprovado que a rifampicina é capaz de estimular o organismo para matar a bactéria da hanseníase e seu (sua) filho (a) tiver feito parte do grupo que tomou o placebo, será chamado novamente e receberá a rifampicina.

### **Riscos possíveis**

Os possíveis riscos da participação no estudo são as reações adversas da rifampicina, mas a chance é muito baixa de ocorrer por se tratar de uma dose única.

Em tratamento mais prolongado com a rifampicina, os efeitos adversos mais comuns, conforme a bula do medicamento, podem ser: perda de apetite, náuseas, vômitos e diarreia.

Mais raramente podem ocorrer colite (inflamação intestinal) vermelhidão facial, urticária e erupções, (inflamação no pâncreas), icterícia (amarelamento da pele e/ou olhos), insuficiência do fígado (problema no fígado), presença de pontos ou manchas avermelhadas na pele, sangramento do nariz ou gengiva, sangramento vaginal, anemia por destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, sintomas de gripe (como: febre, fraqueza, dor de cabeça, tremores e dor muscular) e problemas graves nos rins, com perda do órgão e choque, distúrbios do sistema nervoso central (confusão mental, distúrbios de coordenação motora, alterações visuais transitórias), neurite periférica (inflamação dos nervos periféricos) e trombose venosa (formação de coágulos no interior das veias).

Podem surgir ainda coloração avermelhada e marrom da urina, fezes, saliva, suor e lágrimas. Outras reações incluem calafrios, respiração ofegante, tontura, dores musculares, tremores e hematúria (urina com sangue).

A coleta de linfa pode ocasionar dor local passageira nos lóbulos das orelhas.

Com relação à coleta de sangue podem ocorrer desconfortos relacionados à retirada de sangue, como dor local e/ou hematoma (rouxidão) no local. A quantidade de sangue retirada será de aproximadamente 16ml. Após a coleta de sangue, o local da punção da agulha poderá ficar dolorido e apresentar hematoma.

A evolução da vacina BCG pode demorar em torno de 30 dias ou mais. Durante este período haverá inflamação no local da vacina, até que ocorra o processo de cicatrização. Raramente pode ocorrer nódulos linfáticos aumentados (íngua, principalmente nas axilas), lesões em outras regiões da pele ou em órgãos.

### **Benefícios**

O benefício da rifampicina em contatos sadios de pacientes de hanseníase, ainda é incerto. A finalidade deste estudo é avaliar, através dos exames de sangue, indicativos de infecção com o bacilo da hanseníase e descobrir se com dose única a rifampicina ajuda na prevenção de adoecimento entre contatos.

### **Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras**

As amostras de sangue que serão coletadas serão armazenadas no laboratório de referência – LAHAN para que sejam utilizadas em pesquisas futuras. Para a utilização dessas amostras em pesquisas futuras, você será contatado para autorizar o uso dessas amostras em outro estudo. Seu sangue não será vendido nem usado para a produção comercial de produtos derivados. Nenhum tipo de pesquisa será feito com as amostras armazenadas de seu sangue sem que haja revisão e autorização por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A decisão de nos autorizar a armazenar o sangue para pesquisas futuras é voluntária. Se você decidir não armazenar nós destruiremos suas amostras ao final do estudo. A qualquer momento você poderá entrar em contato com os pesquisadores e pedir que o sangue do seu (sua) filho (a)

não seja usado para pesquisas; neste caso, todas as suas amostras identificáveis, que forem encontradas em nosso laboratório, serão destruídas.

### **ESCLARECIMENTOS SOBRE AS GARANTIAS DOS PACIENTES QUE QUISEREM PARTICIPAR DO ESTUDO**

**1.** Você pode pedir esclarecimento aos profissionais de saúde, em qualquer momento, se tiver alguma dúvida em relação à participação do seu filho (a) menor sob sua responsabilidade na pesquisa, ou sobre riscos, benefícios e resultados.

**2.** A participação do seu filho(a) nesta pesquisa é totalmente voluntária. Se você não quiser que ele(a) participe mais da pesquisa pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Isto não vai trazer nenhum prejuízo ao atendimento rotineiro do seu filho(a), a que tem direito. Os responsáveis pelo estudo poderão interromper a participação dos participantes neste estudo se eles acharem que esta seja a melhor conduta para você. Este estudo também pode ser interrompido pelo CEP, nesse caso você será informado sobre essa decisão e seu filho(a) continuará recebendo o acompanhamento no Ambulatório Souza Araújo.

**3.** Todas as informações da pesquisa serão sigilosas. Ninguém divulgará o nome dos participantes e os resultados dos exames, a não ser para os pais ou responsáveis, no caso dos menores de idade. Se for solicitado por lei, somente o grupo de estudo, o Ministério da Saúde (Brasil) e os Comitês de Ética terão acesso às informações confidenciais que identificam o paciente pelo nome. Seu filho(a) não será identificado em qualquer relatório ou publicação que resulte deste estudo.

**4.** Se você tiver qualquer dúvida ou apresentar algum problema com o seu filho(a) relacionado ao estudo e você deverá avisar imediatamente entrando em contato com qualquer um dos profissionais listados abaixo:

**Nome: Dr. José Augusto da Costa Nery ou Dra. Anna Maria Sales ou Dra. Nádia Cristina Duppre ou com a Enfa. Daiane Santos**

**Telefone: (21) 2562-1588 (21) 994045808**

**e-mail: daisds@yahoo.com.br**

5. O termo deverá ser assinado em duas vias e ser rubricado em todas as páginas no momento da assinatura. O nome completo e assinatura estarão no final do termo e o seu (sua) filho (a) receberá uma via desse termo de igual teor. Essa via deverá ficar guardada com você pois, nela contém as informações da pesquisa e os contatos dos pesquisadores

**Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do IOC-FIOCRUZ:**

Avenida Brasil, 4036- sala 705 (prédio da expansão) Manguinhos, RJ- CEP 21.040-360- Tels: (21) 3882-9011 Fax: (21) 2561-4815. E-mail: [cepfiocruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfiocruz@ioc.fiocruz.br)

**Patrocinador e Instituições envolvidas:**

O estudo será patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. As instituições envolvidas são: Laboratório de Hanseníase - Ambulatório Souza Araújo/IOC/Fiocruz e Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

## **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_, antes de dar o consentimento assinando este documento, afirmo que fui suficientemente informado(a) de todo o estudo e dos tratamentos que serão utilizados, os inconvenientes, os perigos e os eventos adversos que podem acontecer. Eu conversei diretamente com profissional de saúde envolvido no estudo que respondeu todas as minhas perguntas satisfatoriamente em relação ao estudo e voluntariamente autorizo o meu filho (a) menor, sob minha responsabilidade. \_\_\_\_\_ a participar da pesquisa. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas do meu filho(a) menor, sob minha responsabilidade para obterem a informação necessária para avaliar a eficácia e os efeitos adversos do tratamento que está sendo estudado. Autorizo ainda o armazenamento

de amostras biológicas obtidas durante este estudo para a realização de pesquisas a serem realizadas após a finalização do presente estudo. Tenho conhecimento que a minha cooperação em acompanhar o participante com os compromissos marcados (consultas, exames) é essencial para o êxito do projeto.

---

Assinatura do pai/mãe ou do responsável legal pelo menor

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Caso os pais ou responsável legal não seja alfabetizado uma testemunha independente, se possível identificada pelo pai, mãe ou responsável e deve estar presente durante todo o processo de obtenção do termo de consentimento. De qualquer forma, o pai, mãe ou responsável deve fornecer sua digital no campo de assinatura acima

Nome da testemunha \_\_\_\_\_

---

Assinatura da testemunha

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome do profissional responsável pelo TCLE \_\_\_\_\_

---

Assinatura do profissional de saúde

**APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(DESTINADO AOS CONTATOS DE 12 a 17 ANOS DE IDADE)**

**Título da Pesquisa:** Quimioprofilaxia da hanseníase com rifampicina em contatos de pacientes com forma multibacilar: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO DE 12 A 17 ANOS**

1. NOME DO PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO F\_\_ M\_\_

DATA DE NASCIMENTO (dd/mm/aa) \_\_\_\_\_

2- PAIS OU RESPONSÁVEL LEGAL: \_\_\_\_\_ GRAU

DE PARENTESCO \_\_\_\_\_ DOCUMENTO

DE IDENTIDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: M \_ F\_ DATA NASCIMENTO:

(dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

**Instituição de realização do estudo:**

Laboratório de Hanseníase (LAHAN) e Ambulatório de Hanseníase – IOC  
FIOCRUZ

**Instituição financiadora:**

Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro FAPERJ.

Pesquisador(a) Responsável \_\_\_\_\_ Data de

preenchimento: (dd/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

---

Assinatura do pesquisador responsável

## INFORMAÇÕES AOS PARTICIPANTES DE 12 A 17 ANOS DE IDADE

Estamos convidando você para participar como voluntário de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta instituição que tem como objetivo avaliar se um remédio chamado rifampicina protege as pessoas, que tiveram contato com doentes de hanseníase, de ficarem doentes.

Explicamos sobre esta pesquisa para seus pais ou responsáveis e eles sabem que estamos pedindo seu acordo. Você pode perguntar qualquer coisa aos seus pais, amigos ou qualquer um com quem você se sentir à vontade de conversar. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que seja explicado melhor, porque você ficou mais interessado ou preocupado. Quando tiver qualquer dúvida interrompa a leitura e peça explicação.

A doença hanseníase é causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium leprae*, ela é transmitida pelo ar, através da respiração da pessoa que está contaminada. A transmissão em geral acontece para pessoas que mantem um contato frequente e próximo com o doente. Os sintomas podem se apresentar como poucas ou muitas manchas no corpo, em geral, com perda de sensibilidade térmica ou para a dor, são mais comuns no rosto, pernas, braços, costas e nádegas. Podem ser esbranquiçadas ou avermelhadas. Quando não tratada a doença pode evoluir deformidades principalmente em mãos e pés.

A hanseníase tem cura pelo tratamento com três tipos de remédios que chamamos de poliquimioterapia, O tratamento faz com que o doente pare de transmitir a doença, mas a transmissão pode já ter acontecido antes do doente começar a tratar. No entanto, somente o tratamento dos doentes não é capaz de reduzir a transmissão do *M. leprae*, uma vez que mesmo após o paciente ter iniciado o tratamento, outras pessoas da família podem adoecer. Isto acontece porque os contatos próximos aos pacientes já podem estar infectados pelo bacilo causador da doença antes do início do tratamento do doente.

O objetivo deste estudo é avaliar se você está infectado com a bactéria da hanseníase e se o medicamento pode ajudar a defesa do seu organismo contra esta bactéria. A pesquisa será feita apenas com contatos de pacientes que apresentam muitas bactérias da hanseníase no corpo (chamamos de pacientes multibacilares) porque esses contatos têm maior chance de estarem infectados com essas bactérias. A infecção pode ser revelada por exames, antes de aparecerem sinais e sintomas.

**Descrição do estudo:**

Serão convidados para participar desta pesquisa, homens, mulheres e crianças de diversas idades, com casos de hanseníase diagnosticado na família e estes serão atendidos e acompanhados no Ambulatório Souza Araújo – Fiocruz. Não poderão participar mulheres que estejam amamentando ou gestantes e pacientes que não possam fazer uso do medicamento rifampicina.

Para testar se a medicação faz efeito para evitar a transmissão da hanseníase, todos os participantes do estudo serão separados em dois grupos através de um sorteio feito em computador para que todos tenham a mesma chance de serem incluídos em cada um dos grupos. Em um desses grupos os contatos receberão a medicação rifampicina, e no outro grupo receberão uma cápsula sem o remédio (chamada placebo), os dois serão tomados em uma única dose que será dada pelo farmacêutico do estudo. O placebo apresenta as mesmas características do medicamento que estamos estudando (cheiro, sabor, formato e cor), mas não contém o remédio e, portanto, não terá efeito. Essa é a forma aceita internacionalmente para diferenciar o efeito do remédio das outras manifestações próprias da infecção.

Você, seus pais/responsáveis legais e toda equipe do estudo, exceto o farmacêutico e um assistente, não sabem qual dos dois medicamentos recebeu, (rifampicina ou placebo). Os medicamentos estão dentro de um envelope que tem um papel escrito para qual grupo você irá pertencer (se receberá a rifampicina ou o medicamento). Em caso de alguma reação alérgica mais grave em algum participante desse estudo, o pesquisador responsável irá entrar em contato com o farmacêutico que o informará para qual dos dois grupos esse participante foi selecionado.

Os participantes desse estudo serão acompanhados neste ambulatório durante um ano e é muito importante que você compareça às consultas agendadas.

A ação do medicamento no organismo será avaliada em três momentos: 1) antes que você tome o remédio, 2) no segundo mês antes de receber a vacina BCG, 3) Em um ano após a tomada do medicamento do estudo.

Na primeira avaliação, você será examinado pelo médico e não tendo nenhum sinal ou sintoma da hanseníase, receberá a dose única de rifampicina ou de placebo. Será coletado sangue e linfa, líquido claro coletado no lobo da orelha. Meninas, em idade fértil, farão

também o exame de gravidez, teste rápido de urina, antes de receberem o medicamento e só receberão o medicamento caso o resultado dê negativo.

O segundo retorno deverá ser no segundo mês e uma nova coleta de sangue será realizada antes da administração da vacina BCG conforme as recomendações do Ministério da Saúde. Esta vacina é para aumentar a capacidade do seu organismo a se defender contra o bacilo da hanseníase. A coleta de linfa só será realizada aos 2 meses caso o PCR, coletado no início tenha sido positivo ou inconclusivo. Como a vacina BCG é contraindicada para mulheres grávidas, as meninas em idade fértil realizarão novamente o teste para gravidez e só receberão a vacina caso o resultado dê negativo.

O terceiro retorno deverá ser 12 meses após a data do seu primeiro exame para que sejam novamente examinados pelo médico e sejam coletados também sangue e linfa para verificar a reação do organismo ao remédio que tomou. A análise da linfa irá investigar, através de uma técnica chamada PCR (reação de polimerase em cadeia) a presença do *M. leprae* no seu organismo, ou seja, informará se você tem a infecção mesmo sem ter sinais e sintomas.

Se for comprovado que a rifampicina é capaz de estimular o organismo para matar a bactéria da hanseníase e você tiver feito parte do grupo que tomou o placebo, será chamado novamente e receberá a rifampicina.

### **Riscos possíveis**

Os possíveis riscos da participação no estudo são as reações adversas da rifampicina, mas a chance é muito baixa de ocorrer por se tratar de uma dose única.

Em tratamento mais prolongado com a rifampicina, os efeitos adversos mais comuns, conforme a bula do medicamento, podem ser: perda de apetite, náuseas, vômitos e diarreia. Mais raramente podem ocorrer colite (inflamação intestinal) vermelhidão facial, urticária e erupções, (inflamação no pâncreas), icterícia (amarelamento da pele e/ou olhos), insuficiência do fígado (problema no fígado), presença de pontos ou manchas avermelhadas na pele, sangramento do nariz ou gengiva, sangramento vaginal, anemia por destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, sintomas de gripe (como: febre, fraqueza, dor de cabeça, tremores e dor muscular) e problemas graves nos rins, com perda do órgão e choque, distúrbios do sistema nervoso central (confusão mental, distúrbios de coordenação motora,

alterações visuais transitórias), neurite periférica (inflamação dos nervos periféricos) e trombose venosa (formação de coágulos no interior das veias).

Podem surgir ainda coloração avermelhada e marrom da urina, fezes, saliva, suor e lágrimas. Outras reações incluem calafrios, respiração ofegante, tontura, dores musculares, tremores e hematúria (urina com sangue).

A coleta de linfa pode ocasionar dor local passageira nos lóbulos das orelhas.

Com relação à coleta de sangue podem ocorrer desconfortos relacionados à retirada de sangue, como dor local e/ou hematoma (rouxidão) no local. A quantidade de sangue retirada será de aproximadamente 16ml. Após a coleta de sangue, o local da punção da agulha poderá ficar dolorido e apresentar hematoma.

A evolução da vacina BCG pode demorar em torno de 30 dias ou mais. Durante este período haverá inflamação no local da vacina, até que ocorra o processo de cicatrização. Raramente pode ocorrer nódulos linfáticos aumentados (íngua, principalmente nas axilas), lesões em outras regiões da pele ou em órgãos.

### **Benefícios**

O benefício da rifampicina em contatos sadios de pacientes de hanseníase, ainda é incerto. A finalidade deste estudo é avaliar, através dos exames de sangue, indicativos de infecção com o bacilo da hanseníase e descobrir se com dose única a rifampicina ajuda na prevenção de adoecimento entre contatos.

### **Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras**

As amostras de sangue que serão coletadas serão armazenadas no laboratório de referência – LAHAN para que sejam utilizadas em pesquisas futuras. Para a utilização dessas amostras em pesquisas futuras, você será contatado para autorizar o uso dessas amostras em outro estudo. Seu sangue não será vendido nem usado para a produção comercial de produtos derivados. Nenhum tipo de pesquisa será feito com as amostras armazenadas de seu sangue sem que haja revisão e autorização por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A decisão de nos autorizar a armazenar o sangue para pesquisas futuras é voluntária. Se você decidir não armazenar nós destruiremos suas amostras ao final do estudo. A qualquer momento você

poderá entrar em contato com os pesquisadores e pedir que o seu sangue não seja usado para pesquisas; neste caso, todas as suas amostras identificáveis, que forem encontradas em nosso laboratório, serão destruídas.

## **ESCLARECIMENTOS SOBRE AS GARANTIAS DOS PACIENTES QUE QUISEREM PARTICIPAR DO ESTUDO**

1. Você pode pedir esclarecimento aos profissionais de saúde, em qualquer momento, se tiver alguma dúvida em relação à sua participação na pesquisa, ou sobre riscos, benefícios e resultados.

2. Sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária. Se você não quiser participar mais da pesquisa pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Isto não vai trazer nenhum prejuízo ao atendimento rotineiro a que tem direito. Os responsáveis pelo estudo poderão interromper a participação dos participantes neste estudo se eles acharem que esta seja a melhor conduta para você. Este estudo também pode ser interrompido pelo CEP, nesse caso você será informado sobre essa decisão continuará recebendo o acompanhamento no Ambulatório Souza Araújo.

3. Todas as informações da pesquisa serão sigilosas. Ninguém divulgará o nome dos participantes e os resultados dos exames, a não ser para os pais ou responsáveis, no caso dos menores de idade. Se for solicitado por lei, somente o grupo de estudo, o Ministério da Saúde (Brasil) e os Comitês de Ética terão acesso às informações confidenciais que identificam o paciente pelo nome. Você não será identificado em qualquer relatório ou publicação que resulte deste estudo.

4. Se você tiver qualquer dúvida ou apresentar algum problema relacionado ao estudo e você deverá avisar imediatamente entrando em contato com qualquer um dos profissionais listados abaixo:

**Nome: Dr. José Augusto da Costa Nery ou Dra Anna Maria Sales ou Dra. Nádia Cristina Duppre ou com a Enfa. Daiane Santos**

**Telefone: (21) 2562-1588 (21) 994045808**

**e-mail: daisds @yahoo.com.br**

5. O termo deverá ser assinado em duas vias e ser rubricado em todas as páginas no momento da assinatura. O nome completo e assinatura estarão no final do termo e você receberá uma via desse termo de igual teor. Essa via deverá ficar guardada com você pois, nela contém as informações da pesquisa e os contatos dos pesquisadores.

**Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do IOC-FIOCRUZ:**

Avenida Brasil, 4036- sala 705 (prédio da expansão) Manginhos, RJ- CEP 21.040-360- Tels: (21) 3882-9011 Fax: (21) 2561-4815. E-mail: [cepfioacruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfioacruz@ioc.fiocruz.br)

**Patrocinador e Instituições envolvidas:**

O estudo será patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. As instituições envolvidas são: Laboratório de Hanseníase - Ambulatório Souza Araújo/IOC/Fiocruz e Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, \_\_\_\_\_, antes de dar o consentimento assinando este documento, afirmo que fui suficientemente informado(a) de todo o estudo e dos tratamentos que serão utilizados, os inconvenientes, os perigos e os eventos adversos que podem acontecer. Eu conversei diretamente com profissional de saúde envolvido no estudo que respondeu todas as minhas perguntas satisfatoriamente em relação ao estudo e voluntariamente autorizo o meu filho (a) menor, sob minha responsabilidade. \_\_\_\_\_ a participar da pesquisa. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas para obterem a informação necessária para avaliar a eficácia e os efeitos adversos do tratamento que está sendo estudado. Autorizo ainda o armazenamento de amostras biológicas obtidas durante este estudo para a realização de pesquisas a serem realizadas após a finalização do presente estudo. Tenho conhecimento que a minha cooperação em acompanhar o participante com os compromissos marcados (consultas, exames) é essencial para o êxito do projeto.

---

Assinatura do participante voluntário

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Caso o contato não seja alfabetizado, uma testemunha independente, se possível identificada pelo paciente, e que não seja o pai/mãe ou representante legal, deve estar presente durante todo o processo de obtenção do termo de assentimento. De qualquer forma, o voluntário participante deve fornecer sua digital no campo de assinatura acima.

Nome da testemunha. \_\_\_\_\_

---

Assinatura da testemunha

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome do profissional responsável pelo TALE \_\_\_\_\_

---

Assinatura do profissional de saúde

## APÊNDICE D - FICHA DE RECRUTAMENTO PARA O ENSAIO CLÍNICO

### Estudo sobre rifampicina profilática em contatos de hanseníase Ficha de Recrutamento

Nº de triagem:

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

#### **1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

1.1 - O TCLE/TALE foi obtido antes de começar qualquer procedimento do estudo?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.2 - O contato ou seu responsável legal leu, entendeu, tirou todas dúvidas sobre o protocolo e informações descritas no TCLE/TALE?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.3 - O contato ou seu responsável legal rubricou todas as páginas do TCLE/TALE, assinou a última página corretamente e datou?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.4 - O membro da equipe do centro de estudo, que aplicou o TCLE/TALE, assinou, datou e rubricou o TCLE/TALE?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.5 - O contato levou consigo um original do TCLE/TALE devidamente assinado, datado e rubricado pelo membro da equipe do centro de estudo, que aplicou o TCLE/TALE?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.6 - Acontecimento relevante na obtenção do termo, descrição:		
Assinatura do responsável pelo TCLE: _____		

#### **2. CRITÉRIO DE INCLUSÃO**

2.1. O caso índice apresenta hanseníase multibacilar?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
2.2. O contato concorda em ser submetido ao tratamento quimioprolático?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
2.3. O contato tem idade $\geq$ a 6 meses e $<$ 70 anos?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
2.4. O contato concordou em fazer o teste rápido anti-PCL1?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
2.5. Caso o contato seja $\geq$ a 12 anos, este concordou com a coleta de sangue?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
2.6. O contato concorda em fazer os retornos previstos no cronograma do estudo?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
2.7. Caso o contato seja do sexo feminino em idade fértil, esta concordou em fazer o teste de gravidez?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
2.8. O contato ou um responsável legal assinou o TCLE?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	

\*a negativa para as perguntas 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.6, 2.7 e 2.8 o contato não poderá ser incluído no estudo.

### 3. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

3.1. O contato apresenta confirmação clínica ou laboratorial de hanseníase no exame inicial?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
3.2. O contato foi vacinado para BCG – ID nos últimos 12 meses?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
3.3. O contato apresenta co-morbidades como HIV e outras patologias que cursem com imunossupressão, contatos com história prévia ou atual de tuberculose em todas as suas formas?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
3.4. Caso o contato seja do sexo feminino esta está grávida?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA

\*a positividade para qualquer pergunta acima o contato não poderá ser incluído no estudo.

4. O contato está apto e foi randomizado para o estudo? ( ) sim ( ) não

a) Se sim, qual o número de randomização:

b) Se não, qual foi o motivo?

( ) O contato não cumpriu os critérios de inclusão e exclusão

( ) O contato não quis participar do estudo

( ) O responsável legal do contato não autorizou a sua entrada no estudo

( ) O contato não estava acompanhado do seu representante legal

( ) Outros motivos: \_\_\_\_\_

### INFORMAÇÕES SOBRE O CONTATO

#### 5. INFORMAÇÕES GERAIS:

5.1. Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino

5.2. Idade: \_\_\_ anos e \_\_\_ meses

5.3. Cor autodeclarada:

( ) branca ( ) parda ( ) amarela ( ) preta

5.4. Escolaridade do contato (anos estudado): \_\_\_\_\_ anos

5.5. Renda familiar do contato: \_\_\_\_\_ reais

5.6. Ocupação: \_\_\_\_\_

5.7. Situação conjugal: \_\_\_\_\_

5.8. Relação de convivência com o caso índice:

a) Tipo de convivência:

( ) Intradomiciliar ( ) Extra-domiciliar

b) Especificar o tipo de convivência:

( ) mesmo terreno ( ) mesma casa ( ) mesmo quarto ( ) outro domicílio

c) Relação de parentesco/vínculo:

( ) consanguínio

( ) não-consanguínio

d) Se consanguíneo, especificar tipo de parentesco:

( ) irmão ( ) irmã ( ) pai ( ) mãe ( ) filho(a) ( ) avô(a) ( ) neto(a)  
 ( ) primo 1º grau ( ) tio 1º grau ( ) sobrinho 1º

e) Se não consanguíneo, especificar tipo de vínculo

5.9. Tempo de convivência com o caso índice: \_\_\_\_\_ anos e \_\_\_\_\_ meses

## 6. AVALIAÇÃO CLÍNICA DO CONTATO

6.1. Peso: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ Kg

6.2. Antecedentes patológicos relevantes (doenças crônicas ou agudas com internações hospitalares; sequelas; doenças crônicas em tratamento atual):

Diagnóstico médico	Ano de ocorrência*	Ativo atualmente? Sim/Não	Tratamento/Intervenção? **

\* se não lembra o ano de ocorrência colocar DC

\*\* se não teve nenhum tratamento/intervenção colocar NA

6.3. O contato tem alguma alergia? ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

### 6.4 Avaliação dermatológica

a) O contato apresenta alguma alteração dermatológica?

( ) sim ( ) não

Se sim, essa alteração seria:

( ) compatível com hanseníase

( ) não compatível com hanseníase

Diagnóstico provável \_\_\_\_\_

( ) sob investigação ou indefinido

b) Cicatriz de BCG-ID: ( ) sim ( ) não ( ) indefinido

Se sim, quantas? ( ) 1 ( ) 2

Quando tomou a vacina BCG-ID mais recente? \_\_\_\_\_ anos ( ) DC

### 6.5 Avaliação neurológica: ( ) NR

O contato apresenta alguma alteração neurológica?

( ) sim ( ) não

Se sim, essa alteração seria:

( ) compatível com hanseníase

( ) não compatível com hanseníase

Diagnóstico provável \_\_\_\_\_

( ) sob investigação ou indefinido

## **7. INFORMAÇÕES SOBRE O CASO ÍNDICE**

7.1. Número de Identificação do caso índice:

7.2. Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino

7.3. Forma clínica do caso índice:

BB  BL  LL  RR  EN

7.4. IB do caso índice: \_\_\_\_, \_\_\_\_ \_\_

7.5. Data do início da poliquimioterapia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

7.6. Dose da poliquimioterapia do caso índice no momento da inclusão do contato no estudo:

( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) 9 ( ) 10 ( ) 11 ( ) 12

7.7. Grau de incapacidade física do caso índice:

7.8. Escolaridade do caso índice (anos estudado):

( ) < 1 ( ) 1-3 ( ) 4-7 ( ) 8-11 ( ) ≥ 12

7.9. Renda familiar do caso índice:

( ) menor que 1 ( ) 1 a 2 ( ) 3 a 5 ( ) acima de 5

## APÊNDICE E - FICHA DE INCLUSÃO NO ENSAIO CLÍNICO

Estudo sobre rifampicina profilática em contatos de hanseníase

### Ficha de Inclusão

Nº de Randomização:     Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

1.1 - O TCLE/TALE foi obtido antes de começar qualquer procedimento do estudo?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.2 - O contato ou seu responsável legal leu, entendeu, tirou todas dúvidas sobre o protocolo e informações descritas no TCLE/TALE?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.3 - O contato ou seu responsável legal rubricou todas as páginas do TCLE/TALE, assinou a última página corretamente e datou?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.4 - O membro da equipe do centro de estudo, que aplicou o TCLE/TALE, assinou, datou e rubricou o TCLE/TALE?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.5 - O contato levou consigo um original do TCLE/TALE devidamente assinado, datado e rubricado pelo membro da equipe do centro de estudo, que aplicou o TCLE/TALE?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
1.6 - Acontecimento relevante na obtenção do termo, descrição:		
Assinatura do responsável pelo TCLE: _____		

#### 1. PARÂMETROS LABORATORIAIS:

1.1. O participante realizou o teste rápido anti- PGL-I	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
---	------------------------------	------------------------------

Se sim, qual foi o resultado? ( ) positivo ( ) negativo ( ) indeterminado Se

**indeterminado** realizar um novo teste.

Resultado do segundo teste: ( ) positivo ( ) negativo ( ) indeterminado

1.2. Foi coletado sangue para LID?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
1.3. Foi coletado sangue para anti- PGL-I?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
1.4. Foi coletado linfa para PCR?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA

#### 2. ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO DO ESTUDO:

O participante recebeu a medicação do estudo? ( ) sim ( ) não

Se sim, recebeu:  cápsula  
 suspensão  
 cápsula e suspensão

**3. EVENTOS ADVERSOS:**

O participante apresentou algum evento adverso após a tomada da medicação do estudo?

sim  não  NA

\*se sim, preencher Ficha de Eventos Adversos

Comentários adicionais: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**APÊNDICE F - FICHA PARA REGISTRO FOTOGRÁFICO DO RESULTADO DO  
TESTE RÁPIDO DE GRAVIDEZ**

NOME: \_\_\_\_\_

REGISTRO: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

TESTE DE GRAVIDEZ

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

REGISTRO: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

TESTE DE GRAVIDEZ

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE G - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE 2 MESES PARA O ENSAIO CLÍNICO

### Estudo sobre rifampicina profilática em contatos de hanseníase Ficha de Retorno de 2 meses

Nº de Randomização

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

#### PARÂMETROS LABORATORIAIS:

##### **Resultados dos Exames Realizados na Consulta Inicial (Inclusão)**

Resultado de sorologia para anti – LID? ( ) Não realizado

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) positivo ( ) negativo Valor: \_\_, \_\_ \_\_

Resultado de Elisa para anti-PGL I? ( ) Não realizado

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) positivo ( ) negativo Valor: \_\_, \_\_ \_\_

Resultado de Teste molecular PCR? ( ) Não realizado

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) positivo ( ) negativo Valor: \_\_, \_\_ \_\_

##### **Exames Realizados na Consulta Atual (Retorno 2 meses)**

1.2. Coleta de sorologia para anti – LID? <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:
1.3. Coleta de sangue para anti- PGL-I? <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:
1.4. Coleta de linfa para PCR caso o participante que apresentou PCR inicial positivo ou inconclusivo;	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:
1.5. Contato do sexo feminino em idade fértil?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
Teste gravidez: Resultado ( ) positivo ( ) negativo <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> Realizado	<input type="checkbox"/> Não realizado Motivo:
1.6. Vacina para BCG – ID <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> Realizado	<input type="checkbox"/> Não realizado Motivo:

**EVENTOS ADVERSOS:**

1. O participante apresentou algum evento adverso desde a última visita ao Centro?

( ) sim ( ) não \*se sim, preencher Ficha de Eventos Adversos

2. Houve quebra de cegamento? ( ) sim ( ) não

Se sim, descreva concisamente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

—

Comentários adicionais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

—

**Rubrica do responsável pelo preenchimento:** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE H - FICHA PARA O REGISTRO DE EVENTO ADVERSO NO ENSAIO CLÍNICO

Estudo sobre rifampicina profilática em contatos de hanseníase

Ficha de Eventos Adversos

Nº de Randomização:

Evento Adverso	Data de início	Data de fim *	Relação com o produto sob investigação	Fez uso de alguma terapia/interrupção?	Evento adverso grave? **	Desfecho
			<input type="checkbox"/> Não relacionado <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Indefinido		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Resolvido <input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas <input type="checkbox"/> Contínua <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Perda de seguimento
			<input type="checkbox"/> Não relacionado <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Indefinido		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Resolvido <input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas <input type="checkbox"/> Contínua <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Perda de seguimento
			<input type="checkbox"/> Não relacionado <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Indefinido		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Resolvido <input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas <input type="checkbox"/> Contínua <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Perda de seguimento
			<input type="checkbox"/> Não relacionado <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Indefinido		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Resolvido <input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas <input type="checkbox"/> Contínua <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Perda de seguimento
			<input type="checkbox"/> Não relacionado <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Indefinido		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Resolvido <input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas <input type="checkbox"/> Contínua <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Perda de seguimento

\* Se não estiver finalizado, colocar 99/99/9999 como data de fim. Se tiver finalizado e não souber o dia colocar 99/mês/ano ou se só souber o ano 99/99/ ano.

\*\* Se EAC (buscou atendimento de urgência ou esteve hospitalizada), preencher Formulário de Relatório de Evento Adverso Grave

Versão 10/05/2015

## APÊNDICE I - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE 12 MESES PARA O ENSAIO CLÍNICO

### Estudo sobre rifampicina profilática em contatos de hanseníase Ficha de Retorno de 12 meses

Nº de Randomização:

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

#### **INFORMAÇÕES SOBRE O CASO ÍNDICE:**

1. O caso índice já concluiu a poliquimioterapia? ( ) sim ( ) não
2. Se não, em que dose está:
3. ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) 9 ( ) 10 ( ) 11 ( ) 12

Tratamento regular

Tratamento irregular

#### **INFORMAÇÕES SOBRE O CONTATO:**

#### **PARÂMETROS LABORATORIAIS:**

#### **Resultados dos Exames Realizados na Consulta de Retorno 2 meses**

Resultado de sorologia para anti – LID? ( ) Não realizado

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) positivo ( ) negativo Valor: \_\_, \_\_ \_\_

Resultado de Elisa para anti–PGL1? ( ) Não realizado

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) positivo ( ) negativo Valor: \_\_, \_\_ \_\_

Resultado de Teste molecular PCR? ( ) Não realizado

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ ( ) positivo ( ) negativo Valor: \_\_, \_\_ \_\_

#### **Exames Realizados na Consulta Atual (Retorno 12 meses)**

1.1. Teste Rápido PGL-1 (lateral-flow)? <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:
1.2. Coleta de sorologia para anti – LID? <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:
1.3. Coleta de sangue para Elisa para anti–PGL1? <b>Obrigatório</b>	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:
1.4. Coleta de linfa Teste molecular PCR ?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não Motivo:

Obrigatório		
-------------	--	--

4. **AVALIAÇÃO CLÍNICA DO CONTATO:**

a) **Avaliação dermatológica:**

O contato apresenta alguma alteração dermatológica? ( ) sim ( ) não

Se sim, essa alteração seria:

( ) compatível com hanseníase

( ) não compatível com hanseníase

Diagnóstico provável \_\_\_\_\_

( ) duvidoso ou indefinido

b) **Avaliação neurológica:**

O contato apresenta alguma alteração neurológica? ( ) sim ( ) não

Se sim, essa alteração seria:

( ) compatível com hanseníase

( ) não compatível com hanseníase

Diagnóstico provável \_\_\_\_\_

( ) duvidoso ou indefinido

c) **No caso de avaliação clínica sugestiva de hanseníase:**

a) Confirmou hanseníase? ( ) sim ( ) não

b) Se sim, forma clínica: \_\_\_\_\_ **GI:** \_\_\_\_\_

**Rubrica do responsável pelo preenchimento:** \_\_\_\_\_

**EVENTOS ADVERSOS:**

3. O participante apresentou algum evento adverso desde a última visita ao Centro?

( ) sim ( ) não

\*se sim, preencher Ficha de Eventos Adversos

4. Houve quebra de cegamento? ( ) sim ( ) não

Se sim, descreva concisamente: \_\_\_\_\_

Comentários adicionais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE J - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA EXTRA PARA O ENSAIO CLÍNICO

### Estudo sobre Rifampicina profilática em contatos de hanseníase Ficha de Visita Extra

Nº de Randomização

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

Marques as opções para a visita extra:

( ) Por solicitação do participante do estudo

( ) Evento adverso

( ) Lesão dermatológica ou neurológica

( ) Visita reagendada ou fora da janela

( ) Outro, especifique: \_\_\_\_\_

A razão da visita extra implica na exclusão do participante do estudo?

( ) Sim ( ) Não

#### PARÂMETROS LABORATORIAIS:

O participante realizou o teste rápido anti- PGL-I	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
--	------------------------------	------------------------------	-----------------------------

Se sim, qual foi o resultado? ( ) positivo ( ) negativo ( ) indeterminado

Foi coletado sangue para LID?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
-------------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------

Foi realizado sorologia para anti – LID? ( ) sim ( ) não ( ) NA

Se sim:

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

( ) positivo ( ) negativo

Valor: \_\_\_\_\_

Foi coletado sangue para anti-PGL-I?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
--------------------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------

Foi realizado exame de anti-PGL-I? ( ) sim ( ) não ( ) NA

Se sim:

Data do resultado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

( ) positivo ( ) negativo

Valor: \_, \_ \_ \_

Foi coletado linfa para PCR?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> NA
------------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------

Foi realizado PCR? ( ) sim ( ) não ( ) NA

Se sim:

Data do resultado: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

( ) positivo ( ) negativo

### **AValiação CLÍNICA DO CONTATO:**

- **Avaliação dermatológica:** ( ) Sim ( ) Não

O contato apresenta alguma alteração dermatológica?

( ) sim ( ) não

Se sim, essa alteração seria:

( ) compatível com hanseníase

( ) não compatível com hanseníase

Diagnóstico provável \_\_\_\_\_

( ) sob análise ou indefinido

- **Avaliação neurológica:** ( ) Sim ( ) Não

O contato apresenta alguma alteração neurológica?

( ) sim ( ) não

Se sim, essa alteração seria:

( ) compatível com hanseníase

( ) não compatível com hanseníase

Diagnóstico provável \_\_\_\_\_

( ) sob análise ou indefinido

- **No caso de avaliação clínica sugestiva de hanseníase:**

c) Confirmou hanseníase? ( ) sim ( ) não

d) Se sim, forma clínica:

HI	BT	TT	BB	BL	LL	RR	EN	
----	----	----	----	----	----	----	----	--

e) Grau de incapacidade física:

**EVENTOS ADVERSOS:**

- O participante apresentou algum evento adverso desde a última visita ao Centro?  
( ) sim ( ) não

\*se sim, preencher Ficha de Eventos Adversos

- Houve quebra de cegamento? ( ) sim ( ) não

Se sim, justifique: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- O participante concorda em continuar no estudo: ( ) sim ( ) não

Comentários adicionais: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**APÊNDICE K - MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO FORMATADO:  
“ANÁLISE EXPLORATÓRIA SOBRE OS MARCADORES IMUNOLÓGICOS DE  
CONTATOS DE PACIENTES COM HANSENÍASE MULTIBACILAR INSERIDOS EM  
ENSAIO CLÍNICO DE QUIMIOPROFILAXIA COM DOSE ÚNICA DE  
RIFAMPICINA ALIADA A VACINA BCG.”**

Figura 1: Histogramas das titulações de anti PGL-I no baseline, pós intervenção e pós BCG, e as mesmas titulações em escala log.

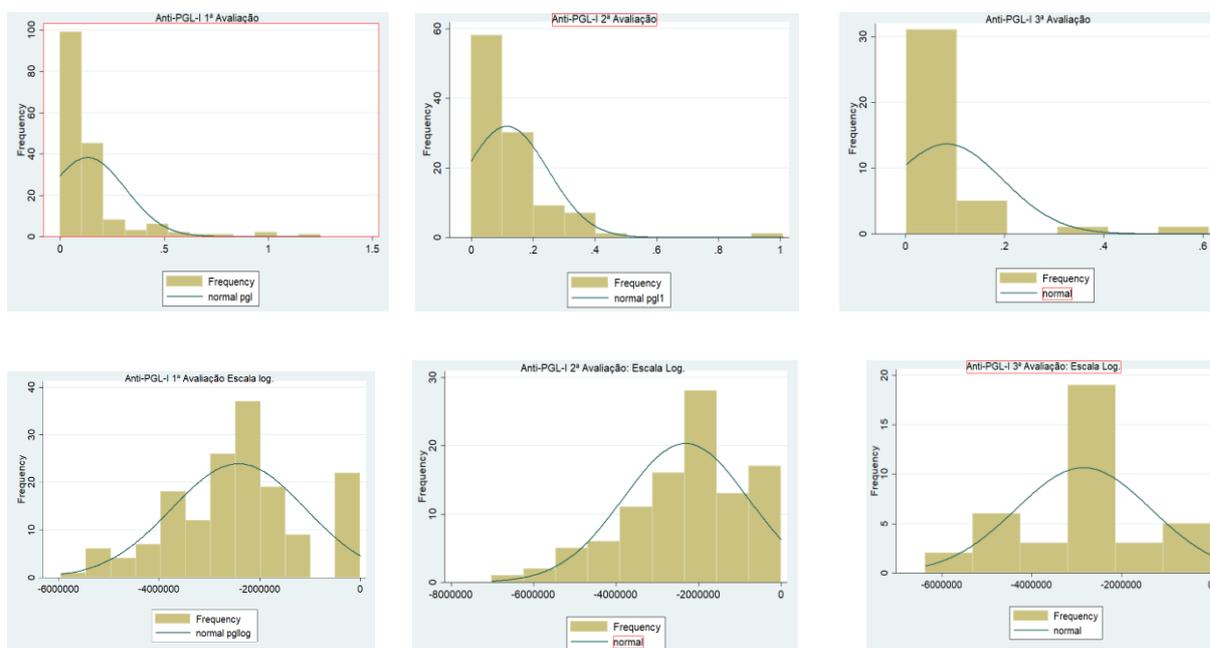


Figura 2: Histogramas das titulações de anti LID-1 no baseline, pós intervenção e pós BCG, e as mesmas titulações em escala log.

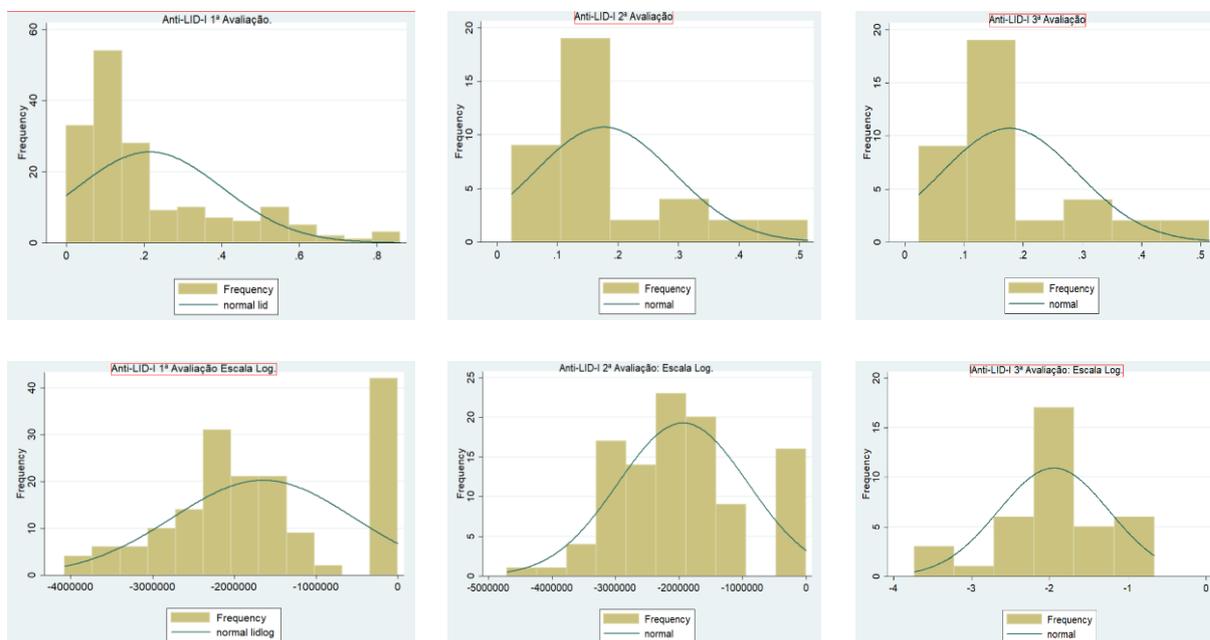


Figura 3: Histogramas das concentrações de IFN-gama no baseline, pós intervenção e pós BCG, e as mesmas concentrações em escala log.

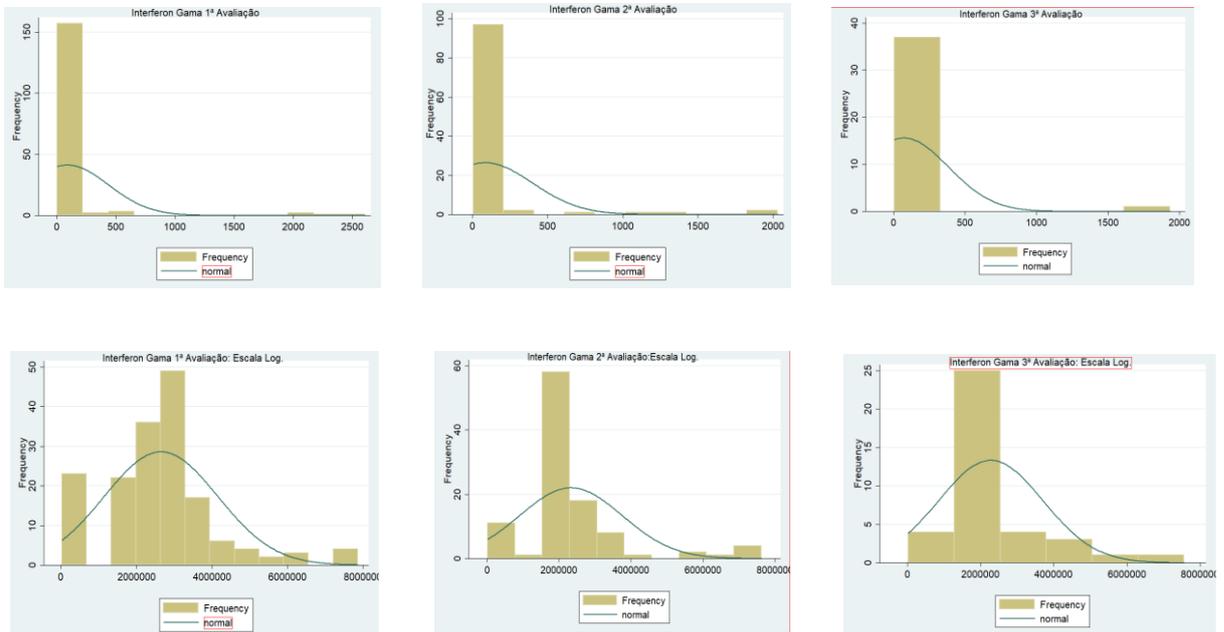


Figura 4: Histogramas das variações das concentrações de IFN-gama entre o baseline e o pós intervenção, e entre o baseline e o pós BCG, e as mesmas concentrações em escala log.

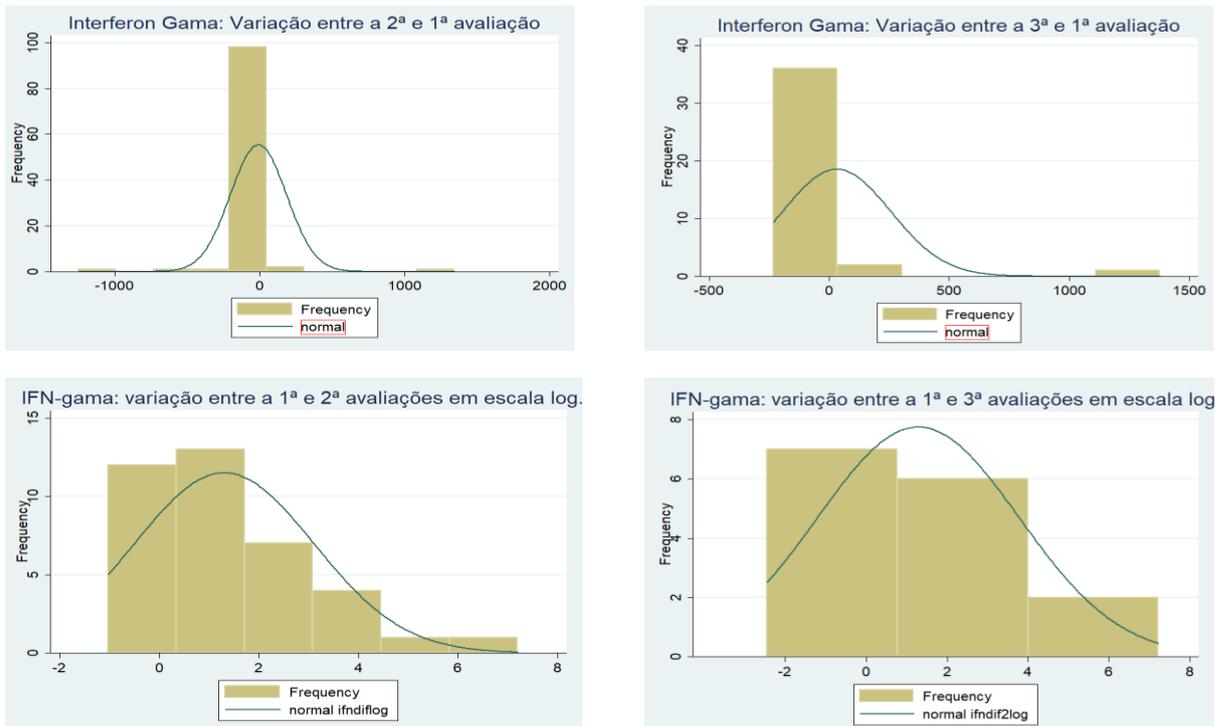


Figura 5: Histogramas das variações das titulações de anti-PGL-I entre o baseline e o pós intervenção, e entre o baseline e o pós BCG, e as mesmas titulações em escala log.

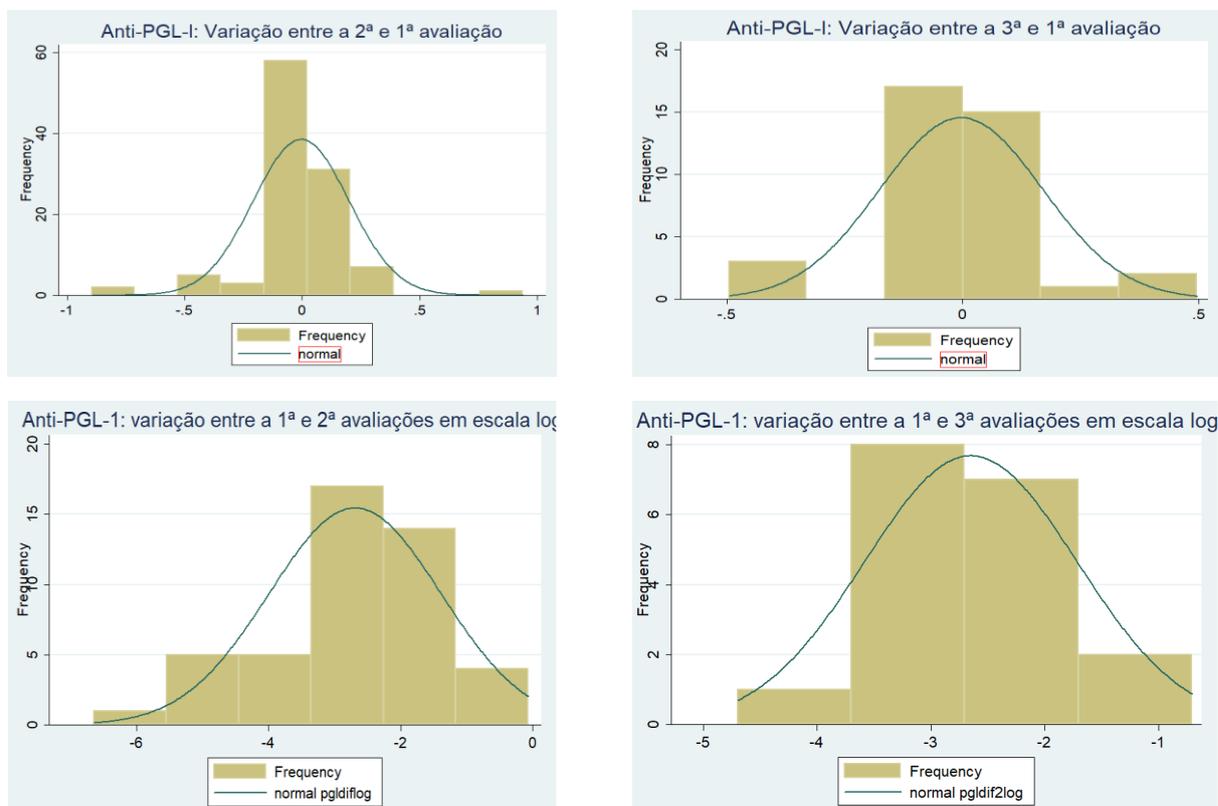


Figura 6: Histogramas das variações das titulações de anti-LID-1 entre o baseline e o pós intervenção, e o baseline e o pós BCG, e as mesmas titulações em escala log.

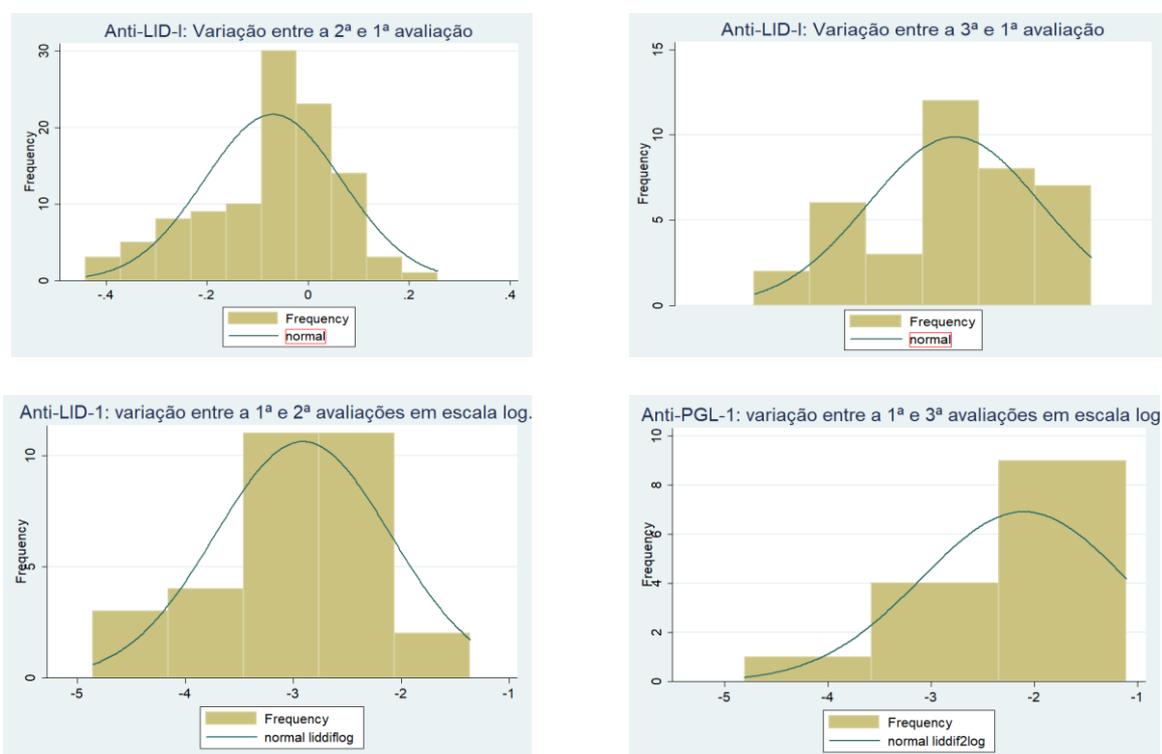


Figura 7: Distribuição cumulativa reversa das titulações anti-PGL-I entre os grupos de intervenção (placebo/rifampicina) no baseline, pós intervenção e pós BCG, e em escala log.

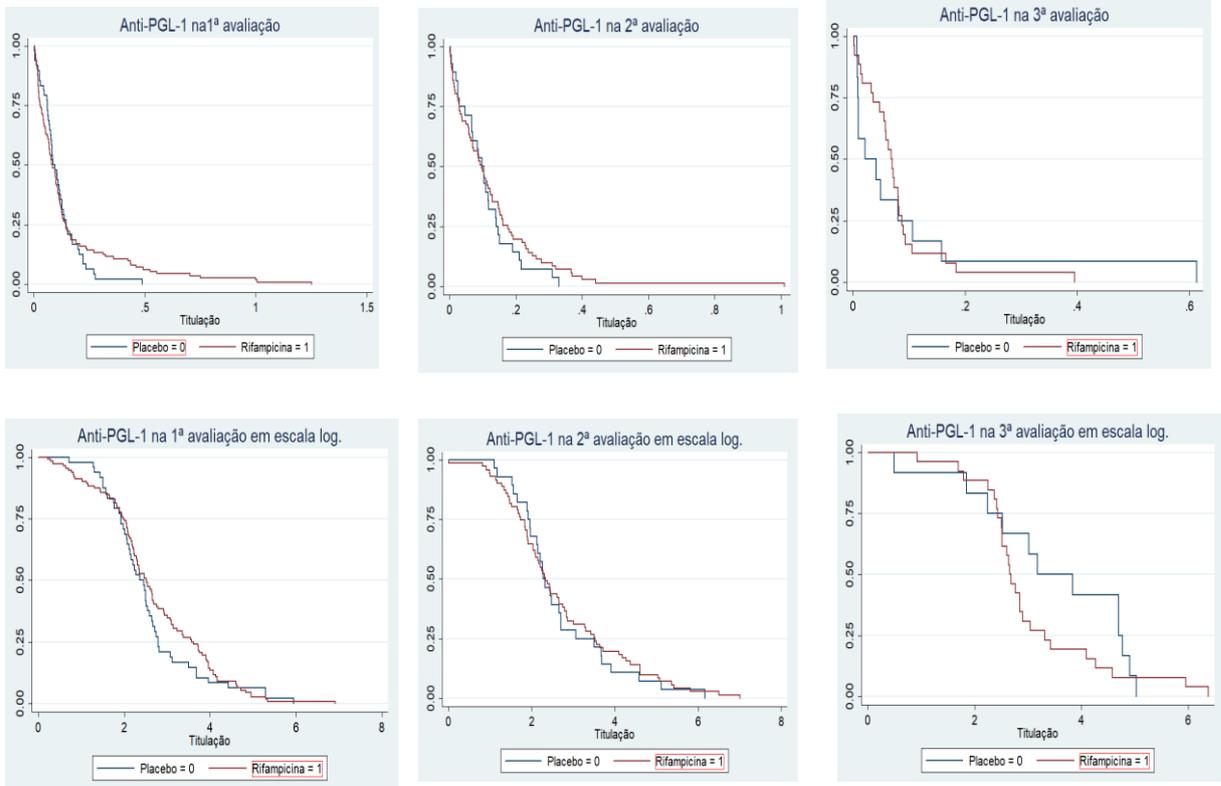


Figura 8: Distribuição cumulativa reversa das titulações anti-LID-1 entre os grupos de intervenção (placebo/rifampicina) no baseline, pós intervenção e pós BCG, e em escala log.

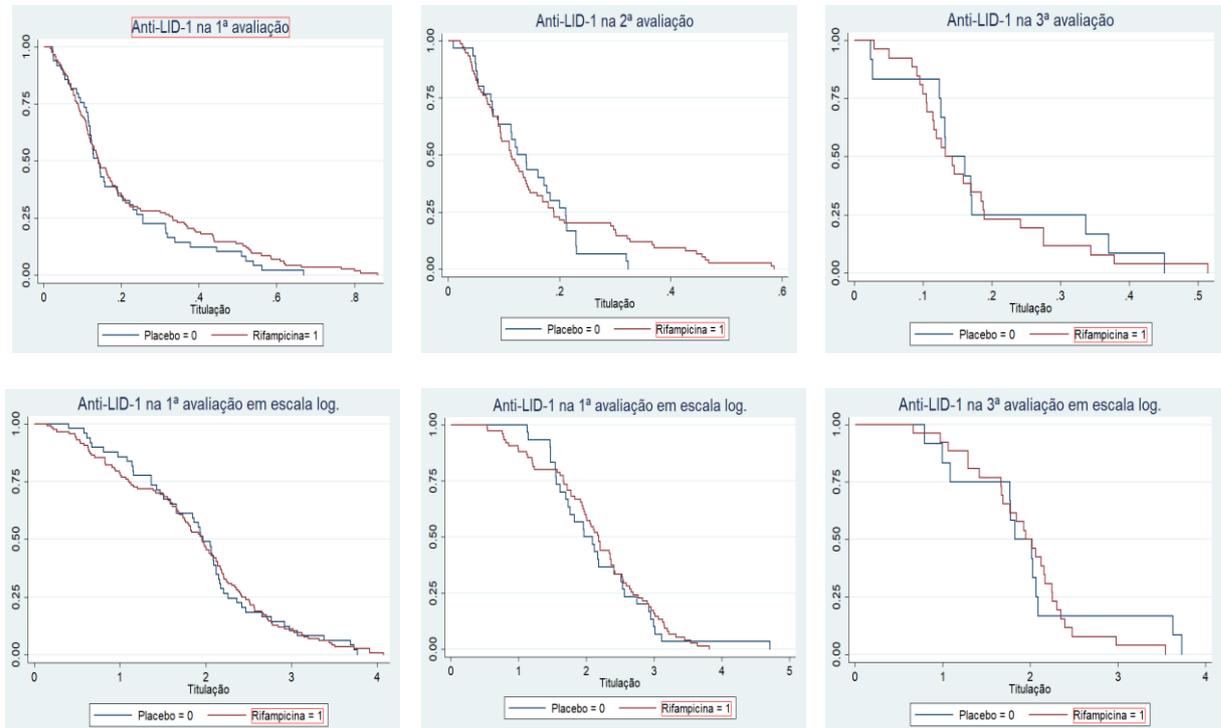


Figura 9: Distribuição cumulativa reversa das concentrações séricas de IFN-gama entre os grupos de intervenção (placebo/rifampicina) no baseline, pós intervenção e pós BCG, e em escala log.

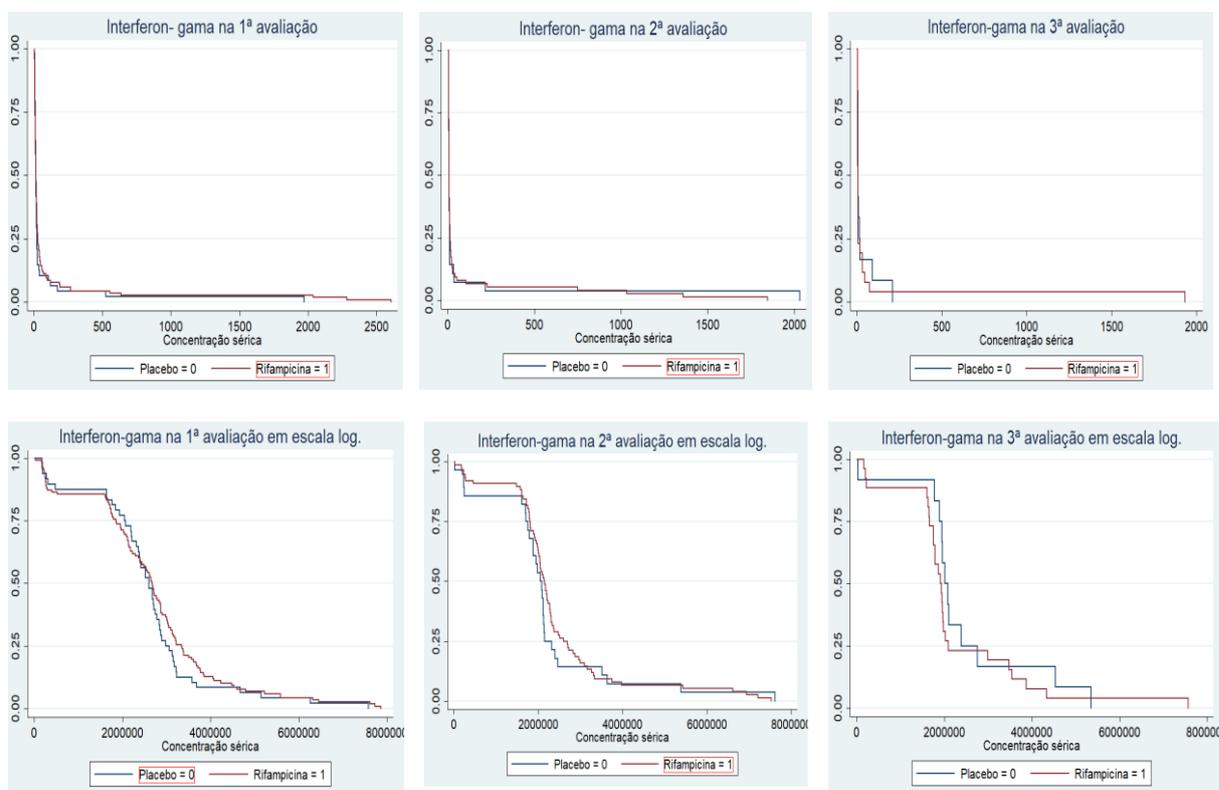


Figura 10: Distribuição cumulativa reversa das variações das titulações de anti PGL-I entre os grupos de intervenção (placebo/rifampicina) entre o baseline e o pós intervenção, e entre o baseline e o pós BCG, e em escala log.

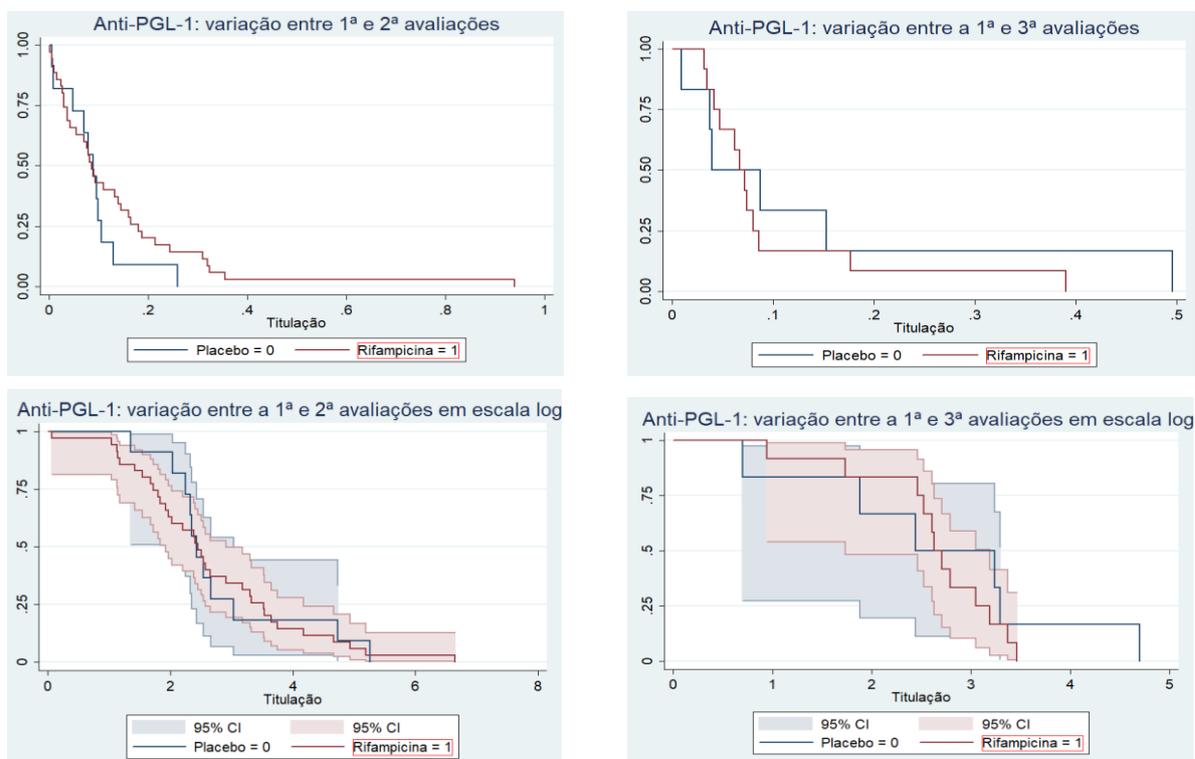


Figura 11: Distribuição cumulativa reversa das variações das titulações de anti LID-1 entre os grupos de intervenção (placebo/rifampicina) entre o baseline e o pós intervenção, e entre o baseline e o pós BCG, e em escala log.

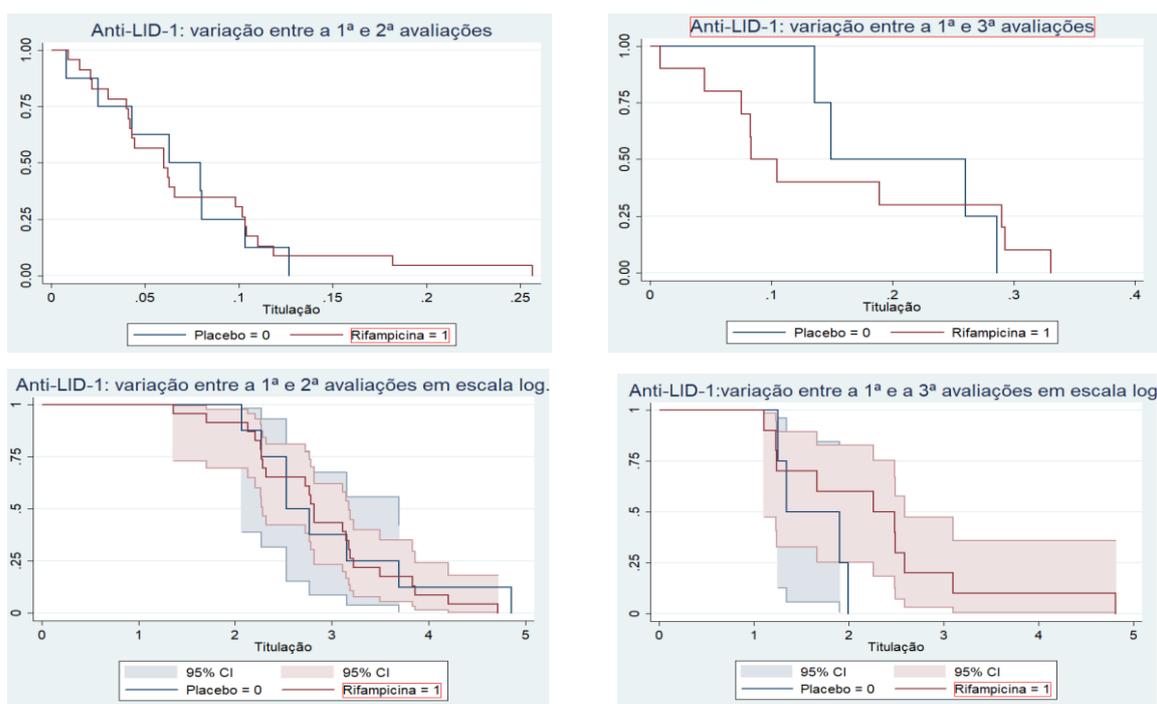


Figura 12: Distribuição cumulativa reversa das variações das concentrações séricas de IFN-gama entre os grupos de intervenção (placebo/rifampicina) entre o baseline e o pós intervenção, e entre o baseline e o pós BCG, e em escala log.

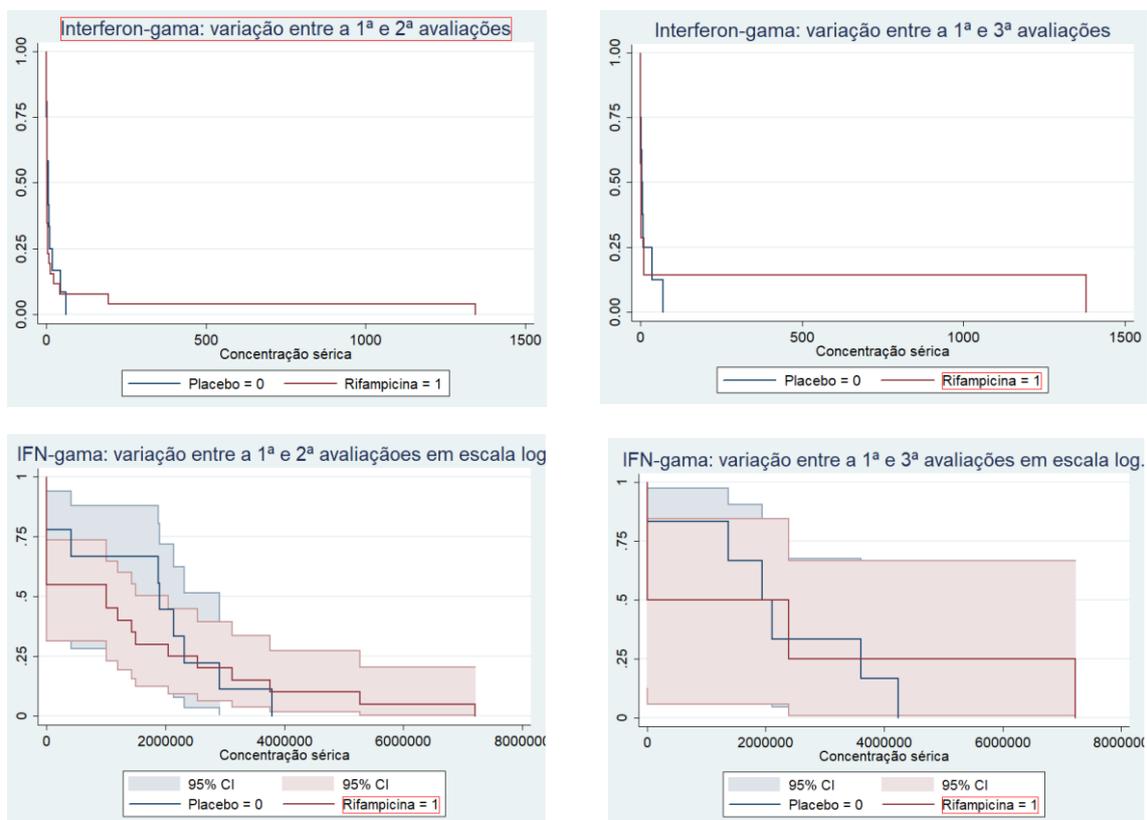


Figura 13: Teste Shapiro Wilk para as titulações de anti-PGL-I e anti-LID-1 e para as concentrações séricas de IFN-gama no baseline, pós intervenção (placebo/rifampicina) e pós BCG.

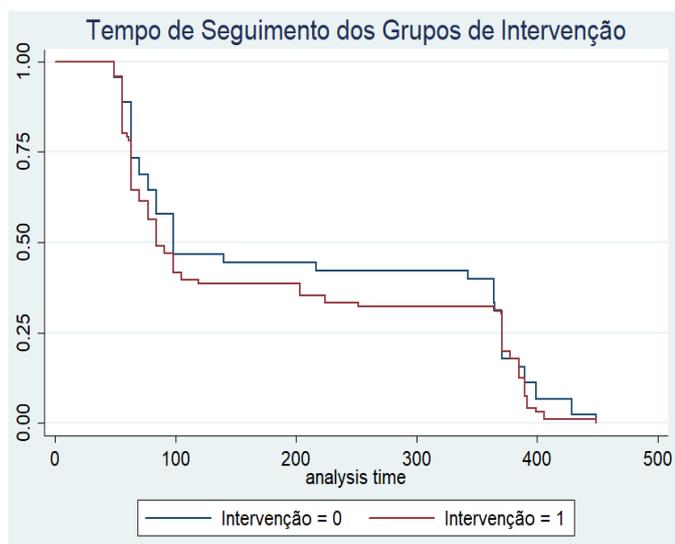
**Tabela 1- Teste Shapiro-Wilk para anti-PGL-I, anti-LID-1, IFN-gaem escala normal e logarítmica**

<b>Baseline</b>	<b>N</b>	<b>Probabilidade</b>
Anti-PGL-I	168	0,00000
Anti-LID-I	168	0,00000
IFN- $\gamma$	166	0,00000
<b>Pós intervenção</b>		
Anti-PGL-I	106	0,00000
Anti-LID-I	106	0,00000
IFN- $\gamma$	104	0,00000
<b>Pós intervenção+BCG</b>		
Anti-PGL-I	38	0,00000
Anti-LID-I	38	0,00043
IFN- $\gamma$	38	0,00000
<b>Escala Logarítmica</b>		
<b>Baseline</b>	<b>N</b>	<b>Probabilidade</b>
Anti-PGL-I	161	0,00060
Anti-LID-I	168	0,00000
IFN- $\gamma$	166	0,00000
<b>Pós intervenção</b>		
Anti-PGL-I	99	0,00280
Anti-LID-I	105	0,00172
IFN- $\gamma$	104	0,00000
<b>Pós intervenção+BCG</b>		
Anti-PGL-I	38	0,08886
Anti-LID-I	0	0,00043
IFN- $\gamma$	38	0,00002
<b>Variações entre baseline e intervenção</b>		
Anti-PGL-I	107	0.00000
Anti-LID-I	106	0.00294
IFN- $\gamma$	104	0.00000
<b>Variações entre baseline e pós intervenção+BCG</b>		
Anti-PGL-I	38	0.00015

Anti-LID-I	39	0.00000
IFN- $\gamma$	38	0.35479

<b>Varições entre a 2<sup>a</sup> e 1<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Probabilidade</b>
Anti-PGL-I	107	0.00000
Anti-LID-I	106	0.00294
IFN- $\gamma$	104	0.00000
<b>Varições entre a 3<sup>a</sup> e 1<sup>a</sup></b>		
Anti-PGL-I	38	0.00015
Anti-LID-I	39	0.00000
IFN- $\gamma$	38	0.35479

Figura 14: Distribuição dos grupos de intervenção (placebo= intervenção 0, rifampicina= intervenção 1) no tempo de seguimento do ensaio clínico.



**Tabela-2 Distribuição dos contatos recrutados segundo variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, na 2ª avaliação (pós intervenção) – Análise por Protocolo**

<b>N=106</b>						
<b>Variáveis</b>	<b>Placebo/N=30</b>		<b>Rifampicina/N=76</b>		<b>OR</b>	<b>IC</b>
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>		
Feminino	17	33,3	49	41,2	1	
Masculino	13	25,5	27	22,7	0,72	(0,28-1,88)
<b>Perdas</b>	21	41,2	0	36,1		
<b>Idade</b>						
>15 anos	28	54,9	69	58,0	1	
<=15 anos	2	3,9	7	5,9	1,42	(0,25-14,79)
<b>Perdas</b>	21	41,2	0	36,1		
<b>Cor da pele</b>						
Branca	14	27,5	37	31,1	1	
Parda	5	9,8	14	11,8	1,06	(0,29-4,47)
Preta	7	13,7	22	18,5	1,19	(0,38-4,036)
<b>Perdas</b>	25	48,5	3	38,7		
<b>Escolaridade</b>						
>10 anos de estudo	24	47,1	60	50,4	1	
4-10 anos de estudo	6	11,8	14	11,8	0,93	(0,29-3,32)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	0	0,0	0	0,0	-	-
<b>Perdas</b>	21	41,2	2	37,8		
<b>Consanguinidade com CI</b>						
Não consanguíneo	9	17,7	25	21,0	1	
Consanguíneo	20	39,2	48	40,3	0,87	(0,30-2,35)
<b>Perdas</b>	22	43,1	3	38,7		
<b>Tipo de convivência com o CI</b>						
Extradomiciliar	11	21,6	26	21,9	1	
Intradomiciliar	18	35,3	46	38,7	1,08	(0,40-2,86)
<b>Perdas</b>	24	43,1	4	39,5		
<b>Cicatriz Vacina BGC</b>						
Nenhuma	6	11,8	24	20,2	1	
Uma cicatriz	16	31,4	39	32,8	0,61	(0,17-1,94)
Dois cicatrizes	8	15,7	13	10,9	0,41	(0,09-1,70)
<b>Perdas</b>	21	41,2	0	36,1		
<b>Vacina BCG</b>						
Não	8	15,7	11	9,2	1	
Sim	22	43,1	65	54,6	2,15	(0,65-6,73)

<b>Perdas</b>	21	41,2	0	36,1		
<b>Anti-PGL-1 (ML-Flow)</b>						
Negativo	28	54,9	65	54,6	-	
Positivo)	0	-	4	3,4	-	-
<b>Perdas</b>	23	45,1	7	42,0		
<b>Índice Baciloscópico do CI</b>						
>0,0 e < 3,0	8	15,7	28	23,5	1	
>3,0	21	41,2	46	38,7	0,63	(0,21-1,73)
<b>Perdas</b>	22	43,1	2	37,8		
<b>Pós intervenção</b>						
<b>Anti-PGL-1</b>						
< 0,25 (negativo)	28	54,9	67	56,3	1	
>0,25 (positivo)	2	3,9	9	7,6	1,88	(0,35-18,88)
<b>Perdas</b>	21	41,2	0	36,1		
<b>PCR</b>						
Negativo	3	5,9	7	5,9	-	
Positivo	0	-	1	0,8	-	-
<b>Perdas</b>	48	94,1	68	93,3		
<b>Anti-LID-1</b>						
< 0,30 (negativo)	28	54,9	63	52,9	1	
>0,30 (positivo)	2	3,9	13	10,9	2,89	(0,59-27,84)
<b>Perdas</b>	21	41,2	0	36,1		
<b>IFN-gama</b>						
<b>Perdas</b>						
< 50 (negativo)	26	51,0	69	58,0	1	
> 50 (positivo)	2	3,9	7	5,9	1,38	(0,24-14,41)
<b>Perdas</b>	28	45,1	0	36,2		

**Tabela-3 Distribuição dos contatos recrutados segundo variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, na 3ª avaliação (pós intervenção+BCG) – Análise por Protocolo**

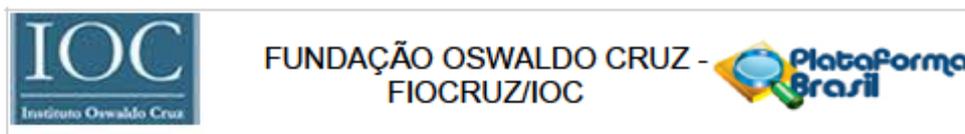
**N=38**

<b>Variáveis</b>	<b>Placebo/N=12</b>		<b>Rifampicina/N=26</b>		<b>OR</b>	<b>IC</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>		
<b>Sexo</b>						
Feminino	7	23,3	18	23,9	1	
Masculino	5	16,7	8	10,5	0,62	(0,12-3,34)
<b>Perdas</b>	18	60,0	50	65,8		
<b>Idade</b>						
>15 anos	11	36,7	24	31,6	1	

<=15 anos	1	3,3	2	2,6	0,92	(0,04-58,93)
<b>Perdas</b>	18	60,0	50	65,8		
<b>Cor da pele</b>						
Branca	5	16,7	9	11,8	1	
Parda	3	10,0	9	11,8	1,66	(0,23-13,85)
Preta	2	6,7	5	6,6	1,39	(0,14-19,47)
<b>Perdas</b>	20	66,7	53	69,7		
<b>Escolaridade</b>						
>10 anos de estudo	9	30,0	19	25,0	1	
4-10 anos de estudo	3	10,0	7	9,2	1,11	(0,19-8,16)
Analfabeto e até 4 anos de estudo	0	0	0		-	-
<b>Perdas</b>	18	60,0	50,0	65,8		
<b>Consanguinidade com CI</b>						
Não consanguíneo	3	10,0	13	17,1	1	
Consanguíneo	8	26,7	13	17,1	0,38	(0,54-2,09)
<b>Perdas</b>	19	63,3	50	65,8		
<b>Tipo de convivência com o CI</b>						
Extradomiciliar	5	16,7	7	9,2	1	
Intradomiciliar	6	20,0	19	25,0	2,26	(0,40-12,3)
<b>Perdas</b>	19	63,3	50	65,8		
<b>Cicatriz Vacina BGC</b>						
Nenhuma	2	6,7	11	14,5	1	
Uma cicatriz	7	23,3	13	17,1	0,34	(0,30-2,37)
Duas cicatrizes	3	10,0	2	2,6	0,12	(0,01-2,04)
<b>Perdas</b>	18	60,0	50	65,8		
<b>Vacina BCG</b>						
Não	3	10,0	1	1,3	1	
Sim	9	30,0	25	32,9	8,33	0,55-454.37)
<b>Perdas</b>	18	60,0	50	65,8		
<b>Anti-PGL-1 (ML-Flow)</b>						
Negativo	11	36,7	22	29,0	-	-
Positivo)	0	0	3	4,0	-	-
<b>Perdas</b>	19	63,3	51	67,1		
<b>Índice Baciloscópico do CI</b>						
>0,0 e < 3,0	6	20,0	15	19,7	1	
>3,0	6	20,0	10	13,2	0,66	(0,13-3,34)
<b>Perdas</b>	18	60,0	51	67,1		
<b>Pós intervenção+BCG</b>						
<b>Anti-PGL-1</b>						
< 0,25 (negativo)	11	36,7	25	32,9	1	
>0,25 (positivo)	1	3,3	1	1,3	0,44	(0,05-37,65)

<b>Perdas</b>	18	60,0	26	65,8		
<b>PCR</b>						
Negativo	11	36,7	19	25,0	1	
Positivo	1	3,3	1	1,3	0,58	(0,01-49,53)
<b>Perdas</b>	18	60,0	20	73,7		
<b>Anti-LID-1</b>						
< 0,30 (negativo)	9	30,0	23	30,3	1	
>0,30 (positivo)	3	10,0	3	4,0	0,39	(0,45-3,57)
<b>Perdas</b>	18	60,0	50	66,0		
<b>IFN-gama</b>						
< 50 (negativo)	10	33,3	24	31,6	1	
> 50 (positivo)	2	6,7	2	2,6	0,42	(0,27-6,66)
<b>Perdas</b>	18	60,0	50	65,8		

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FIOCRUZ – CAAE 41678415.8.0000.5248 EMITIDO 19/06/2015



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo randomizado cego de quimioprofilaxia da hanseníase, utilizando Rifampicina e controlado por placebo, e seus efeitos em biomarcadores de infecção em contatos de pacientes com a forma multibacilar de Hanseníase

**Pesquisador:** Euzenir Nunes Sarno

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 41678415.8.0000.5248

**Instituição Proponente:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.114.477

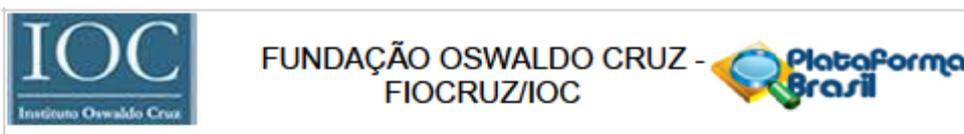
**Data da Relatoria:** 12/05/2015

#### Apresentação do Projeto:

A apresentação do projeto segue a já apresentada no parecer 988.076 de 10/03/2015.

Estima-se que aproximadamente 250.000 casos novos de hanseníase sejam detectados anualmente. O Brasil é o segundo país do mundo em números total de casos e, o primeiro entre as Américas. Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2011, o país apresentou uma taxa de detecção de 33.955 casos novos (17,85/100000). Destes casos novos, 2.420 (7,1%) correspondem a casos em menores de 15 anos, coeficiente que indica alta transmissibilidade e, do total de casos novos detectados, 2.165 (6,4%) foram casos novos. No Brasil, o exame dos contatos dos pacientes de hanseníase tem sido recomendado desde a década de 40 como estratégia importante para o controle da endemia. Os contatos domiciliares de pacientes com hanseníase multibacilar apresentam um risco maior de adoecimento se comparados à população em geral e, a vigilância intensificada deste grupo representa a melhor estratégia detecção precoce da doença. Desta forma, uma vez tratado o caso índice, a probabilidade de adoecimento entre seus contatos tende a diminuir. O controle da hanseníase é obtido através da poliquimioterapia (PQT), administrada nos casos recentemente diagnosticados, o que reduz a disseminação da doença. No entanto, não há evidências convincentes de que o tratamento dos doentes, por si só, seja capaz de conter a transmissão do M. leprae, uma vez que a taxa geral de detecção não apresenta uma redução

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.114.477

expressiva.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os objetivos apresentados coadunam com toda a metodologia a ser aplicada.

**Objetivo Primário:**

Avaliar a efetividade da quimioprofilaxia contra a hanseníase em pelo menos um ano após a administração de dose única de rifampicina e vacinação com BCG em contatos de pacientes com formas clínicas multibacilares e comparar os marcadores imunológicos e moleculares indicativos de infecção subclínica entre os grupos submetidos à quimioprofilaxia ou a placebo.

**Objetivo Secundário:**

- 1 - Conhecer o efeito da quimioprofilaxia com uma dose de Rifampicina sobre parâmetros imunológicos e moleculares (sorologia anti-PGL1, LID-1 e PCR positivo);
- 2- Analisar a frequência de casos novos de hanseníase entre os contatos que receberam Rifampicina comparados ao grupo placebo, segundo estado sorológico (PGL-I e anti-LID-I) e PCR.;
3. Analisar os resultados sorológicos para anti-PGL-1 e anti- LID-I e a positividade para o PCR nos contatos submetidos à quimioprofilaxia e naqueles que receberam placebo a fim de identificar os contatos mas suscetíveis ao adormecimento considerando a expressão desses parâmetros;
- 4- Comparar a ocorrência de casos novos de hanseníase entre os contatos submetidos à quimioprofilaxia e aqueles que receberem o placebo, segundo faixa etária, índice baciloscópico do caso índice no início do tratamento e tipo de convivência com o caso índice.

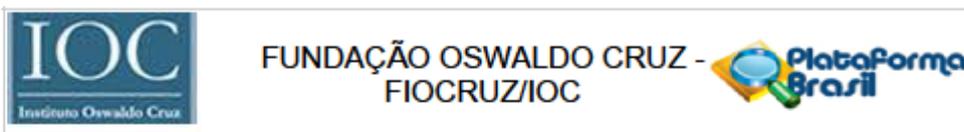
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

No projeto avaliado os pesquisadores são bastante elucidativos para os riscos e benefícios, repassando de forma clara as possíveis reações que podem acometer ao voluntário da pesquisa. Desta forma, os riscos esperados serão monitorados com ações pertinentes a sua inativação. O projeto atende ao princípio de maleficência que norteiam a resolução 466/2012.

**Riscos:**

Os possíveis riscos da participação no estudo estão principalmente relacionados às reações adversas que podem acontecer com a administração da rifampicina, mesmo se tratando da dose única que será ministrada. Os efeitos adversos, conforme a bula do medicamento, podem ser: rubor facial, coceira e rush cutâneo generalizado (reação alérgica acentuada em todo o corpo), assim como manchas roxas, vômito com sangue, sangramento uterino anormal (menstruação fora do ciclo normal), hemorragia na gengiva e anemia. Sensação de gripe, fraqueza, dor de cabeça,

**Endereço:** Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
**Bairro:** Mangulhos **CEP:** 21.040-360  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.114.477

tremores e dor nos músculos, podendo evoluir com nefrite intersticial (inflamação nos rins), mal funcionamento renal agudo, redução das plaquetas no sangue e em casos extremos um processo inflamatório agudo, grave e generalizado. Na área digestiva: falta de vontade de se alimentar, náusea, vômitos, diarreia, icterícia da pele e mucosas e mal funcionamento do fígado. Durante a coleta de sangue, também podem ocorrer desconfortos relacionados à retirada de sangue, como dor local e/ou hematoma (rouxidão) no local. A quantidade de sangue retirada será aproximadamente de 10 ml. Esta quantidade é um limite bem saudável estipulado pelo NIH (Clinical Center Guidelines) e dor passageira no local da coleta da linfa. Aplicação da vacina BCG pode provocar reações adversas no local da aplicação, nos gânglios satélites ou, raramente, reações sistêmicas mais graves. Como a vacinação BCG não é objeto da pesquisa, e os eventos adversos serão tratados conforme rotina do ASA. Serão registrados os sintomas e sinais referidos em ficha específica, que será arquivada com a devida identificação do indivíduo. Os participantes serão orientados a procurar o Ambulatório Souza Araújo durante a semana em horário comercial e unidades de pronto atendimento em finais de semana, feriados e à noite, embora estes terão acesso a um dos pesquisadores responsáveis pelo estudo, em qualquer horário via telefone. Além disso, o ASA estará disponível para o atendimento de qualquer intercorrência clínica aparentemente relacionada à quimioprofilaxia ou esclarecimento de dúvidas durante o desenvolvimento do estudo.

#### Benefícios

É conhecer qual o efeito e qual a dose a ser ministrada da rifampicina no organismo dos contatos saudáveis de pacientes de hanseníase e o impacto sob o controle de adoecimento destes. O benefício deste estudo está em avaliar, através dos exames de sangue e da linfa, indicativos de infecção com o bacilo da hanseníase e descobrir se a dose única de rifampicina é aditiva na prevenção de adoecimento entre contatos.

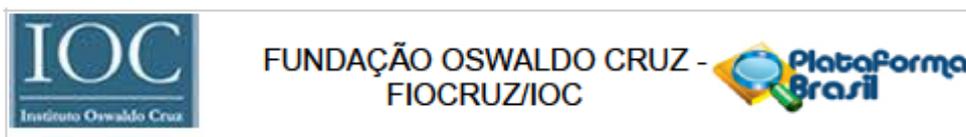
#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância no âmbito da epidemiologia da enfermidade abordada. Sendo o uso de placebo justificado pela incerteza de que o tratamento profilático com a droga, bem como as dosagens ministradas do medicamento Rifampicina realmente sejam eficazes no controle do adoecimento em contatos.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos que estão em conformidade com as normas da resolução 466/12-

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.114.477

- Folha de rosto assinada
- Projeto de pesquisa detalhado
- TCLE - para maiores de 18 anos.
- Termo de sigilo (sendo que um é de 2013 e de outro participante é datado de 2015).
- Orçamento
- Cronograma detalhado.
- Termo de Assentimento - O documento foi redigido em uma linguagem mais acessível.

**Recomendações:**

Todas as recomendações emitidas no parecer número 986.073 de 10/03/2015 foram atendidas conforme comprava os documentos anexados na Plataforma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as Pendências geradas no parecer 986.073 de 10/03/2015 foram atendidas.

O projeto deverá ser desenvolvido na forma que apresentado e Aprovado pelo CEP Fiocruz/IOC.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

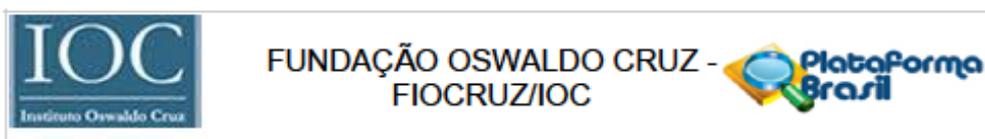
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP Fiocruz/IOC), de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/2012, manifesta-se por APROVAR o projeto de pesquisa CAAE:41678415.8.0000.5248 após a deliberação do Comitê na 205ª Reunião, comunicando que:

Apresentar relatórios parciais (anuais) e relatório final do projeto de pesquisa é responsabilidade indelegável do pesquisador principal.

Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Mangulhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cep@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.114.477

apreciação do CEP Fiocruz/IOC.

O participante de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

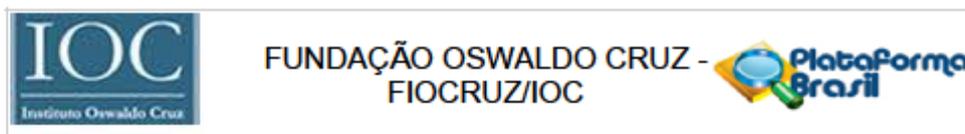
RIO DE JANEIRO, 19 de Junho de 2015

---

**Assinado por:**  
**Maria Regina Reis Amendoeira**  
**(Coordenador)**

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: ceptiocruz@ioc.fiocruz.br

## ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FIOCRUZ - CAAE 53520016.4.0000.5248) EMITIDO EM 17/01/017



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Quimioprofilaxia da hanseníase com rifampicina em contatos de pacientes com forma multibacilar: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo

**Pesquisador:** Nádia Cristina Duppre

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 53520016.4.0000.5248

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

#### DADOS DO PARECER

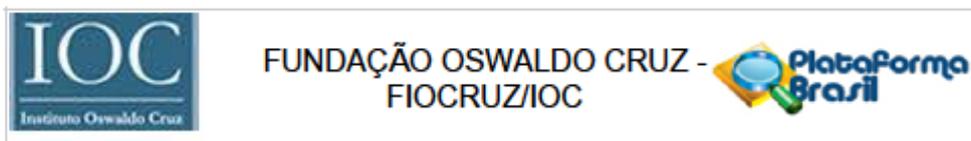
**Número do Parecer:** 1.898.348

#### Apresentação do Projeto:

Projeto avaliado no CEP com registro 1.728.557, datado de 14 de setembro de 2016 com pendências emitidas por este CEP. Pesquisadora envia carta resposta ao CEP atendendo à todas as pendências.

Estima-se que aproximadamente 250.000 casos novos de hanseníase sejam detectados anualmente. O Brasil é o segundo país do mundo em números total de casos e, o primeiro entre as Américas. Estudos anteriores demonstraram que os contatos de pacientes com hanseníase, apresentam uma chance doze vezes maior de adoecerem do que a população em geral e contatos de casos índices multibacilares tem um risco significativamente maior de adoecer no seguimento (casos incidentes), quando comparados a contatos de casos índices paucibacilares. A alta incidência da doença neste grupo torna a vigilância dos contatos um componente importante nas ações de prevenção. As normas brasileiras recomendam o exame dos contatos de todos os casos novos de hanseníase detectados, bem como orientação quanto aos sinais e sintomas, período de incubação, aspectos ligados à transmissão, tratamento, cura, e recomendam, também, a aplicação da vacina BCG intradérmica, como importante medida preventiva. No entanto, a detecção de casos novos de

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

hanseníase no Brasil ainda se mantém em níveis acima do esperado. Estudos relatam que devido ao seu efeito mais demorado em comparação ao da quimioprofilaxia, a imunoprofilaxia poderia ser utilizada em populações de baixo risco para desenvolver a doença, enquanto a quimioprofilaxia seria usada em grupos de maior risco. A revisão sistemática do uso da quimioprofilaxia em contatos de hanseníase demonstrou uma redução entre 30% a 72% de casos novos entre os contatos.

Os autores observaram também que a vacina BCG teria um efeito adicional em contatos que utilizaram a rifampicina, sugerindo mais estudos para a avaliação desta associação. Portanto, através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e utilizando dose única de rifampicina e placebo, o objetivo do presente estudo é avaliar o papel protetor da quimioprofilaxia na prevenção de hanseníase em contatos de pacientes com formas clínicas multibacilares e comparar a combinação das intervenções quimioprofilática e imunoprofilática através da avaliação dos marcadores imunológicos e moleculares indicativos de infecção subclínica no grupo de contatos de pacientes multibacilares submetidos à quimioprofilaxia e vacinados com BCG intradérmico.

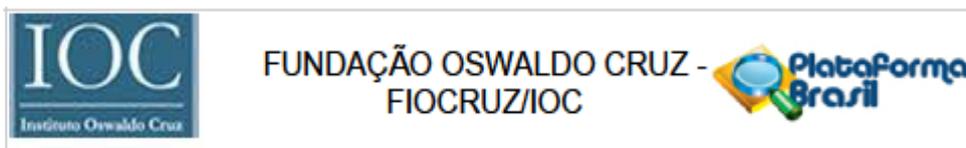
Será realizado um ensaio clínico de fase IV, randomizado, duplo-cego, com dose única de rifampicina ou de placebo, para avaliar o papel protetor da combinação das intervenções quimioprofilática e imunoprofilática (BCG intradérmico conforme recomendação do Ministério da Saúde) na prevenção de hanseníase em grupos de contatos de casos índices com as formas clínicas multibacilares, ou seja, com maior risco de adoecer. Será

também avaliado o efeito da quimioprofilaxia combinada à imunoprofilaxia por meio de marcadores imunológicos e moleculares indicativos de infecção subclínica neste grupo de contatos. Esse estudo tem como base o piloto intitulado "Estudo randomizado cego de quimioprofilaxia da hanseníase, utilizando Rifampicina e controlado por placebo, e seus efeitos em biomarcadores de infecção em contatos de pacientes com a forma multibacilar de Hanseníase" com aprovação no CEP do IOC na data xx/xx/xxxx número de aprovação 986.073 que está em fase acompanhamento dos participantes incluídos com previsão de finalização na data 04/03/2017.

#### Metodologia Proposta:

O ensaio será realizado no Ambulatório Souza Araújo associado ao Laboratório de Hanseníase do IOC/FIOCRUZ. O Ambulatório Souza Araújo é de referência nacional e oferece a assistência sob a

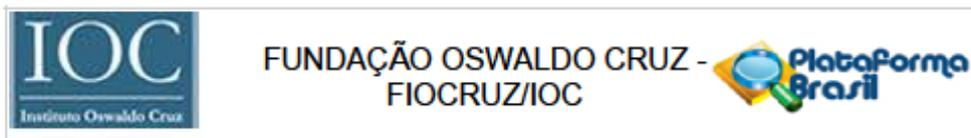
Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Mangulhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

forma de atendimento clínico, laboratorial, educacional, de tratamento e prevenção. Também desenvolve atividades de pesquisa nas áreas de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica em parceria com o Laboratório de Hanseníase. A clientela do Ambulatório Souza Araújo é composta, em sua maior parte por indivíduos da cidade do Rio de Janeiro, região metropolitana, e de outras áreas do estado do Rio de Janeiro, e, eventualmente, de outros estados. A demanda de pacientes atendidos é proveniente de encaminhamentos realizados por quaisquer serviços de saúde, procura espontânea ou de vigilância de contatos. Os indivíduos acompanhados no serviço são assistidos por uma equipe multiprofissional. Para a condução do presente estudo selecionaremos contatos de pacientes multibacilares cujo risco de adoecer no seguimento é maior quando comparados a contatos de casos índices paucibacilares. Serão convidados a participar do estudo todos os contatos de pacientes com hanseníase multibacilar atendidos no Ambulatório Souza Araújo. A introdução dos contatos no estudo é feita à medida que os casos-índices são diagnosticados e iniciam tratamento. Após a confirmação diagnóstica de hanseníase os pacientes são orientados pelo serviço social sobre a sua forma clínica, tratamento, modo de transmissão, prevenção e sobre a importância do exame e acompanhamento de seus contatos. Todos os indivíduos referidos pelo paciente como contatos, vivendo no mesmo domicílio ou não, com vínculo de parentesco ou não, com parentesco consanguíneo ou não, são agendados para a avaliação inicial. Todos os contatos incluídos no estudo receberão uma dose única e supervisionada de rifampicina ou placebo, de acordo com o grupo para o qual foram randomizados. Tanto a rifampicina como o placebo (com - formato, cor e odor idênticos aos da rifampicina) serão administrados em contatos saudáveis no momento do primeiro comparecimento ao serviço, após assinatura do TCLE, anamnese, exame clínico e coleta de dados para a pesquisa. A dosagem da rifampicina será de 600 mg e, em contatos menores de 40 kg, será utilizada a 10 mg/ kg de peso corporal. Todos os contatos deverão receber a vacina BCG-ID conforme recomendação do Ministério da Saúde 2 meses após a dose única de rifampicina ou de placebo. No Ambulatório Souza Araújo para a rotina de assistência aos contatos adultos e menores de 18 anos com idades entre 12 e 17, que concordarem em participar do estudo, após assinatura do TCLE e TALE, será adicionada a coleta de amostra de aproximadamente 10 ml de sangue para a identificação dos marcadores de infecção subclínica (imunológicos: PGL-1, citocinas) na primeira avaliação, no segundo mês (antes da imunização com a BCG) e 12 meses após a tomada da quimioprofilaxia. Para os participantes do estudo acima de 12 anos assistidos no Ambulatório Souza Araújo, após concordarem na participação e assinarem o TCLE, será realizada uma coleta de linfa dos lóbulos auriculares direito e esquerdo para a investigação molecular de PCR e DNA/ML, na primeira

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Mangulhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

avaliação e 1 ano. A coleta de linfa só será realizada no segundo mês caso o resultado do exame de PCR, referente a primeira avaliação, tenha sido positivo ou inconclusivo. Todos os participantes do estudo realizarão teste rápido anti-PGL1 na primeira avaliação e no retorno de 12 meses. Para menores de 18 anos, com idades menores de 12 anos, após a assinatura do TCLE por seus responsáveis, será realizada somente coleta de sangue em polpa digital para testagem de anti-PGL I em teste rápido, também na primeira avaliação e 12 meses após a tomada da quimioprofilaxia. A alteração na rotina do ASA será a administração da vacina BCG no retorno (segundo mês) e não na primeira avaliação como preconiza o Ministério da Saúde.

**Critério de Inclusão:**

**Critérios de Inclusão** Para o estudo de efetividade serão incluídos todos os contatos de pacientes com hanseníase multibacilar que concordarem em ser submetidos ao tratamento quimioprofilático.

Serão elegíveis os adultos até 70 anos e crianças a partir de 6 meses de vida.

Todos os contatos deverão realizar avaliação clínica e teste anti – PGLI;

Disponibilidade para acompanhamento para a avaliação do desfecho por um período de um ano.

**Critério de Exclusão:**

Contatos nos quais haja confirmação clínica ou laboratorial de hanseníase no exame inicial; Contatos nos quais existam comorbidades como HIV e outras patologias que cursem com imunossupressão, ou de história prévia ou atual de tuberculose em todas as suas formas;

Gestação em qualquer fase ou recusa em realizar teste de gravidez.

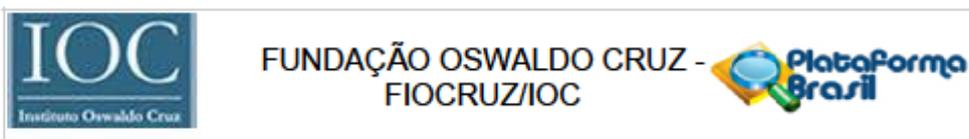
Recusa em assinar o TCLE

**Objetivo da Pesquisa:**

**Hipótese:**

Os estudos já realizados geraram hipóteses de identificação de marcadores imunológicos de exposição, com gradiente relacionado aos níveis de endemia local, e de infecção subclínica, com a consequente identificação de possíveis transmissores assintomáticos, além dos achados de efetividade da quimioprofilaxia com a rifampicina. Dessa forma, um estudo mais detalhado sobre o grupo de contatos assistidos no Ambulatório Souza Araújo (ASA) é de extrema relevância, especialmente para identificarmos antígenos específicos para nossa população. Isso facilitaria a seleção dos contatos alvo de esquemas de quimioprofilaxia, propiciando a incorporação dessa estratégia à rotina de manejo de contatos. Este estudo testará hipóteses já levantadas em estudos

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Mangulinhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

prévios, mas não testadas na população do município do Rio de Janeiro. Será exploratório no que se refere a identificar o perfil imune em contatos com o objetivo de diferenciar exposição de infecção, considerando os níveis de endemia do

município, e identificar a modulação feita pela rifampicina neste perfil.

A partir desta análise exploratória poderão ser geradas hipóteses sobre biomarcadores imunes específicos já analisados em outros estudos ou não. Assim como pode gerar hipóteses ligadas à junção destes biomarcadores aos perfis moleculares de resistência e suscetibilidade já conhecidos para a identificação daqueles indivíduos que mais se beneficiariam da quimioprofilaxia. Como desdobramento estes achados também poderão contribuir para a confecção de kits diagnósticos. A hipótese do uso da rifampicina na quimioprofilaxia da hanseníase já testada em estudos prévios, mesmo que considerando as diferenças de desenho e população, também será testada nesta população a fim de identificar esta estratégia como efetiva na prevenção do adoecimento em hanseníase.

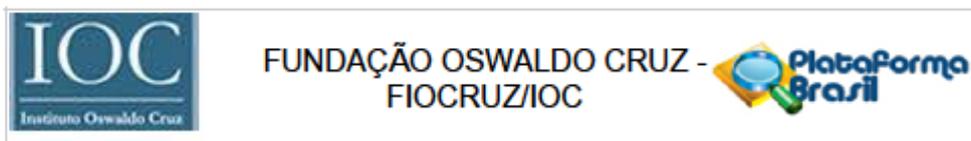
#### Objetivo Primário:

Objetivo Geral Avaliar a efetividade da quimioprofilaxia da hanseníase por um ano após a administração de dose única de rifampicina e vacinação com BCG em contatos de pacientes com formas clínicas multibacilares e comparar os marcadores imunológicos e moleculares indicativos de infecção subclínica entre os grupos submetidos à quimioprofilaxia ou a placebo

#### Objetivos Específicos:

- 1 - Conhecer o efeito da quimioprofilaxia com uma dose de rifampicina sobre parâmetros imunológicos e moleculares (sorologia anti-PGL1, LID-1 e PCR positivo);
- 2- Analisar a frequência de casos novos de hanseníase entre os contatos que receberam rifampicina comparados ao grupo placebo, segundo estado sorológico (PGL-I e anti- LID-I) e PCR.
3. Analisar os resultados sorológicos para anti-PGL-1 e anti- LID-I e a positividade para o PCR nos contatos submetidos à quimioprofilaxia e naqueles que receberam placebo a fim de identificar os contatos mais suscetíveis ao adoecimento considerando a expressão desses parâmetros.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cep@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

4. Comparar a ocorrência de casos novos de hanseníase entre os contatos submetidos à quimioprofilaxia e aqueles que receberem o placebo, segundo faixa etária, índice bacilosópico do caso índice no início do tratamento e tipo de convivência com o caso índice.

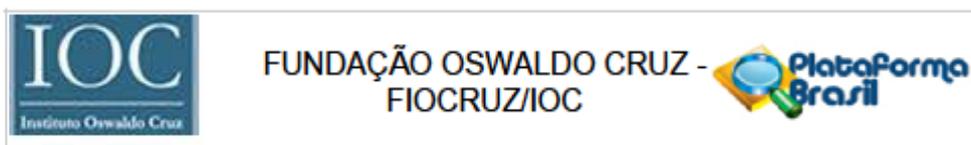
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os possíveis riscos da participação no estudo estão principalmente relacionados às reações adversas que podem acontecer com a administração da rifampicina, embora isso tenha chance muito baixa de ocorrer por se tratar de uma dose única. Os efeitos adversos mais comuns, conforme a bula do medicamento, podem ser: perda de apetite, náuseas, vômitos e diarreia. Pode ocorrer colite, rush facial, urticária e erupções, icterícia, insuficiência hepática, presença de pontos ou manchas avermelhadas na pele, sangramento do nariz ou gengiva, sangramento vaginal, anemia, sintomas de gripe (como: febre, fraqueza, dor de cabeça, tremores e dor muscular) e problemas renais como perda de função, distúrbios do sistema nervoso central (confusão mental, distúrbios de coordenação motora, alterações visuais transitórias), neurite periférica, e trombose venosa. Podem surgir ainda coloração avermelhada e marrom da urina, fezes, saliva, suor e lágrimas. Outras reações incluem calafrios, respiração ofegante, tontura, dores musculares, tremores e hematúria (urina com sangue). Com relação à coleta de sangue podem ocorrer desconfortos como dor local e/ou hematoma no local. Embora sejam raros, os eventos adversos graves relacionados com flebotomia podem incluir perda dos sentidos com crises convulsivas clônicas tônicas. Os eventos menos graves incluem dor no sítio da venopuntura, ansiedade e desmaio. Na coleta de linfa dos lóbulos auriculares pode ocorrer dor passageira no local. A vacina BCG, que já é utilizada no atendimento de rotina do ASA, portanto, segue as normas do MS, pode provocar reações adversas no local da aplicação, nos gânglios satélites ou, raramente, reações sistêmicas mais graves. A vacinação BCG não é objeto da pesquisa, e os eventos adversos serão tratados conforme rotina do ASA. Serão registrados os sintomas e sinais referidos em ficha específica, que será arquivada com a devida identificação do indivíduo. Os participantes serão orientados a procurar o Ambulatório Souza Araújo durante a semana em horário comercial e unidades de pronto atendimento em finais de semana, feriados e à noite, embora tenham acesso a um dos pesquisadores responsáveis pelo estudo, em qualquer horário via telefone. Além disso, o ASA estará disponível para o atendimento de qualquer

intercorrência clínica aparentemente relacionada à quimioprofilaxia ou esclarecimento de dúvidas durante o desenvolvimento do estudo.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Mangulhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

**Benefícios:**

Embora alguns estudos já tenham indicado o potencial benefício da rifampicina em contatos sadios de pacientes de hanseníase, pouco se sabe sobre o efeito dela no organismo desses contatos e o impacto sob o controle de adoecimento nessa população. A finalidade deste estudo é avaliar se a quimioprofilaxia com dose única de rifampicina potencializa as ações já empregadas na prevenção de adoecimento entre contatos, e a relação

desse efeito com marcadores indicativos de infecção e de exposição ao bacilo da hanseníase. Assim, além de informar sobre a proteção de contatos pela quimioprofilaxia, os conhecimentos sobre marcadores de infecção poderão instrumentalizar decisões de manejo clínico de doentes e contatos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Nessa segunda versão do projeto, a pesquisadora responsável incluiu os documentos solicitados no primeiro parecer e respondeu à todas as pendências.

Carta ao CEP Fiocruz/IOC em resposta às pendências:

Título da Pesquisa: Quimioprofilaxia da hanseníase com rifampicina em contatos de pacientes com forma multibacilar: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.

CAAE 53520016.4.0000.5248

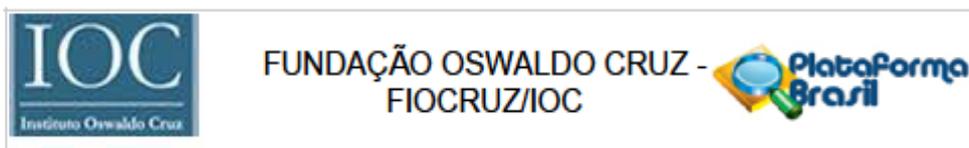
Número do Parecer: 1.507.202

Prezado Coordenador,

Conforme solicitação deste Comitê, estou enviando novamente os TCLEs e TALE com as devidas correções, conforme o sugerido pelos avaliadores do projeto. Também fizemos correções com relação às datas constantes no Projeto detalhado/Brochura do Investigador e atualizamos o Cronograma com as datas ajustadas e o orçamento detalhado.

- 1- Na folha ii do Projeto detalhado/Brochura do Investigador, a data que estava março/2016 passou para Julho/2016.
- 2- Estamos substituindo o Orçamento detalhado na página 29.
- 3- Estamos substituindo o Cronograma com as datas ajustadas na página 30.
- 4- Estamos anexando novamente o Projeto detalhado/Brochura do Investigador com as alterações efetuadas.
- 5- Estamos anexando novamente o TCLE adulto, TCLE menor de 18 anos e o TALE para aqueles com idade entre 12 e 17 anos com o email do CEP Fiocruz atualizado.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Mangulinhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

O email do CEP Fiocruz foi atualizado nos TCLEs e no TALE nas seguintes páginas:

TCLE adulto: Página 6:

CEP Fiocruz foi atualizado para [cepfiocruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfiocruz@ioc.fiocruz.br)

TCLE menores de 18 anos: Página 7:

CEP Fiocruz foi atualizado para [cepfiocruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfiocruz@ioc.fiocruz.br)

TALE 12 a 17 anos: Página 7:

CEP Fiocruz foi atualizado para [cepfiocruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfiocruz@ioc.fiocruz.br)

**OBSERVAÇÃO:** Enviamos um novo Orçamento detalhado pois no item 5, correspondente ao produto Monitor, o valor unitário estava semelhante ao valor total (R\$1000,56) o mesmo foi dividido por 3 e passou a ter valor unitário de R\$ 333,52. No item 6, correspondente ao produto Nobreak 600 VA, o valor unitário estava semelhante ao valor total (R\$ 683,76) o mesmo foi dividido por 3 e passou a ter valor unitário de R\$ 227,92.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto PB

Carta ao CEP

Relatório de suspensão e cancelamento de estudo.

Protocolo versão 23\_05\_2016

Carta ao CEP pendências

Cronograma

Orçamento

TALE < 18 anos

TALE 12 a 17 anos

TCLE adulto

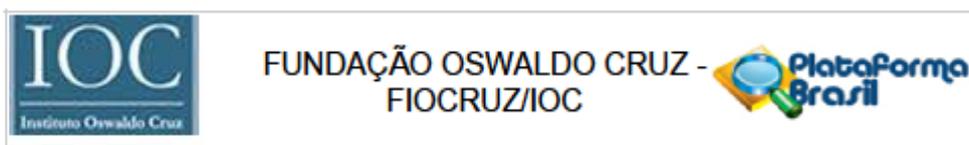
Carta resposta às pendências.

**Recomendações:**

Apresentar relatórios parciais (anuais) e relatório final do projeto de pesquisa é responsabilidade indelegável do pesquisador principal.

Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: [cepfiocruz@ioc.fiocruz.br](mailto:cepfiocruz@ioc.fiocruz.br)



Continuação do Parecer: 1.896.348

apreciação do CEP Fiocruz/IOC.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), em sua 221ª Reunião Ordinária, realizada em 08.11.2016, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto

**Considerações Finais a critério do CEP:**

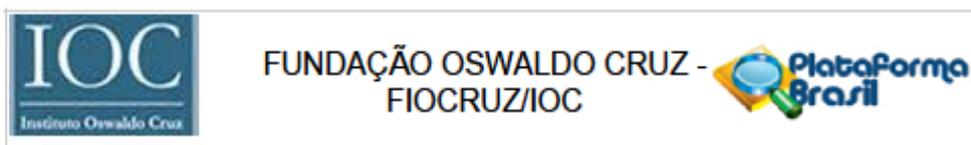
O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_663788.pdf	28/09/2016 15:02:17		Aceito
Outros	Carta.pdf	28/09/2016 15:01:47	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Relatorio_de_projeto_suspenso.pdf	29/08/2016 16:09:28	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cancelamento_projeto.PDF	29/08/2016 16:08:45	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloversaoI_23_05_16.pdf	24/05/2016 15:18:31	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_ao_CEP_Fiocruz_IOC_pendencias_Novas.pdf	24/05/2016 15:14:08	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DE_ATIVIDADES.pdf	24/05/2016 15:10:43	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Orçamento	Orcamento_detalhado_23_05_16_Pendencia.pdf	24/05/2016 15:10:14	Nádia Cristina Duppre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TALE_12a17anos_23_05_16Pendencia.pdf	24/05/2016 15:07:50	Nádia Cristina Duppre	Aceito

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.896.348

Justificativa de Ausência	TALE_12a17anos_23_05_16Pendencia.pdf	24/05/2016 15:07:50	Nádia Cristina Duppre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menor_18anos_23_05_16_Pendencia.pdf	24/05/2016 15:07:31	Nádia Cristina Duppre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_adulto_23_05_16_Pendencia.pdf	24/05/2016 15:07:11	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Outros	Carta_resposta_as_pendencias.pdf	08/05/2016 10:39:56	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_19FEV2016.pdf	23/02/2016 22:04:31	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Nadia.pdf	19/02/2016 09:48:03	Nádia Cristina Duppre	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso.PDF	19/02/2016 09:45:17	Nádia Cristina Duppre	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 17 de Janeiro de 2017

Assinado por:  
**José Henrique da Silva Pilotto**  
 (Coordenador)

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
 Bairro: Manginhos CEP: 21.040-360  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cepfocruz@ioc.fiocruz.br