

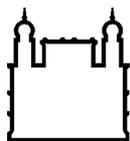
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Doutorado em Medicina Tropical

**ESTRATÉGIAS PARA BLOQUEAR A TRANSMISSÃO DA
HANSENÍASE EM MUNICÍPIO HIPERENDÊMICO – MOSSORÓ/RN**

MAURICIO LISBOA NOBRE

Rio de Janeiro
Outubro de 2016



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Mauricio Lisboa Nobre

Estratégias para bloquear a transmissão da hanseníase em município hiperendêmico – Mossoró/RN

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Medicina Tropical

Orientadoras: Prof^a. Dra. Euzenir Nunes Sarno
Prof^a. Dra. Selma Maria Bezerra Jerônimo

RIO DE JANEIRO
Outubro de 2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

N754 Nobre, Mauricio Lisboa

Estratégias para bloquear a transmissão da hanseníase em município hiperendêmico-Mossoró/RN / Mauricio Lisboa Nobre. – Rio de Janeiro, 2016.

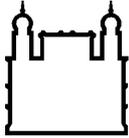
xxiii, 231 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2016.

Bibliografia: f. 185-201

1. Hanseníase. 2. Epidemiologia. 3. Sexo. 4. Grupos etários. I. Título.

CDD 616.998



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: MAURICIO LISBOA NOBRE

**ESTRATÉGIAS PARA BLOQUEAR A TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE EM
MUNICÍPIO HIPERENDÊMICO – MOSSORÓ/RN**

ORIENTADORAS: Prof^a. Dra. Euzenir Nunes Sarno
Prof^a. Dra. Selma Maria Bezerra Jerônimo

Aprovada em: 27/10/2016

EXAMINADORES:

Prof^a. Dra. Martha Cecília Suarez Mutis – Presidente
Laboratório de Doenças Parasitárias / Instituto Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Gerson Oliveira Penna
Universidade de Brasília – UnB

Prof^a. Dra. Maria Aparecida de Faria Grossi
Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais

Prof^a. Dra. Maria Cristina Vidal Pessolani
Laboratório de Microbiologia Celular / Instituto Oswaldo Cruz

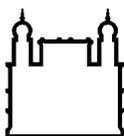
Prof^a. Dra. Maria Leide Wan-Del-Rey de Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Suplentes

Prof. Dr. Adalberto Rezende Santos
Laboratório de Biologia Molecular Aplicada a Micobactérias / Instituto Oswaldo Cruz

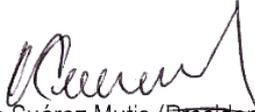
Prof^a. Dra. Sandra Maria Barbosa Durães
Universidade Federal Fluminense – UFF

Rio de Janeiro, 27 de outubro de 2016.

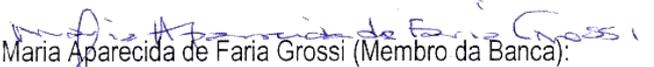


Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

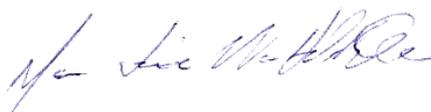
Ata da defesa de tese de doutorado em Medicina Tropical de **Mauricio Lisboa Nobre**, sob orientação da Dr^a. Euzenir Nunes Sarno e da Dr^a. Selma Maria Bezerra Jerômimo. Ao vigésimo sétimo dia do mês de outubro de dois mil e dezesseis, realizou-se às nove horas, no Auditório Emmanuel Dias/FIOCRUZ, o exame da tese de doutorado intitulada: **“Estratégia para bloquear a transmissão da hanseníase em município hiperendêmico - Móssoro/RN”** no programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina - área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias, na linha de pesquisa: Infecções e Doenças produzidas por Bactérias A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr^a. Martha Cecilia Suárez Mutis - IOC/FIOCRUZ (Presidente), Dr^a. Maria Cristina Vidal Pessolani - IOC/FIOCRUZ; Dr^a. Maria Aparecida de Faria Grossi - Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; Dr. Gerson Oliveira Penna - UNB/DF, Dr^a. Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira - UFRJ/RJ e como suplentes: Dr. Adalberto Rezende Santos - IOC/FIOCRUZ e Dr^a. Sandra Maria Barbosa Durães – UFF/RJ. Após arguir o candidato e considerando que o mesmo demonstrou capacidade no trato do tema escolhido e sistematização da apresentação dos dados, a banca examinadora pronunciou-se pela aprovação da defesa da tese de doutorado. De acordo com o regulamento do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, a outorga do título de Doutor em Medicina está condicionada à emissão de documento comprobatório de conclusão do curso. Uma vez encerrado o exame, a Coordenador do Programa, Dr^a. Martha Cecilia Suárez Mutis, assinou a presente ata tomando ciência da decisão dos membros da banca examinadora. Rio de Janeiro, 27 de outubro de 2016.


Dr^a. Martha Cecilia Suárez Mutis (Presidente da Banca e Coordenador do Programa):

Dr^a. Maria Cristina Vidal Pessolani (Membro da Banca): 

Dr^a. Maria Aparecida de Faria Grossi (Membro da Banca): 

Dr. Gerson Oliveira Penna (Membro da Banca): 

Dr^a. Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira (Membro da Banca): 

*Para Evandro e Lourdinha, que desde
criança me ensinaram o inestimável valor
da beneficência, da ética e da simplicidade.*

AGRADECIMENTOS

À Dra. Euzenir Nunes Sarno, por ouvir e estimular as minhas ideias tentando manter os meus pés no chão. Pelos ensinamentos e orientação. Por ter me aberto muitas portas na Fiocruz e fora dela. Pela confiança e apoio há tantos anos.

À Dra. Selma Maria Bezerra Jerônimo, pela ajuda constante, pela companhia nas visitas domiciliares e em muitas viagens para Mossoró. Pelas aulas de biologia molecular ao longo da BR 304. Por viabilizar essa pesquisa através dos Projetos de Extensão da UFRN.

A Mércia Cristina Freitas de Souza, coordenadora do Programa de Controle da Hanseníase em Mossoró, pelo suporte incondicional às nossas ideias e iniciativas. Minha admiração pela extrema dedicação apesar das dificuldades de trabalho.

A Vilândia Medeiros e José Cabral de Oliveira Neto, do Programa Saúde na Escola de Mossoró, pela disponibilidade e apoio constantes durante a campanha dos escolares.

À Prof^a. Maria das Graças de Araújo da Secretaria Municipal de Educação de Mossoró e aos diretores das escolas, em especial às Prof^{as} Maria Leonice de Paiva e Antônia Marleuza Duarte Soares das escolas Raimundo Fernandes e Celina Guimarães, pela extrema organização, interesse e suporte ao nosso trabalho.

À Prof^a. Patrícia Giovannini da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, por viabilizar a parceria entre a UERN e UFRN durante o primeiro Curso de Extensão Universitária, que permitiu a participação dos alunos de medicina na campanha das escolas.

À Enfermeira Goretti Oliveira e aos Agentes Comunitários de Saúde dos bairros da pesquisa, em especial a Eva Lígia de Oliveira, por acompanharem as visitas domiciliares intermediando o nosso contato com a comunidade.

À Prof^a. Maria da Conceição Vieira Barbalho, da Pastoral do Idoso de Mossoró, por viabilizar a parceria com a Universidade Potiguar e pela coordenação do segundo Curso de Extensão Universitária, que permitiu a participação dos alunos de enfermagem na pesquisa do Bairro Belo Horizonte.

À amiga Márcia Célia Freitas de Souza, a hansenóloga “nascida em Quintas” que se tornou Mossoroense por opção. Pela parceria e disponibilidade há tantos anos. Por dividir alegrias e dúvidas durante o trabalho de campo.

A Mariana de Andrea Hacker, do Laboratório de Hanseníase da Fiocruz/RJ, por acompanhar esse trabalho desde o início com disponibilidade sempre marcante. Pela ajuda na revisão dos dados e da análise estatística.

A Ximena Illarramendi, do Laboratório de Hanseníase da Fiocruz/RJ, pela cuidadosa análise dos dados do banco nacional do SINAN. Pela contribuição essencial no artigo sobre a hanseníase multibacilar no Brasil.

A Kathryn Margaret Dupnik, da Weill Cornell Medical College de Nova Iorque, a aluna que se tornou professora. Pela participação ativa na campanha das escolas em Mossoró. Pela importante contribuição nos artigos sobre os movimentos migratórios e sobre a hanseníase multibacilar no Brasil.

A Nádia Cristina Düpree, do Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz/RJ, pelas discussões sobre epidemiologia e controle de comunicantes. Pelas importantes sugestões para a tese.

Às Dras. Alice de Miranda Machado do Laboratório de Hanseníase da Fiocruz/RJ e Keyla Borges Ferreira Rocha do Departamento de Patologia da UFRN, pela análise das biópsias.

Ao Dr. Milton Osório Moraes e a Suelen Justo Maria Moreira, do Laboratório de Hanseníase da Fiocruz/RJ pela realização das PCRs da pesquisa.

Ao Dr. Dagoberto de Azevedo Mariz, do Hospital Giselda Trigueiro em Natal/RN, pela cuidadosa realização das baciloscopias.

Aos amigos do Laboratório de Imunogenética do Instituto de Medicina Tropical da UFRN, Glória, Francianne, Freire, Paulo, Leonardo, Margarita, Carol e Claudio pela ajuda constante na organização de material para o trabalho de campo, pelo processamento das amostras, pela alegria contagiante.

Ao Técnico em Informações Geográficas e Estatísticas, Carlos Eduardo Dantas Gomes, do escritório do IBGE em Mossoró, pelo auxílio e boa vontade nas diversas vezes que busquei informações sobre a população do município.

À Prof^a. Samira Bühner-Sékula, do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, pela disponibilidade constante para discutir a utilização e os resultados da sorologia.

A Maria Aparecida da Silva, da Subcoordenadoria de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte, pela boa vontade em viabilizar o nosso acesso aos bancos de dados do SINAN Estadual.

A Margarida Cristiana Napoleão Rocha, Danielle Bandeira Costa Sousa Freire, Elaine Da Rós Oliveira, Magda Levantezi e Rosa Castália França Ribeiro Soares, da Coordenação Geral de Hanseníase e Doença em Eliminação do Ministério da Saúde, pelo importante apoio à divulgação da análise dos dados do SINAN Nacional.

Ao Prof. Anthony Bryceson, da London School of Hygiene and Tropical Medicine, pelos ensinamentos nas longas conversas sobre a hanseníase, que certamente inspiraram algumas das ideias discutidas nesse trabalho.

À Prof^a. Martha Cecília Suarez Mutis e ao meu amigo Guilherme Frederico Porto de Mello, pela cuidadosa revisão do texto.

Aos membros da banca examinadora pela leitura atenta e pelas importantes contribuições para a versão final da tese.

Ao meu irmão Paulo, pelas valiosas informações sobre as grandes secas do Nordeste, pela bibliografia sobre as estradas de ferro e movimentos migratórios no Rio Grande do Norte.

Ao meu sobrinho Matheus, pelas discussões sobre geoprocessamento, pelos dados sobre o clima de Mossoró e pela confecção dos mapas desse trabalho.

À minha irmã Teresa, pela revisão das referências bibliográficas.

Ao meu amigo Djackson, pela disponibilidade para ser o primeiro leitor.

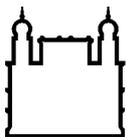
Aos queridos membros da minha “Grande Família”, inclusive à família carioca, pelo apoio incondicional, estímulo constante e deliciosa companhia.

"A uns trezentos ou quatrocentos metros da Pirâmide me inclinei, peguei um punhado de areia, deixei-o cair silenciosamente um pouco mais adiante e disse em voz baixa: Estou modificando o Saara. O ato era insignificante, mas as palavras nada engenhosas eram justas e pensei que fora necessária toda a minha vida para que eu pudesse pronunciá-las".

Jorge Luis Borges

Atlas. Companhia das Letras; 2010.

Transcrito do Museu do Amanhã
Rio de Janeiro, abril de 2016.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

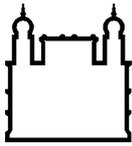
ESTRATÉGIAS PARA BLOQUEAR A TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE EM MUNICÍPIO HIPERENDÊMICO – MOSSORÓ/RN

RESUMO

TESE DE DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL

Mauricio Lisboa Nobre

A hanseníase é um importante problema de saúde pública no mundo com 213.899 casos novos notificados em 2014. No Brasil foram diagnosticados 31.064 casos, com diferentes níveis de endemicidade entre os estados. O Rio Grande do Norte apresenta um dos menores coeficientes de detecção de casos novos (CDCN) da doença no país, com 7,98 casos por 100.000 habitantes em 2014. Apesar disso, em alguns municípios do Estado esse coeficiente é hiperendêmico, como em Mossoró/RN onde este estudo foi realizado. Com o objetivo de executar estratégias para interromper a transmissão do *Mycobacterium leprae*, realizou-se o mapeamento dos coeficientes de detecção da doença por bairros do município, observando que a epidemia é mais frequente em áreas de rápida urbanização e precárias condições de moradia. Duas dessas áreas foram selecionadas para atividades de controle. Em uma delas realizou-se exame de escolares para detectar casos novos da doença e para identificar suas possíveis fontes de infecção. Na outra, realizou-se sorologia para hanseníase em idosos com o objetivo de detectar casos multibacilares (MB) da doença. Em oito escolas 1.385 crianças foram examinadas e 18 novos casos de hanseníase paucibacilar (PB) foram detectados (1,3%). Foram realizadas visitas domiciliares e 160 comunicantes desses casos foram examinados, resultando no diagnóstico de outros seis casos da doença (3,75%). Entre 145 professores e funcionários das escolas nenhum caso foi diagnosticado, mostrando que os contatos sociais não desempenharam papel importante como fonte de infecção para esses escolares. Nove dos comunicantes com hanseníase MB atual ou pregressa foram considerados possíveis fontes de infecção pelo *M. leprae*; em três desses casos a família das crianças não tinha conhecimento do diagnóstico do contato. Na segunda estratégia realizou-se pesquisa de anticorpos contra o bacilo de Hansen em 504 idosos e dois novos casos de hanseníase MB foram detectados, um deles sem qualquer sinal clínico evidente. Essa estratégia mostrou-se importante pela elevada taxa de detecção de casos MB entre homens idosos (1%). Adicionalmente, os dados de 541.090 casos de hanseníase notificados no Brasil entre 2001-2013 foram analisados, mostrando que o CDCN por faixa etária é influenciado pelos casos MB no sexo masculino. Observou-se que o CDCN da hanseníase MB em homens eleva-se rapidamente após 19 anos de idade atingindo um pico de 44,8/100.000 habitantes entre 65-69 anos. A razão de chances para hanseníase MB foi duas vezes maior para homens em comparação às mulheres, observando-se o mesmo para doentes com 60 ou mais anos de idade comparados aos mais jovens. O estudo demonstrou ainda que a carga bacilar em 2.253 casos diagnosticados na Fiocruz (Rio de Janeiro/RJ) foi significativamente maior em homens do que em mulheres. Esses achados são relevantes e sugerem que estratégias específicas devam ser adotadas para detectar e tratar casos de hanseníase MB nesses grupos populacionais, reduzindo a transmissão da doença. Conclui-se que a busca de casos MB é essencial para interromper a infecção pelo *M. leprae* na comunidade, mas que esse objetivo não será atingido sem a adoção de políticas públicas que promovam educação em saúde e melhores condições de habitação.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

STRATEGIES TO HALT HANSEN'S DISEASE TRANSMISSION IN A HYPERENDEMIC MUNICIPALITY – MOSSORÓ/RN

ABSTRACT

PHD THESIS IN TROPICAL MEDICINE

Mauricio Lisboa Nobre

Hansen's disease (HD) is an important public health problem in the world with 213,899 new cases detected in 2014. In Brazil 31,064 new cases were diagnosed with considerable differences in the endemicity level among states. Rio Grande do Norte presents one of the lowest new cases detection rates (NCDR) of the disease in the country, with 7.98 new cases per 100,000 in 2014. Despite this, in some municipalities within the state the NCDR is hyper-endemic, as in Mossoró/RN where this study was conducted. With the objective of developing strategies to halt *Mycobacterium leprae* transmission, NCDR by municipality neighborhoods were mapped showing that disease occurs more frequently in areas of rapid urbanization and bad housing conditions. Two of these areas were chosen for development of control activities. In one of them school children were surveyed in order to detect new cases of the disease and to identify their possible infection sources. In the other area, serology for HD was carried out in elderly population to detect multibacillary (MB) cases. In eight schools 1,385 children were checked for skin lesions and 18 new cases of paucibacillary (PB) HD were detected (1.3%). Home visits were performed and 160 contacts of these cases were examined, resulting in six additional HD new cases diagnosed (3.75%). Among 145 school teachers and employees no new case was diagnosed, showing that social contacts did not play an important role as source of infection for these school children. Nine of their close contacts with present or past MB disease were considered as a possible source of *M. leprae*; in three cases the children's family did not know about the contact's diagnosis. The second strategy tested 504 elderly people for specific antibodies against Hansen's bacillus and two new HD MB cases were detected, one of them without any clinical signs of HD disease. This strategy was important because of its high detection rate of MB cases among elderly men (1%). Additionally, data of 541,090 HD cases notified in Brazil from 2001-2013 were analyzed showing that NCDR by age group are mainly influenced by MB cases in male sex. NCDR of males with MB disease increased steeply above 19 years of age and peaked at 44.8/100,000 population in 65-69 years age group. The odds ratio for MB leprosy was twice higher for men compared to women and the same was observed for patients aged 60 or more years old compared to younger cases. Moreover, this study showed that bacillary load from 2,253 HD cases diagnosed at Fiocruz (Rio de Janeiro/RJ) was significantly higher in male than in female patients. These findings are relevant and suggest that specific strategies should be adopted to diagnose and treat MB cases in these population groups, reducing disease transmission. We conclude that active search for MB cases is essential to halt *M. leprae* transmission, but this objective will not be attained without adoption of public policies that promote health education and improvements in habitation conditions.

ÍNDICE

Índice de Figuras	xvi
Lista de Tabelas	xviii
Lista de Siglas e Abreviaturas	xx
Apresentação	xxii
1 Introdução	24
1.1 Contextualização	24
1.2 A doença	25
1.2.1 Agente etiológico.....	25
1.2.2 Transmissão	26
1.2.3 Susceptibilidade genética.....	27
1.2.4 Classificações	28
1.2.5 Resposta imune e manifestações clínicas.....	30
1.2.6 Tratamento.....	33
1.3 Hanseníase no mundo	34
1.4 Hanseníase no Brasil	36
1.4.1 Detecção de casos.....	36
1.4.2 Influência dos movimentos migratórios	38
1.4.3 Estratégias de controle.....	39
1.5 Hanseníase no Estado do Rio Grande do Norte	48
1.6 Hanseníase em Mossoró/RN	53
1.6.1 Detecção de casos.....	53
1.6.2 Influência dos movimentos migratórios	55
1.6.3 Estratégias de controle.....	58
1.7 Justificativa	64
2 Objetivos	67
2.1 Objetivo Geral	67
2.2 Objetivos Específicos	67
3 Metodologia	68
3.1 Análise da Endemia em Mossoró /RN	68
3.1.1 Fonte de dados	68
3.1.2 Critérios de inclusão.....	68

3.1.3	Indicadores epidemiológicos e operacionais	69
3.1.4	Mapeamento dos coeficientes de detecção por bairros do município.....	71
3.2	Identificação de Focos de Transmissão Recente	71
3.2.1	Desenho do estudo	71
3.2.2	População do estudo	72
3.2.3	Critérios de inclusão e exclusão	73
3.2.4	Amostragem.....	73
3.2.5	Atividades preparatórias.....	73
3.2.6	Procedimentos	74
3.2.7	Definição de possíveis fontes de infecção.....	77
3.2.8	Análise estatística	78
3.2.9	Considerações éticas	78
3.3	Hanseníase Multibacilar por Grupos Populacionais	79
3.3.1	Coeficientes de detecção das formas MB por faixa etária e sexo.....	79
3.3.1.1	Desenho do estudo	79
3.3.1.2	Fonte de dados	79
3.3.1.3	Variáveis	80
3.3.1.4	Critérios de inclusão e exclusão	80
3.3.1.5	Cálculo de outros indicadores.....	80
3.3.1.6	Análise estatística	81
3.3.2	Diferenças no índice baciloscópico por faixa etária e sexo.....	81
3.3.2.1	Desenho do estudo.....	82
3.3.2.2	Fonte de dados	82
3.3.2.3	Variáveis	82
3.3.2.4	Critérios de inclusão e exclusão	82
3.3.2.5	Índice baciloscópico	82
3.3.1.6	Análise estatística	83
3.3.3	Considerações éticas.....	83
3.4	Busca Ativa da Hanseníase Multibacilar em Idosos.....	83
3.4.1	Desenho do estudo	83
3.4.2	População do estudo	84
3.4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	84
3.4.4	Amostragem.....	84
3.4.5	Capacitação de examinadores.....	84
3.4.6	Procedimentos	85
4	Resultados	87
4.1	Análise da Endemia em Mossoró/RN	87

4.1.1	Indicadores epidemiológicos e operacionais	87
4.1.2	Coeficientes médios de detecção por bairros do município	88
4.2	Identificação de Focos de Transmissão Recente	90
4.2.1	Exame de escolares.....	90
4.2.2	Exame de comunicantes	94
4.2.3	Sorologia.....	98
4.2.4	Possíveis fontes de infecção.....	99
4.2.5	Estudo de casos.....	101
4.3	Hanseníase Multibacilar por Grupos Populacionais	103
4.3.1	Dados de Mossoró/RN.....	103
4.3.2	Dados do Brasil.....	105
4.3.3	Diferenças no índice baciloscópio inicial por faixa etária e sexo.....	113
4.4	Busca Ativa da Hanseníase Multibacilar em Idosos.....	115
4.4.1	Estudo de casos.....	116
5	Discussão	123
5.1	Análise da Endemia em Mossoró/RN e no Brasil	123
5.1.1	Indicadores epidemiológicos e operacionais	123
5.1.2	Distribuição espacial da endemia no município	129
5.2	Identificação de Focos de Transmissão Recente	134
5.2.1	Casos detectados nas escolas.....	134
5.2.2	Exame de comunicantes	146
5.3	Hanseníase Multibacilar por Grupos Populacionais	158
5.4	Busca Ativa da Hanseníase Multibacilar em Idosos.....	171
6	Considerações Finais	180
7	Perspectivas	184
8	Referências Bibliográficas	185
9	Anexos	202
9.1	Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética	202
9.2	Anexo 2 – Aprovação de emenda pelo CEP (2014).....	206
9.3	Anexo 3 – Aprovação de emenda pelo CEP (2016).....	207
9.4	Anexo 4 – Nota publicada pelo Ministério da Saúde	208
9.5	Anexo 5 – Capítulo de livro publicado.....	210

9.6	Anexo 6 – Artigo publicado 1	212
9.7	Anexo 7 – Artigo publicado 2	213
9.8	Anexo 8 – Artigo submetido à PLOS Neglected Tropical Diseases	214
9.9	Anexo 9 – Artigo submetido à Leprosy Review	227
10	APÊNDICES	242
10.1	Apêndice 1 – Produção científica durante o doutorado	242
10.1.1	Prêmios.....	242
10.1.2	Palestras.....	242
10.1.3	Trabalhos apresentados em eventos nacionais	243
10.1.4	Trabalhos apresentados em eventos internacionais.....	244
10.1.5	Capítulo de livro publicado	244
10.1.6	Artigos publicados.....	244
10.2	Apêndice 2 – TCLE para os pais ou responsáveis pelos escolares.....	246
10.3	Apêndice 3 – Questionário para comunicantes	248
10.4	Apêndice 4 – TCLE para comunicantes.....	250
10.5	Apêndice 5 – TCLE para idosos	252
10.6	Apêndice 6 – Questionário para idosos	254

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Apresentações clínicas da hanseníase – Classificação de Ridley-Jopling. -----	32
Figura 2 – Número absoluto de casos novos de hanseníase diagnosticados no mundo ntre 1993 e 2014. -----	35
Figura 3 – Coeficientes anuais de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes. Brasil – 1980 a 2014. -----	37
Figura 4 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes, por município de residência. Rio Grande do Norte – 2001 a 2013. -----	49
Figura 5 – Fichas de pacientes do Hospital-Colônia São Francisco de Assis em Natal. -----	51
Figura 6 – Coeficientes anuais de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes e principais atividades de controle. Estado do Rio Grande do Norte – 1980 a 2014. -----	52
Figura 7 – Coeficientes anuais de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes e principais atividades de controle. Mossoró/RN – 1980 a 2014. -----	54
Figura 8 – Jornal “O Mossoroense”. Edições de 29 de abril e 24 de maio de 1904 com reportagens de capa sobre o grave problema das secas que afetavam o município e provocavam o embarque dos retirantes com destino ao Pará. -----	56
Figura 9 – Áreas selecionadas para a realização de campanhas de detecção da hanseníase no município de Mossoró, a partir do mapeamento de casos por GPS. -----	60
Figura 10 – Distribuição espacial de 808 casos de hanseníase diagnosticados entre 1995-2006 em Mossoró, demonstrando a área de maior risco. -----	61
Figura 11 – Percentual de casos de hanseníase classificados como multibacilares, com relação à idade do paciente no momento do diagnóstico. -----	65
Figura 12 – Coeficientes médios de detecção geral da hanseníase por bairros de Mossoró, por 100.000 habitantes (2002 a 2012). -----	88
Figura 13 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase multibacilar por bairros de Mossoró, por 100.000 habitantes (2002 a 2012). -----	89
Figura 14 – Fluxo de investigação do diagnóstico da hanseníase em escolares de Mossoró/RN. -----	92
Figura 15 – Casos novos de hanseníase indeterminada detectados em escolares. Lesões com diminuição da sensibilidade térmica e teste de histamina incompleto. -----	93
Figura 16 – Casos novos de hanseníase detectados em escolares (polo tuberculoide). ----	94
Figura 17 – Casos novos de hanseníase detectados em comunicantes-----	98
Figura 18 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes, por faixa etária. Mossoró/RN (2001 a 2013). -----	104
Figura 19 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por 100.000 hab., por faixa etária, sexo e classificação operacional. Mossoró (2001 a 2013). -----	105

Figura 20 – Coeficientes de detecção da hanseníase, geral e por sexos, por 100.000 habitantes. Brasil – 2001 a 2013. -----	107
Figura 21 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase no Brasil, por faixas etárias, por 100.000 habitantes, em diferentes períodos. -----	108
Figura 22 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por faixa etária e sexo, por 100.000 habitantes. Brasil – 2001 a 2013. -----	109
Figura 23 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por faixas etárias, sexo e classificação operacional, por 100.000 habitantes. -----	112
Figura 24 – Razões de sexo da hanseníase por faixas etárias, em pacientes com grau zero de incapacidade no diagnóstico. Brasil (2001-2013). -----	113
Figura 25 – Índice baciloscópico no momento do diagnóstico de 2.253 casos novos de hanseníase, por faixa etária e sexo. -----	113
Figura 26 – Índice baciloscópico no momento do diagnóstico de 1.100 casos novos de hanseníase multibacilar, por faixa etária e sexo. -----	114
Figura 27 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 1. -----	117
Figura 28 – Baciloscopia (lóbulo da orelha esquerda) e exame histopatológico do caso 1. -----	118
Figura 29 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 2. -----	119
Figura 30 – Baciloscopia (cotovelo esquerdo) e exame histopatológico do caso 2. -----	119
Figura 31 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 3. -----	120
Figura 32 – Exame histopatológico do caso 3 – Microscopia óptica de biópsia de pele. --	121
Figura 33 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 4. -----	121
Figura 34 – Exame histopatológico do caso 4. Microscopia óptica de biópsia de pele. ----	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Percentual de casos novos de hanseníase detectados na população de Mossoró, dentre o total de casos notificados no Estado do Rio Grande do Norte - 1950 a 2015.....	54
Tabela 2 – Casos novos de hanseníase detectados em visitas domiciliares de acordo com o tipo de contato. Mossoró/RN – janeiro e fevereiro de 2006.....	62
Tabela 3 – Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase em Mossoró/RN (2001 a 2013).	87
Tabela 4 – Percentual de alunos examinados, por escola, sexo e faixa etária.	90
Tabela 5 – Composição da amostra por escola, sexo e faixa etária.	91
Tabela 6 – Taxa de detecção da hanseníase por 100 examinados, por escola, sexo e faixa etária. Busca ativa da hanseníase em Instituições Municipais de Ensino Fundamental nos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim (Mossoró/RN, 2013).....	91
Tabela 7 – Características dos casos de hanseníase detectados nas escolas.....	93
Tabela 8 – Percentual de comunicantes examinados, por tipo de contato e sexo. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.	95
Tabela 9 – Características da amostra dos contatos próximos examinados por tipo de contato, sexo e faixa etária. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.	96
Tabela 10 – Características da amostra dos contatos sociais examinados, por sexo e faixa etária. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.....	96
Tabela 11 – Taxa de detecção da hanseníase por 100 examinados, por tipo de contato, sexo, faixa etária e presença de cicatriz vacinal.	97
Tabela 12 – Positividade ao ML Flow por tipo de contato, sexo, faixa etária e presença de cicatriz de BCG. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.....	99
Tabela 13 – Características das possíveis fontes de infecção para casos de hanseníase detectados nas escolas, de acordo com o tipo de contato, sexo, faixa etária e particularidades do convívio. Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.....	100
Tabela 14 – Indicadores epidemiológicos da hanseníase no Brasil (2001 a 2013)	106
Tabela 15 – Distribuição da hanseníase no Brasil (2001-2013), por sexo e classificação operacional – Estados e regiões.....	110
Tabela 16 – Distribuição da hanseníase no Brasil (2001-2013), por grupos etários e classificação operacional – Estados e regiões.....	111

Tabela 17 – Composição da amostra por sexo, faixa etária, procedência, história pregressa de hanseníase e resultado da sorologia.....	115
Tabela 18 – Percentual de positividade ao ML Flow, por sexo, faixa etária, história pregressa de hanseníase e procedência.	116

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
ASA	Ambulatório Souza Araújo
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CD	Clone of Differentiation / Grupo de Diferenciação
CDCN	Coeficiente de Detecção de Casos Novos.
CN	Casos Novos
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DO	Densidade Óptica
EJA	Educação de Jovens e Adolescentes
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay / Ensaio imunoenzimático
ESF	Estratégia de Saúde da Família
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GIS	Geographic Information Systems / Sistema de Informação Geográfica
GPS	Global Positioning Systems / Sistema de Posicionamento Global
Hab.	Habitantes
IB	Índice Baciloscópico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDRI	Infectious Diseases Research Institute / Instituto de Pesquisa em Doenças Infecciosas
IFN- γ	Interferon Gama
IL	Interleucina
ILEP	International Federation of Anti-Leprosy Associations / Federação Internacional das Associações de Combate à Hanseníase
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
LEC	Leprosy Elimination Campaign / Campanha de Eliminação da Hanseníase
LEPRA / LRA	The Leprosy Relief Association
LID	Leprosy IDRI Diagnostic
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilar

MEC	Ministério da Educação e Cultura
MHC	Main Histocompatibility Complex / Complexo Principal de Histocompatibilidade
ML Flow	Teste de Fluxo Lateral para anticorpos anti-PGL-I
NK	Natural Killer / Células Exterminadoras Naturais
<i>NRAMP</i>	Natural Resistance Associated Macrophage Protein Gen / Gene da Proteína de Macrófago Associada à Resistência Natural
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONG	Organização Não-Governamental
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	Odds Ratio / Razão de chances
PB	Paucibacilar
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PGL-I	Antígeno Glicolipídeo Fenólico
PQT	Poliqumioterapia
PSE	Programa Saúde na Escola
PSA	Antígeno Prostático Específico
RN	Rio Grande do Norte
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SME	Secretaria Municipal de Educação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNL	Serviço Nacional de Lepra
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	Transforming Growing Factor / Fator de Transformação de Crescimento
TNF	Tumor Necrosis Factor / Fator de Necrose Tumoral
UBS	Unidade Básica de Saúde
UERN	Universidade Estadual do Rio Grande do Norte
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
UK	United Kingdom / Reino Unido
WHO	World Health Organization / Organização Mundial de Saúde

APRESENTAÇÃO

Nos últimos meses tive acesso a muitas teses e dissertações de diferentes áreas que estudam a hanseníase. Esses trabalhos geralmente têm uma estrutura semelhante, mas um dos tópicos que sempre me atraiu foi a “Apresentação”, muito comum nas teses de História e de Ciências Sociais, mas de modo geral ausente nos trabalhos da Medicina. A leitura dessas apresentações me fez sentir mais próximo dos autores, das suas paixões e dos motivos que os levaram a desenvolver os seus estudos. Então, decidi que eu também conversaria informalmente com os meus leitores sobre o trabalho, antes da clássica “Introdução”.

Não sei exatamente em que momento da vida o meu caminho cruzou com a hanseníase pela primeira vez, mas lembro de ficar impressionado desde criança com as histórias que a minha mãe contava sobre pessoas que tinham a doença e sobre o leprosário de Natal, no distante bairro do Bom Pastor. Hoje sei que muitas daquelas informações chegaram a ela através das “Campanhas do Serviço Nacional de Leprosia” nas décadas de 1940-50. De fato, as informações veiculadas com emoção tornam-se memória, como a cena da mulher queimando o braço no fogão, uma lembrança ainda presente para muitos que vivenciaram a campanha nacional de hanseníase no final dos anos 1980.

Apesar da minha curiosidade científica sobre a doença durante a graduação na UFRN e a especialização em Dermatologia na UFF, foi apenas quando retornei para Natal que comecei a trabalhar diretamente com os pacientes no Hospital Colônia São Francisco de Assis, no final do século passado. Como era de se esperar numa história antiga, convivi ali com as marcas que o tempo havia deixado nas vítimas da “lepra” e aprendi na prática que “lepra” e “hanseníase” eram doenças diferentes. Acho que quase tudo o que fiz profissionalmente depois daquela experiência esteve de algum modo ligado a ela.

Guardo na lembrança histórias de muitos pacientes, mas em especial de Dona Ana, uma paraense diagnosticada em Natal em 1928 aos 14 anos de idade, de quem roubaram a liberdade deste então. Nela, a doença deixou todas as sequelas possíveis, e quando a conheci aos 78 anos de idade falava do fim da vida

com esperança e tranquilidade. Fiquei realmente feliz quando soube da sua morte aos 86 anos, quando ainda residia no leprosário.

Foi assim que o *Mycobacterium leprae* tornou-se um inimigo. Um adversário poderoso, dissimulado, surpreendente e desafiador do conhecimento científico. Por isso vivemos à sua espreita, estudando os seus segredos, descobrindo os seus esconderijos e destruindo-o com armas químicas sempre que possível. E como numa guerra, são muitas as estratégias planejadas contra ele, desenhadas com cuidado e executadas com dedicação.

Mossoró é uma terra de gente decidida, que se orgulha de ter resistido e feito recuar o ataque de Lampião em 1927, uma experiência certamente impressa no DNA do seu povo. É para lá que essa guerra tem me levado há vários anos, em incontáveis viagens de 280 quilômetros através do semiárido. Foi ali que o doutorado me trouxe a oportunidade de conhecer um pouco mais da vida real, convivendo com pessoas tão pobres quanto hospitaleiras, compartilhando os seus problemas, sentando nas suas salas e conhecendo os seus quintais. Assim pude enxergar mais claramente esse Brasil tão desigual e injusto. Para mim é de fato uma honra tentar contribuir com o enfrentamento das doenças da pobreza, o que me deixa extremamente grato ao Governo Federal através da Fiocruz, da UFRN e da Capes.

Como resultado dessa experiência, traremos à discussão algumas das estratégias experimentadas na luta contra a hanseníase no município. Um trabalho cansativo, especialmente nos últimos meses, que exigiram de mim muitos momentos solitários, de leitura e redação. Mas, penso na campanha realizada nas escolas de Mossoró e me vem à lembrança uma menina de 12 anos de idade, em quem diagnosticamos e curamos uma lesão típica da hanseníase tuberculoide. Penso no seu sorriso espontâneo e no sorriso tímido de Dona Ana. Então o cansaço parece menor, compensado pela certeza de que cada pequena vitória é um grande passo para vencer essa guerra.

Obrigado pelo interesse.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica, que pode causar incapacidades físicas nos seus portadores, especialmente quando não tratada precocemente. Por esse motivo, constitui-se num importante problema de saúde pública em diversos países do mundo (Smith *et al.*, 2015). A doença foi prevalente na Europa até o século XIX quando praticamente desapareceu, possivelmente em consequência da melhoria nas condições socioeconômicas e sanitárias da população (Fine, 1982). No Brasil alguns estudos têm demonstrado associação entre altas taxas de detecção da hanseníase e maiores níveis de pobreza da população, expressos pela baixa renda, baixa escolaridade e falta de saneamento básico (Kerr-Pontes *et al.*, 2004; Queiroz *et al.*, 2010; Nery *et al.*, 2014).

Além de causar importante morbidade aos seus portadores, a hanseníase pode resultar em incapacidade laborativa permanente, sendo considerada como uma doença perpetuadora da pobreza. Por esse motivo, em 2011 o Ministério da Saúde incluiu o combate à doença no Plano Brasil Sem Miséria, definido como uma política intersetorial de redução da pobreza extrema. Para o controle da hanseníase definiu-se como prioridade o aumento da detecção precoce e a cura dos casos diagnosticados, utilizando a articulação com o Programa Saúde na Escola (PSE) como estratégia para a realização de busca ativa em alunos do ensino fundamental e nos seus contatos intradomiciliares (Brasil, 2012).

Em 2012 a Fundação Oswaldo Cruz firmou um acordo de cooperação técnica com o Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome, em parceria com o Ministério da Educação (MEC) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), com o objetivo de gerar conhecimentos voltados para o enfrentamento dos problemas relacionados à pobreza, especialmente àqueles ligados às doenças que afetam essa população (Fiocruz, 2012). Foi nesse contexto que o presente trabalho foi desenvolvido, buscando discutir estratégias que possam contribuir para a redução da transmissão da hanseníase, especialmente em bairros pobres do município de Mossoró, no Estado do Rio Grande do Norte, onde a doença é hiperendêmica.

1.2 A doença

A hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo de multiplicação extremamente lenta, o que confere à doença uma evolução arrastada e muitas vezes silenciosa. As manifestações clínicas ocorrem especialmente na pele e nos nervos periféricos e dependem em grande parte da intensidade da resposta imune do doente contra a infecção. O diagnóstico é feito clinicamente pelo achado de lesões dermatológicas características e/ou pelo comprometimento específico de nervos periféricos. Por isso, a avaliação de um indivíduo com suspeita de hanseníase inclui necessariamente o exame dermatológico de toda a superfície cutânea, a palpação dos nervos periféricos e a realização de testes de sensibilidade e força muscular (Britton e Lockwood, 2004). A demonstração do patógeno na baciloscopia de esfregaços dérmicos é específica da doença e confirma o diagnóstico, no entanto esse exame tem pouca sensibilidade e é negativo em grande parte dos doentes (Shepard e McRae, 1968).

Durante a evolução da hanseníase pode ocorrer exacerbação aguda da resposta imune contra o bacilo, manifestando-se clinicamente pelas “reações hansênicas”. Os episódios reacionais aumentam o risco de dano neural, por isso devem ser cuidadosamente monitorados e tratados precocemente com drogas anti-inflamatórias potentes (Bryceson e Pfaltzgraff, 1990). A hanseníase é curável com a poliquimioterapia (PQT) uma associação de antibióticos que devem ser administrados o mais precocemente possível. A eficácia do tratamento é comprovada pela cura de milhares de pacientes tratados em todo o mundo nos últimos 30 anos, com baixo percentual de recidivas após a alta e importante redução da prevalência global (WHO, 2015).

1.2.1 Agente etiológico

Em 1873, o médico norueguês Gerhard Armauer Hansen identificou estruturas em “forma de bastão” em nódulos cutâneos extraídos de pacientes com hanseníase e concluiu tratar-se de microrganismos causadores da doença. A sua descoberta, divulgada inicialmente em 1874, só foi reconhecida internacionalmente em 1880 quando a bactéria passou a ser conhecida como o “Bacilo de Hansen” (Vogelsang, 1978). A bactéria é reta ou ligeiramente curva, com extremidades

arredondadas e mede 1,5 a 8 micra de comprimento por 0,2 a 0,5 micra de largura. É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), corando-se em vermelho pela fucsina e mantendo essa coloração mesmo após ser lavado com uma solução contendo álcool e ácido. As bactérias tendem a formar aglomerados denominados “globias”, uma característica não observada em outras micobactérias (Rees e Young, 1994). Apesar de inúmeras tentativas, o bacilo nunca foi cultivado em laboratório, mas se reproduz em modelos experimentais como o camundongo e o tatu, onde multiplica-se por divisão binária, com ciclos em torno de 14 dias (Shepard e Habas, 1967).

1.2.2 Transmissão

Nos pacientes em que a infecção pelo *M. leprae* resulta em uma doença difusa com elevada carga bacilar, comprometimento extenso da pele, nervos e órgãos internos, observa-se também infiltração nas mucosas das vias aéreas superiores, de onde o bacilo pode ser eliminado através do muco nasal e de gotículas de secreção sob a forma de aerossóis (Shepard, 1962). Ao mesmo tempo, está bem demonstrado que o risco de contrair a doença é maior para indivíduos que convivem com esses pacientes antes do tratamento, o que vem sendo constatado em diversos estudos principalmente desde a década de 1940 (Doull *et al.*, 1946; Sales *et al.*, 2011).

Considera-se que a mucosa nasal seja também a porta de entrada mais importante para a infecção, mas existem relatos de casos em que a infecção ocorreu pela penetração do bacilo através da pele, especialmente após tatuagens e outros traumatismos (Ghorpade, 2002; Brandsma, Yoder e MacDonald, 2005). Em algumas regiões dos Estados Unidos a infecção natural de tatus (*Dasypus novemcinctus*) é comum, a doença é considerada uma zoonose e há relato de casos em humanos a partir do contato com esses animais (Job *et al.*, 1986; Truman, 2005; Truman *et al.*, 2011). Outros animais como chimpanzé, macaco mangabey, macaco verde africano e esquilos têm sido diagnosticados com hanseníase adquirida naturalmente, mas esses animais não parecem atuar como fontes de infecção para o homem (Walsh *et al.*, 1981; Stinear e Brosch, 2016).

Apesar de ser um parasita intracelular obrigatório, o bacilo pode permanecer viável no meio ambiente por até nove dias, de acordo com as condições ambientais

(Desikan, 1977). Alguns estudos demonstraram a presença do bacilo na água, no solo, em plantas e em insetos, mas poucos usaram sequenciamento genético para comprovar que essas bactérias eram de fato o *M. leprae* e mesmo nos estudos em que essa comprovação foi feita, não foi possível concluir se essas fontes de infecção ambiental desempenhariam um papel importante para a contaminação do ser humano (Bratschi *et al.*, 2015). Portanto, considera-se que o Bacilo de Hansen é transmitido predominantemente a partir das vias aéreas superiores de um doente não tratado para um indivíduo susceptível com quem mantém contato próximo.

1.2.3 Susceptibilidade genética

A elevada frequência da hanseníase entre indivíduos de uma mesma família é reconhecida desde o século XIX, quando a teoria da transmissão hereditária era a mais aceita na Noruega, antes da descoberta de Hansen (Pandya, 1998). Por isso, além de avaliar o risco de adoecer através da convivência com um portador de hanseníase, os estudos constataram que o parentesco entre os doentes e seus comunicantes era um fator importante no processo de transmissão (Fine *et al.*, 1997). O avanço da genômica tornou possível a identificação de polimorfismos genéticos que podem conferir susceptibilidade ou resistência à hanseníase. Esses estudos vêm apontando genes candidatos, nos quais pequenas variações estruturais codificam proteínas com alterações funcionais que podem interferir na defesa contra o *M. leprae*.

Destacam-se genes ligados à resposta inata que codificam receptores da superfície de macrófagos e de células dendríticas, como os receptores “Toll-like” (Kang e Chae, 2001; Prevedello e Mira, 2007); genes como o *NRAMP* ligado à função dos fagossomas na lise de patógenos intracelulares (Meisner *et al.*, 2001), genes das moléculas do complexo MHC como HLA DR2-DR3 e HLA DQ1, importantes na apresentação antigênica e sinalização para linfócitos T auxiliares (Cooke e Hill, 2001) além de genes codificadores de citocinas como do TNF- α e IL-10 envolvidos na ativação do macrófago e no direcionamento da resposta imune (Santos *et al.*, 2002). Muitas vezes esses estudos são inconclusivos, pois mostram resultados variados e às vezes conflitantes, mas destacam-se os polimorfismos nos genes *PARK2* e *PARCRG* que podem inibir a ativação do macrófago conferindo

susceptibilidade à doença em um grande número de indivíduos, o que foi comprovado em diferentes populações (Mira *et al.*, 2004).

1.2.4 Classificações

A hanseníase apresenta diferentes manifestações clínicas, uma característica observada desde as primeiras descrições da doença. Segundo Thangaraj e Yawalkar (1986), o Tratado Médico Indiano “Sushruta Samhita” escrito em 600 a.C., descreve duas formas clínicas com lesões cutâneas (“Aruna Kushta”), sendo uma delas com alterações sensitivas e outra com ulcerações, e uma terceira forma com deformidades físicas mas sem lesões cutâneas (“Vat Rakta” ou “Vat Shonita”). No entanto, ao longo dos anos prevaleceu uma tendência dualística para a descrição da doença. Robinson em 1819 identificava formas “nodular” e “anestésica”, Danielssen e Boeck em 1848 descreveram a *elephantiasis graecorum tuberosa* e a forma *anesthetosa*, enquanto Hansen em 1892 denominou-as como formas “nodular” e “maculosa”. Todas essas classificações basearam-se apenas nos aspectos morfológicos das lesões cutâneas (Rabello, 1937).

O critério bacteriológico foi levado em conta inicialmente por Rogers e Muir em 1925, que distinguiram uma forma “cutânea” com baciloscopia positiva e sem anestesia e uma forma “nervosa” com lesões anestésicas e sem bacilos. Em 1936 Rabello propôs a classificação da doença em formas “lepromatosa”, “tropho-anesthetica”, “macular” e “tuberculóide”, levando em conta não apenas as características dermatológicas e baciloscópicas da doença, mas também o aspecto histopatológico das lesões e a resposta do indivíduo à inoculação intradérmica de bacilos atenuados ou Teste de Mitsuda (Rabello, 1937). Essa classificação foi a primeira a considerar que as diferentes manifestações clínicas da hanseníase constituíam-se num espectro contínuo de acordo com a intensidade da resposta imune do indivíduo à infecção, reconhecendo a possibilidade de mudança de uma forma clínica para outra durante a evolução da doença.

Essa ideia original foi progressivamente discutida em diversos congressos internacionais e deu origem às Classificações do Cairo em 1938, do Rio de Janeiro em 1946, de Havana em 1948 e de Madri em 1953 (Lockwood, Sarno e Smith, 2007). A Classificação de Madri manteve a utilização de critérios clínicos,

bacteriológicos, imunológicos e histopatológicos, embora o Comitê responsável por essa classificação tenha sido unânime em concordar que “o critério básico da classificação primária deve ser clínico, abrangendo a morfologia das lesões cutâneas e as manifestações neurológicas”. A doença é classificada em dois tipos (“lepromatoso” e tuberculóide) e em dois grupos (indeterminado e “borderline” ou dimorfo). Os tipos apresentam aspectos clínicos e biológicos bastante específicos, caracterizados por estabilidade bem marcada e incompatibilidade mútua; os grupos apresentam características menos distintas e evoluem de forma instável (ILA, 1953).

O Comitê Técnico do Congresso de Madrid definiu o “tipo lepromatoso” como uma forma maligna, especialmente estável, com baciloscopia fortemente positiva, apresentando lesões cutâneas mais ou menos infiltradas e com resposta negativa ao teste de Mitsuda. O “tipo tuberculóide” é geralmente benigno, estável e apresenta baciloscopia negativa na maioria das vezes e resposta positiva ao teste de Mitsuda. O “grupo indeterminado” é descrito como uma forma benigna, relativamente instável, com lesões exclusivamente maculares, que pode evoluir tanto para o “tipo lepromatoso” como para o “tipo tuberculóide”. O “grupo dimorfo” é bastante instável, quase sempre com baciloscopia positiva e geralmente com resposta negativa ao teste de Mitsuda (ILA, 1953).

Em meados do século XX um patologista e um bacteriologista adaptaram a Classificação de Madri com ênfase nos aspectos histopatológicos das lesões. A definição das formas clínicas depende da frequência de células vacuoladas, células epitelióides, células gigantes tipo Langhans, linfócitos, fibroblastos, infiltração de ramos nervosos, presença de faixa subepidérmica, presença de globias e índice baciloscópico no fragmento de biópsia. Em um polo encontram-se os casos de hanseníase tuberculóide (TT) que apresentam poucas lesões, raros bacilos detectáveis e intensa resposta imune celular, enquanto no outro extremo, encontramos a forma “lepromatosa” (LL), onde a doença é difusa, com intensa multiplicação bacilar e ativação da imunidade humoral em detrimento da resposta celular. Os indivíduos que apresentam respostas intermediárias entre esses dois polos desenvolvem formas classificadas como “borderlines”, que se caracterizam por aspectos clínicos e imunológicos também intermediários, e são subdivididas em “borderline tuberculóide” (BT), “borderline-boderline” (BB) e “borderline lepromatosa” (BL), de acordo com a proximidade a cada polo do espectro (Ridley e Jopling, 1966).

Tendo em vista que essas classificações exigem um conhecimento mais aprofundado sobre a doença e que em muitos locais o programa de controle da hanseníase não conta com especialistas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou uma classificação mais simples para fins de tratamento e baseada na extensão da doença. Essa “Classificação Operacional” retoma a tendência dualista usada originalmente e divide os pacientes em dois grandes grupos: multibacilares (MB) e paucibacilares (PB). Quando proposta inicialmente a classificação levava em conta o índice baciloscópico (IB), dividindo os casos em PB quando o IB fosse menor que 2+ e em MB quando o IB fosse maior ou igual a 2+ (WHO, 1982). Posteriormente, levando em consideração a dificuldade para a realização da baciloscopia em alguns lugares, a OMS passou a recomendar a classificação com base apenas em critérios clínicos, dividindo os pacientes em PB quando apresentam até cinco lesões cutâneas e em MB quando apresentam seis ou mais lesões (WHO, 1998).

1.2.5 Resposta imune e manifestações clínicas

A hanseníase apresenta uma grande variabilidade de apresentações clínicas, que refletem a resposta imune do indivíduo à infecção pelo *M. leprae*, mais facilmente descritas quando se utiliza a Classificação de Ridley e Jopling. Em um polo encontram-se os pacientes com a forma tuberculoide (TT), com intensa resposta imune celular caracterizada pela infiltração das lesões por linfócitos T CD4 positivos, secreção de interleucina-2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ), formação de granuloma tuberculoide onde os bacilos são muito raros ou ausentes. No outro polo encontram-se os casos de hanseníase “lepromatosa” (LL) onde predomina a resposta imune humoral com altos títulos de anticorpos específicos contra o bacilo, infiltração dérmica de linfócitos CD4 e CD8 positivos, secreção de interleucina-4 e 10 (IL-4 e IL-10) e formação de células vacuoladas com múltiplos bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Entre esses dois polos encontram-se as formas intermediárias (BT, BB e BL), que se caracterizam por intensidade decrescente da imunidade celular entre a forma BT e BL, com bacilos em quantidade inversamente proporcional (Britton e Lockwood, 2004).

O *Mycobacterium leprae* apresenta um antígeno específico, denominado glicolípido fenólico (PGL-I), capaz de inibir a maturação e ativação de células dendríticas e a resposta imune inflamatória contra o bacilo; além disso, o PGL-I facilita a penetração dos bacilos nos macrófagos e Células de Schwann e reduz a ação de metabólitos potencialmente citotóxicos para o patógeno, funções que contribuem diretamente para a persistência da bactéria no meio intracelular e conseqüentemente para o desenvolvimento da hanseníase (Spencer e Brennan, 2011). Por esse motivo, a evolução da doença ao longo dos anos e sem tratamento adequado, facilita a sua progressão para o polo “lepromatoso”, com contínua multiplicação do patógeno e aumento progressivo desse antígeno, de modo a formar-se um círculo vicioso onde o aumento da carga bacilar inibe a resposta imune celular, o que por sua vez favorece a persistência e a multiplicação do bacilo.

Na hanseníase TT as lesões cutâneas são limitadas a uma ou poucas placas eritematosas, assimétricas, com centro hipocrômico, atrófico e bem delimitadas por bordas elevadas. A anestesia cutânea é frequente nas lesões, podendo haver alopecia e anidrose. Na forma LL as lesões cutâneas são múltiplas e simétricas, incluindo máculas hipocrômicas, placas infiltradas, nódulos e infiltração difusa da pele. A xerodermia e edema das extremidades são comuns, assim como a queda de cílios e supercílios (madarose). Nas formas “borderlines” as lesões cutâneas tem aspecto variável de acordo com a proximidade a um dos polos da doença, de modo que na forma BT as manifestações clínicas assemelham-se à forma TT, mas geralmente as lesões são menos limitadas e ocorrem em maior número; enquanto na forma BL o quadro clínico assemelha-se ao da forma LL, com acometimento menos difuso e mais assimétrico. A forma BB é extremamente instável e mais raramente observada, mas caracteriza-se por lesões cutâneas de aspecto misto, geralmente com placas de bordos externos infiltrados e pouco definidos, conhecidas como lesões foveolares. O comprometimento da sensibilidade das lesões cutâneas é nítido na forma TT e menos evidente ao longo do espectro clínico, sendo às vezes imperceptível na forma LL. A hanseníase indeterminada caracteriza-se por máculas hipocrômicas discretas, geralmente com hipoestesia térmica (Figura 1).

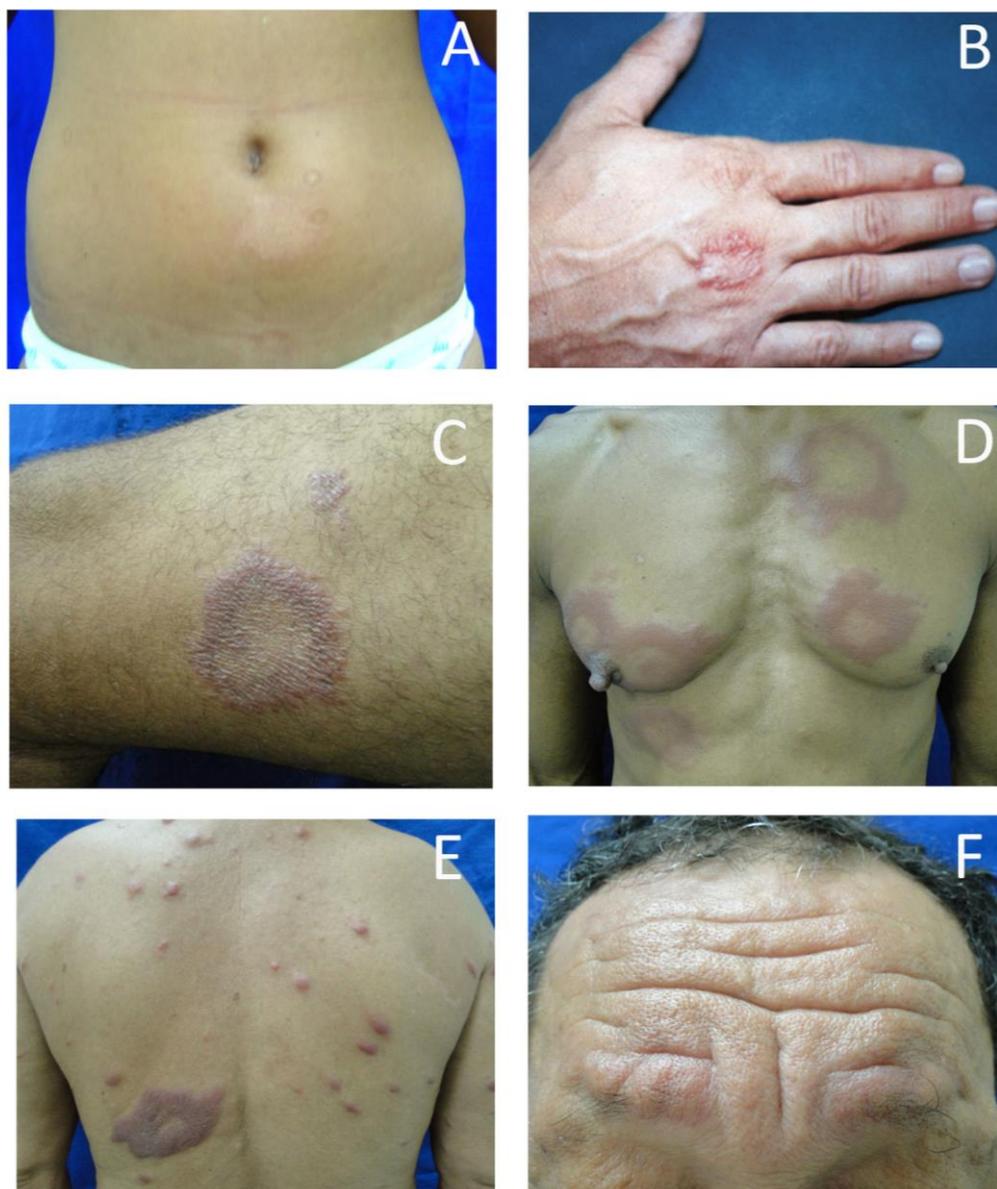


Figura 1 – Apresentações clínicas da hanseníase – Classificação de Ridley-Jopling.

A. Forma indeterminada. Mácula hipocrômica discreta com hipoestesia térmica

B. Forma TT. Placa bem definida, única. Bordos nítidos e centro atrófico. Anestésica

C. Forma BT. Placa com alopecia. Borda irregular e lesão satélite. Anestésica.

D. Forma BB. Lesões foveolares típicas. Bordas infiltradas com limites imprecisos.

E. Forma BL. Múltiplas lesões por disseminação bacilar a partir de lesão BB anterior.

F. Forma LL. Infiltração difusa da região frontal com queda dos supercílios (madarose).

Fonte: Acervo do Ambulatório de Hanseníase – Hospital Giselda Trigueiro, Natal/RN.

O tropismo do *M. leprae* pela célula de Schwann causa o comprometimento não apenas de terminações nervosas da pele, mas o acometimento dos nervos periféricos, que pode ocorrer de forma progressiva e silenciosa ou de modo agudo através das neurites (Garbino, 2007). Quando a doença não é tratada, a neuropatia periférica é progressiva e resulta em anestesia, amiotrofias, paralisias e intensos distúrbios autonômicos, que em conjunto promovem o surgimento das deformidades

físicas nas mãos, nos pés e nos olhos. Destaca-se o comprometimento dos nervos ulnares, radiais e medianos nos membros superiores e dos nervos fibulares e tibiais posteriores nos membros inferiores, além do ramo zigomático do nervo facial e do ramo oftálmico do nervo trigêmio, que pode causar lagofalmo e anestesia da córnea. Enquanto nas formas PB o comprometimento de nervos periféricos é assimétrico, nas formas MB é simétrico e difuso. Nas formas “borderlines” as neurites agudas ocorrem mais frequentemente, enquanto na hanseníase indeterminada não se observa comprometimento de nervos periféricos (Bryceson e Pfaltzgraff, 1990).

1.2.6 Tratamento

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). 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-fosfato-desidrogenase. 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).

Para casos PB, são administradas seis doses mensais supervisionadas por um período de até nove meses, enquanto para casos MB são recomendadas 12 doses mensais supervisionadas administradas por um período de até 18 meses. No caso de contraindicação a uma das drogas do esquema padrão da PQT, utilizam-se a ofloxacina ou a minociclina como drogas alternativas. Além da PQT, o tratamento é feito com medidas de prevenção das incapacidades físicas através do tratamento específico das reações hansênicas com prednisona ou talidomida e constante educação em saúde. Nas neurites agudas, além do tratamento com corticóides, o membro afetado deve ser imobilizado monitorando-se a função neural. Na dor

neuropática crônica recomenda-se a administração de amitriptilina, carbamazepina ou gabapentina (Brasil, 2016b).

1.3 Hanseníase no mundo

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2014 foram detectados 213.899 casos de hanseníase no mundo, com coeficiente anual de detecção de 3,78 CN/100 mil habitantes. A Índia foi o primeiro país em número absoluto com 125.785 casos novos, enquanto o Brasil ocupou a segunda posição com 31.064 (WHO 2015).

Durante centenas de anos o controle da hanseníase foi realizado através do isolamento dos doentes, uma estratégia motivada pelo medo da doença e reforçada pela descoberta do bacilo por Gerhard Amauer Hansen em 1873 (Irgens, 1984). Após a introdução das sulfonas nos anos 1940 e especialmente após as recomendações do 7º “Congresso Internacional de Lepra” de 1958, o tratamento dos doentes passou a ser ambulatorial (Penna, Grossi e Penna, 2013; Maciel, 2007). A introdução da poliquimioterapia (PQT) no início da década de 1980 não apenas tornou a hanseníase uma doença mais facilmente curável como estimulou a comunidade científica internacional com a possibilidade de bloquear a transmissão da doença através da antibioticoterapia (Richardus e Habbema, 2007).

Desse modo, em 1991 a Assembleia Mundial de Saúde estabeleceu como meta eliminar a hanseníase enquanto problema de saúde pública no mundo até o ano 2000, definida como uma redução da prevalência para menos de um caso por cada 10.000 habitantes (WHO, 1991; Fine, 2007). A ideia de “eliminar” essa doença milenar levou ao comprometimento político global e à realização de intensas atividades de busca ativa de casos em todos os países endêmicos (Richardus, *op. cit.*). A participação das Organizações Não-Governamentais (ONGs) ligadas à ILEP (International Federation of Anti-Leprosy Associations) foi essencial para a expansão do uso da PQT, para a realização de inquéritos epidemiológicos e de extensas campanhas de diagnóstico (WHO, 1994). Em conjunto, essas atividades elevaram consideravelmente a detecção de casos da hanseníase no mundo (Figura 2).

No início de 2006 a prevalência mundial da doença havia sido drasticamente reduzida e todos os países, exceto Brasil, Congo, Madagascar, Moçambique, Nepal e Tanzânia, haviam atingido a meta de eliminação (WHO, 2006). No entanto, apesar do reconhecido avanço com relação à prevalência da hanseníase, alguns autores acreditam que a queda no número anual de casos novos no mundo parece estar sendo mais influenciada por fatores operacionais, como a redução das atividades de busca ativa, e afirmam que não há evidências de que tenha ocorrido uma redução real na transmissão do *Mycobacterium leprae* na comunidade (Rodrigues e Lockwood, 2011; Talhari *et al.*, 2012; Smith *et al.*, 2015; Lockwood, Shetty e Penna, 2014).

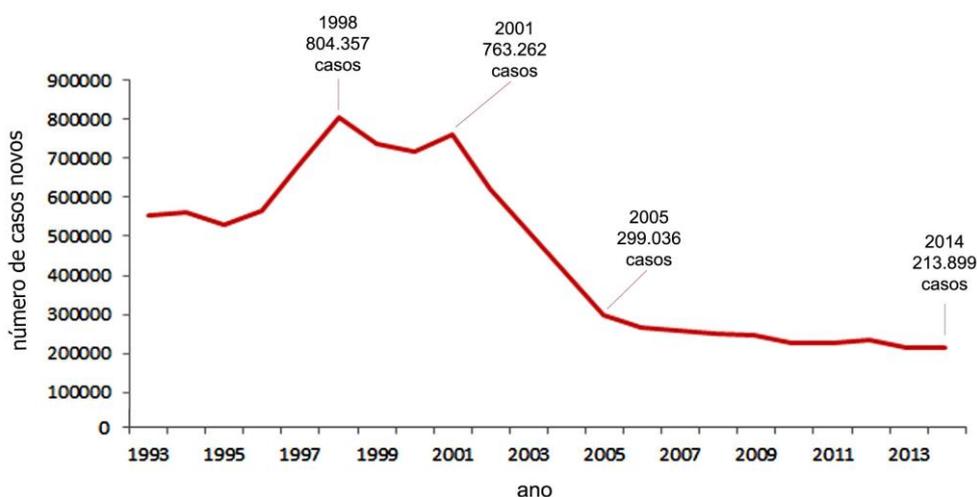


Figura 2 – Número absoluto de casos novos de hanseníase diagnosticados no mundo entre 1993 e 2014.
Fonte: WHO, 2002; id, 2005; id, 2014.

De fato, é curioso que em apenas quatro anos (2001-2005) o número anual de casos diagnosticados no mundo tenha caído em mais de 460.000 doentes, enquanto entre 2006 e 2014 o número de casos novos se mantinha estável. A principal queda na detecção ocorreu na Índia, onde no ano 2000 foram diagnosticados 559.938 casos e em 2005 apenas 169.709, uma redução de 69%. Desde então o país vem notificando menos de 130.000 casos novos por ano (WHO, 2005; id, 2014). Desse modo, é lógico concluir que a redução da detecção mundial foi consequência direta da mudança na tendência de detecção de casos na Índia.

Smith *et al.* (2015) estimam que 2,6 milhões de casos de hanseníase podem não ter sido diagnosticados no mundo entre 2000 e 2012 e consideram que nos últimos anos tenha ocorrido uma estagnação das ações de combate à doença. Para Richardus e Habbema (2007) e Smith *et al.* (2014a) vivemos um momento preocupante com relação ao controle mundial da endemia, sendo necessário adotar novas estratégias que efetivamente diminuam a transmissão da doença, como a expansão da vacinação com BCG e da quimioprevenção para comunicantes, além de novas ferramentas para o diagnóstico de grupos populacionais com maior risco de adoecer.

1.4 Hanseníase no Brasil

1.4.1 Detecção de casos

A necessidade de conhecer o número de casos de hanseníase existentes no Brasil foi uma preocupação desde o início dos anos 1920 quando se acreditava existir no Brasil cerca de 15.000 casos de hanseníase; um número possivelmente inferior ao real, uma vez que na década de 1930 já eram estimados 30.000 doentes (Barreto, 1935; Maciel, 2007). Em 1940 foi realizado o primeiro “Censo Nacional de Lepra”, quando houve importantes modificações no processo de coleta e análise dos dados (Agrícola, 1945; Andrade, 1996), destacando-se o “Censo de Candeias” realizado em Minas Gerais, que demorou três anos para ser concluído e elevou a taxa de prevalência de sete para 14 casos por 1.000 habitantes (Opromolla, 1998).

A partir de então o programa nacional passou a ter melhores informações sobre o número de casos diagnosticados anualmente e sobre o “coeficiente de incidência”, registrando um aumento de 8,0 para 11,8 CN/100 mil hab. entre 1946 e 1958, quando o número anual de casos novos passou de 3.813 para 7.129 (SNL, 1960). Após 1958 houve uma queda contínua do coeficiente de detecção que chegou a 6,8 casos/100.000 habitantes em 1973, ano em que o sistema de informação foi reorganizado e um novo “Guia para o controle da Lepra” publicado. Nas décadas de 1970 e 1980 esse coeficiente aumentou de 6,8 casos/100.000 hab. em 1973 para 14,2 CN/100 mil hab. em 1987 (Andrade, *op. cit.*).

Nos últimos 24 anos a curva dos coeficientes de detecção da hanseníase no Brasil exibiu três tendências distintas: estabilidade entre 1980 e 1987, ascensão entre 1987 e 2003 e queda desde então, como mostra a Figura 3:

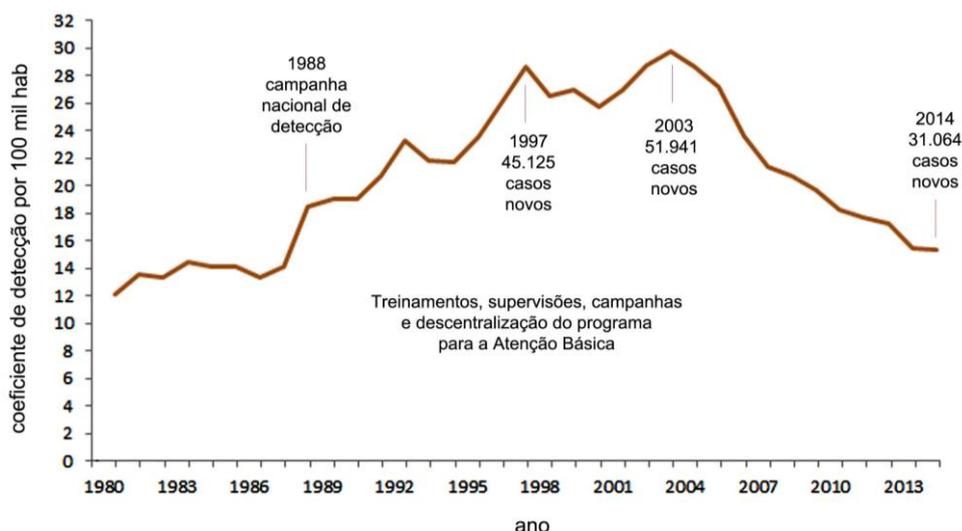


Figura 3 – Coeficientes anuais de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes. Brasil – 1980 a 2014.
Fonte: Brasil, 1989; Brasil, 2003; Brasil, 2016a.

Observamos que o aumento progressivo da detecção de casos no Brasil esteve relacionado à execução de importantes ações de controle da endemia, como em 1988 quando ocorreu a primeira grande campanha nacional de diagnóstico da hanseníase, com aumento do coeficiente de 14,2 para 18,4 CN/100 mil hab. em relação ao ano anterior (Moreira, 1997). Nos anos 1990, a implantação da PQT e a meta de eliminação mundial estimularam constantes atividades em todo o país, quando cerca de 45.000 profissionais de saúde foram treinados nas ações de controle da endemia (Andrade, 1996). O coeficiente de detecção aumentou progressivamente de 18,9 em 1990 para 28,2 CN/100 mil hab. em 1997. Em 2003 quase 52.000 casos foram notificados no país, registrando-se o pico de detecção de 29,3 CN/100 mil habitantes. Desde então, o número de casos novos vem mostrando redução contínua ano a ano, chegando a 28.761 casos em 2015 ou 14,0 CN/100 mil hab. (Brasil, 2016a).

É importante ressaltar que o controle da endemia no Brasil passou por importantes mudanças nos últimos 20 anos. As constantes campanhas para detecção de casos novos ocorreram ao mesmo tempo em que o diagnóstico e

tratamento da doença foram descentralizados. Entre 2000 e 2011 o número de unidades de saúde com pacientes em tratamento passou de 3.327 para 9.445, destacando-se que em 2010 cerca de 90% dessas unidades eram unidades da rede básica (Penna *et al.*, 2013). Ainda assim, o país continua apresentando um coeficiente de detecção considerado alto nos menores de 15 anos de idade, o que significa que a transmissão da doença mantém-se ativa, embora nos últimos 15 anos o coeficiente de detecção nesse grupo populacional tenha apresentado discreta queda (Brasil, 2016a), apesar das campanhas de diagnóstico em escolares realizadas nos últimos anos (Brasil, 2016c).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2014 o Brasil ainda ocupava a 2ª posição mundial em número de casos de hanseníase e apresentava o maior coeficiente de detecção entre os países endêmicos. Dentre os casos diagnosticados naquele ano 45,4% ocorreram em mulheres, 7,5% em menores de 15 anos de idade e 6,5% foram diagnosticados tardiamente, com incapacidades físicas instaladas (WHO, 2015). Entre os estados brasileiros existem consideráveis diferenças nos coeficientes de detecção, que em 2015 variaram de 1,08 CN/100 mil hab. no Rio Grande do Sul a 93 CN/100 mil hab. no Mato Grosso (Brasil, 2016a).

1.4.2 Influência dos movimentos migratórios

É interessante observar a relação entre os movimentos migratórios e a distribuição da hanseníase no Brasil. Diversas revisões históricas atestam que a doença não existia entre os indígenas brasileiros e não há relatos da sua ocorrência no primeiro século da colonização. Portanto, os primeiros casos provavelmente desembarcaram no país entre os colonizadores e os escravos africanos (Bechelli, 1954). Essa antiga observação dos historiadores foi recentemente comprovada por estudos genéticos do bacilo, comprovando que a disseminação da hanseníase no mundo ocorreu através dos movimentos migratórios (Monot *et al.* 2005).

Os primeiros doentes foram registrados em 1600 no Rio de Janeiro, onde um século depois se apontava a necessidade de abrir um “Hospital para os Lázaros”. A partir do século XVIII, a ocorrência da doença ficou evidente nos outros pontos de entrada do país como nas cidades portuárias de Recife, importante polo comercial

da cana-de-açúcar, e em Salvador, primeira capital e sede do governo Português no Brasil (Souza-Araújo, 1946; Andrade, 1996).

Do litoral a colonização seguiu para o interior, especialmente através de desbravadores pernambucanos, baianos e paulistas. A Região Norte foi ocupada inicialmente pelos atuais estados do Maranhão e Pará, e daí espalhou-se em todos os sentidos, seguindo o Rio Amazonas em busca das riquezas da floresta. O século XVIII foi marcado pela “corrida do ouro” que trouxe ao país milhares de portugueses e fez surgir muitas cidades na região central, especialmente nos atuais estados de São Paulo, Minas Gerais, Goiás e Mato Grosso (Souza, 2000). A endemia parece ter seguido os mesmos passos dos migrantes, pois segundo Maciel (2007) a fundação de instituições para acolhimento de doentes ocorreu progressivamente em São Paulo (Hospital dos Morféticos, 1805), Belém (Hospício dos Lázaros, 1815), Mato Grosso (Hospital São João dos Lázaros, 1816), Maranhão (Vila de Leprosos, 1833) e Minas Gerais (Hospital de Lázaros de Sabará, 1883).

A partir da segunda metade do século XIX os movimentos migratórios se destinaram especialmente para os estados de São Paulo e Paraná em busca do enriquecimento com o cultivo do café. No final daquele século e nas primeiras décadas do século XX, destacam-se as migrações para os estados do Amazonas e do Pará, motivadas pelas grandes secas do Nordeste e pelo sonho de enriquecimento com a extração da borracha nos seringais (Souza, *op. cit.*).

Exatamente nesses estados, marcados historicamente por fortes correntes migratórias, registra-se até hoje o maior número de casos de hanseníase do Brasil. Em 2015 os estados do Pará, Maranhão, Pernambuco, Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás e Tocantins notificaram 21.112 dos 28.761 casos novos do país (Magalhães e Rojas, 2007; Brasil, 2016a).

1.4.3 Estratégias de controle

Os primeiros “hospitais” destinados ao acolhimento dos doentes de hanseníase surgidos no Brasil nos séculos XVIII e XIX, eram na sua maioria mantidos por instituições religiosas com pouca ou nenhuma participação governamental. No entanto, a proclamação da República no final do século XIX

provocou importantes mudanças no país, com maior participação do Governo Federal sobre a organização política dos estados, favorecendo reformas urbanísticas e sanitárias. No início do século XX surgiram no cenário nacional médicos como Oswaldo Cruz, Carlos Chagas, Emílio Ribas, Alfredo da Matta e Heráclides de Souza Araújo, que alertavam o governo para a necessidade de controlar as grandes endemias, chamando atenção para o descaso do poder público com o grande número de doentes de hanseníase (Maciel, 2007; Sarno, Nobre e Ilarramendi, 2016).

Em 1920 foi criado o “Departamento Nacional de Saúde Pública”, do qual fazia parte a “Inspetoria de Profilaxia da Lepra e Moléstias Venéreas”, órgão federal que iniciou o controle mais intensivo da doença como uma ação de Governo (Maurano, 1950). Esse período também se caracterizou pelo interesse da comunidade científica brasileira sobre o tema, tendo início as pesquisas e as publicações especializadas. Destacam-se a realização da Conferência Americana da Lepra no Rio de Janeiro (1922), a criação do Laboratório de Leprologia no Instituto Oswaldo Cruz (1927) que deu início ao ensino regular sobre a doença, a realização da Primeira Conferência Nacional de Leprologia (1933), a fundação Sociedade Paulista de Leprologia (1933), do Centro Internacional de Leprologia no Rio de Janeiro (1934) e da Revista Brasileira de Leprologia em 1936 (SNL, 1950; Andrade, 1996; Maciel *op. cit.*).

Desde então as estratégias de controle da endemia são coordenadas por um programa nacional, que recebeu diferentes denominações ao longo dos anos e vem atuando de forma mais ou menos intensa, na dependência das políticas de controle internacionais, dos avanços no conhecimento científico e das mudanças políticas ocorridas no Brasil. Como veremos a seguir o controle da hanseníase no país foi conduzido por um programa vertical que passou pelas fases de segregação dos doentes, pela euforia do tratamento ambulatorial com as sulfonas e pela luta contra o estigma (Rotberg, 1977). No final da década de 1980, ocorreu no país uma intensificação das atividades de controle através da educação em saúde, da busca ativa de casos novos e do tratamento com a PQT. Com a reforma sanitária e a expansão progressiva do Sistema Único de Saúde (SUS), a responsabilidade com o diagnóstico e tratamento dos casos passou cada vez mais para os estados e municípios, deixando o programa nacional a cargo de coordenar o desenvolvimento

de estratégias de controle em conjunto com outras doenças negligenciadas (Sarno, Nobre e Illarramendi, 2016).

1.4.3.1 *Leprosários, preventórios e dispensários*

A política de isolamento dos portadores de hanseníase teve origem na Noruega na segunda metade do século XIX e passou a ter respaldo científico após a 1ª Conferência Internacional de Lepra ocorrida em Berlim (1897), quando o próprio Gerard Hansen, descobridor da etiologia bacteriana da doença, propôs o isolamento compulsório como única forma de conter a transmissão. As Conferências seguintes reafirmaram a medida e recomendaram a notificação obrigatória dos casos, o exame e acompanhamento cuidadoso daqueles que tinham contato próximo com o doente, e a separação dos filhos dos infectados a partir do nascimento. Merece destaque a Conferência do Cairo em 1938, pois nela os brasileiros Eduardo Rabello e seu filho Francisco Eduardo Acioli Rabello propuseram a classificação dos doentes em formas “contagante” e “não contagante”, o que contribuiu para o questionamento da política segregacionista (ILA, 1938; Maciel, 2007).

Nas décadas de 1930 e 1940 o controle da endemia no Brasil concentrou-se no isolamento em leprosários, na construção de preventórios para os filhos dos doentes e na ampliação do número de dispensários, instituições responsáveis pelo tratamento ambulatorial de alguns casos. A política de isolamento em instituições federais levou o governo brasileiro a assumir a responsabilidade pela moradia, alimentação e atenção médica aos pacientes por toda a vida (SNL, 1950; Maciel, 2014). O Estado de São Paulo foi pioneiro na criação de asilos que serviram de modelo para outros estados, pois reproduziam a estrutura de uma pequena cidade com prédios administrativos, igrejas, casas individuais e áreas de lazer. Esse período também foi marcado pela participação ativa de diversas organizações não governamentais brasileiras, que unidas através da “Federação das Sociedades de Assistência aos Lázarus e Defesa contra a Lepra”, angariavam fundos para apoiar a construção de leprosários e educandários (Weaver, 1947; Maciel, *op. cit.*).

Em 1943 foram divulgados nos Estados Unidos os primeiros resultados das sulfonas no tratamento da hanseníase (Muir, 1947). Rapidamente a droga foi testada no Brasil onde os primeiros casos foram tratados em São Paulo. Os resultados

foram considerados bons ou excelentes em 96% de 874 pacientes “lepromatosos” tratados entre 1944 e 1948 (Souza-Lima, 1948). No entanto, apesar do sucesso da medicação, o isolamento ainda continuou a ser praticado no país por muitos anos. Em 1958 as discussões realizadas no “Seminário sôbre a Profilaxia da Lepra” em Belo Horizonte/MG, sinalizavam que as estratégias nas quais se baseava o controle da doença no país haviam trazido resultados decepcionantes:

“O paciente isolado, sumária e imediatamente, após o diagnóstico, sofria além do trauma psíquico e moral decorrente de uma medida draconiana, as consequências econômico-financeiras e sociais do segregamento [...]. O dispensário, por sua vez, nos moldes em que foi instalado e com a finalidade para que foi destinado, não preencheu senão parcialmente, a finalidade profilática [...]. O preventório, como local de isolamento exclusivamente do filho do hanseniano, constituía antes um meio de estigmatização do que centro de educação da criança.” (Baptista, 1959, p. 3)

Essas observações, ao lado de uma tendência mundial contra a segregação, fizeram com que os “leprologistas” brasileiros sugerissem que o isolamento deveria ser feito de forma seletiva apenas para os casos contagiosos, para o tratamento de intercorrência ou por razões de ordem social. Na década de 1960 o Governo Federal publicou um decreto desaconselhando o isolamento de doentes em leprosários, garantindo “aos enfêrmos de lepra, portadores de formas clínicas contagiantes, o direito de movimentação” e dando início ao desmonte do modelo isolacionista (Brasil, 1962), o que infelizmente demorou décadas para ser adotado nos diferentes estados (Maciel, 2007).

Em 2007, numa tentativa de minimizar os danos causados aos pacientes asilados, o Congresso Nacional aprovou o pagamento mensal de pensão financeira vitalícia como forma de indenização às pessoas atingidas pela hanseníase, ainda vivas e que haviam sido submetidas ao isolamento e internação compulsórios nos leprosários do Brasil (Brasil, 2007a; Sarno, Nobre e Ilarramendi, 2016).

1.4.3.2 *Campanhas*

Assim como “estratégia”, o termo “campanha” é utilizado em saúde pública em alusão às operações militares, que se referem ao acampamento de tropas que “visam à consecução de um objetivo definido, em determinada época, numa mesma

área geográfica” (Ferreira, 1986, p. 328). Desse modo, as campanhas se caracterizam por administração centralizada, objetivos bem definidos e atividades temporárias, executadas com fins específicos. Apesar das campanhas sanitárias instituídas no Brasil na década de 1950 apresentarem a maioria dessas características, tinham duração extremamente longa, com atividades praticamente contínuas (Maciel, 2007).

As ações para o controle da hanseníase no Brasil eram frequentemente denominadas como “campanha” desde os anos 1920, porém a partir de 1956 o “Serviço Nacional de Lepra” introduziu grandes mudanças nas estratégias de combate à endemia, motivadas pelo fim do isolamento compulsório e visando não apenas o tratamento ambulatorial, mas especialmente a integração das atividades nas unidades de saúde não especializadas. Esse conjunto de novas medidas foi denominado de “Campanhas de Luta Contra a Lepra” (SNL, 1960).

O diagnóstico e tratamento dos doentes, assim como o controle de comunicantes deveriam ser feitos por sanitaristas ou clínicos gerais, em “unidades médicas”. Essas unidades poderiam ser centros de saúde, institutos de previdência, ambulatórios, hospitais ou mesmo consultórios particulares, reservando-se o encaminhamento para o especialista apenas nos casos mais complicados ou difíceis de diagnosticar (Moreira, 1997).

A campanha visava à detecção precoce de casos, à expansão da terapêutica sulfônica, à vigilância dos comunicantes com vacinação pelo BCG, à assistência social e à educação sanitária. Cada unidade sanitária contava com uma equipe composta por um “leprologista”, um clínico geral e um guarda sanitário. O médico deveria esclarecer dúvidas diagnósticas, realizar visitas domiciliares para exame dos doentes e de dos comunicantes que não comparecessem à unidade sanitária, além de acompanhar as reações hansênicas e repassar conhecimentos específicos de “leprologia” aos médicos das unidades integradas. O guarda sanitário era geralmente um membro da comunidade, que tinha a função de “convencer” os doentes e os seus comunicantes a comparecerem nas unidades sanitárias para acompanhamento (Maciel, 2007).

No período 1956-1958, a campanha nacional contava com 119 grupos de trabalho compostos por 139 “leprologos”, 565 médicos não especializados e 597

guardas sanitários (Andrade, 1996). Após essa experiência inicial em um grupo de estados prioritários, a estratégia foi expandida oficialmente para todos os estados brasileiros em 1959, contando com apoio político e importante aporte financeiro do Governo Federal. Em 1960 existiam no país 83 dispensários, mais da metade deles no Estado de São Paulo (SNL, 1960). A produção científica dos “leprologistas” brasileiros, que havia dado origem ao “Tratado de Leprologia” publicado em 1944 e 1950 (SNL, 1950), foi revisada dando origem ao primeiro “Manual de Leprologia”, que trazia informações sobre a epidemiologia, etiologia, diagnóstico, prognóstico, tratamento e profilaxia da doença. O manual foi impresso pelo “Serviço Nacional de Lepra” e distribuído gratuitamente como fonte de referência para os médicos não especialistas (SNL, 1960). Certamente essa publicação inspirou os guias de controle da hanseníase produzidos posteriormente no Brasil.

No entanto, o fim do governo de Juscelino Kubitschek em 1961 e a crise inflacionária que se instalou subsequentemente fizeram com que a expansão dessas ações fosse interrompida (Maciel, 2007), o que provavelmente influenciou na queda da detecção anual de casos observada após 1958. No período da ditadura militar (1964-1985) não encontramos na literatura nenhuma referência à realização de campanhas para o controle da hanseníase no país. Os guias de controle publicados em 1973 e 1983 discutem basicamente o diagnóstico, tratamento e questões administrativas como o seguimento dos casos e a atualização dos registros, mas não fazem menção à realização de busca ativa de casos (Brasil, 1973; Brasil, 1984).

Como vimos anteriormente, as campanhas reapareceram no cenário nacional em 1988, quando a Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária (DNDS) coordenou o desenvolvimento da “Campanha de Divulgação de Massa”, que tinha como objetivo a descoberta precoce de casos novos da doença. As atividades alcançaram todo o território nacional através de três filmes para a televisão, um disco para emissoras de rádio, um milhão de cartazes com os sinais e sintomas da doença e 300 mil cartazes sobre o estigma (Moreira, 1997). Nas duas décadas seguintes as campanhas foram desenvolvidas rotineiramente no país, assumindo o formato clássico das campanhas de saúde, com ações intensivas e temporárias, visando detectar casos e reduzir o preconceito através da educação em saúde.

No mesmo período as mudanças ocorridas na estrutura de saúde pública do Brasil, promovidas pela Constituição de 1988 e pela organização do SUS, fizeram com que as secretarias estaduais e municipais de saúde, se tornassem responsáveis diretos pela atenção primária à saúde da população (Paim, 2008), inclusive pelas ações de controle da hanseníase. A implantação da estratégia de saúde da família (ESF), com equipes de médicos, enfermeiros e agentes comunitários de saúde (ACS), organizados com base na distribuição territorial da população, tornou viável a efetiva descentralização do programa de controle da endemia (Sarno, Nobre e Ilarramendi, 2016).

A partir de 2012 o Ministério da Saúde modificou a estratégia de busca ativa da doença e vem coordenando campanhas anuais entre escolares do ensino fundamental, para diagnóstico da hanseníase e tratamento de geohelmintíases e tracoma. As campanhas consistem em triagem das crianças com lesões suspeitas nas escolas e encaminhamento às unidades de saúde, para esclarecimento diagnóstico. Os municípios são selecionados por critérios epidemiológicos e por indicadores de pobreza como baixos índices de desenvolvimento humano (IDH), destino inadequado do lixo e esgoto e pouca disponibilidade de água tratada. Essas campanhas resultaram na detecção de 291 casos novos de hanseníase em 2013 e 354 em 2014. Tendo em vista que a atividade envolveu 2.444.341 crianças em 2013 e 4.160.493 em 2014, concluímos que a estratégia levou a taxas de detecção muito elevadas¹, de 11,9 e 8,5 casos novos por cada 100.000 examinados, respectivamente (Brasil, 2016c), confirmando que a transmissão da doença continua muito ativa no país.

1.4.3.3 Controle de comunicantes

Segundo Pinto Neto *et al.* (2000) a primeira observação sobre a hanseníase entre comunicantes no Brasil foi feita em 1820 no estado de São Paulo. Um século mais tarde a “Lei Nacional de Profilaxia da Lepra” estabelecia que todos os familiares dos doentes, empregados domésticos e todos os que residissem ou permanecessem no domicílio deveriam ser examinados para verificar se estavam

¹ A taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase, na população de zero a 14 anos de idade é considerada muito alta quando atinge valores ≥ 5 CN/100 mil hab. e hiperendêmica quando é ≥ 10 casos novos por 100 mil habitantes (Brasil, 2016b , p. 13)

contaminados. O autor relata que em 1936 o “Departamento de Profilaxia da Lepra” divulgou que a taxa de adoecimento entre 9.239 comunicantes seguidos por oito anos, havia sido de 4,9%, o que reforçou a importância do controle de familiares (Pateo e Pereira, 1936).

Bechelli (1954, p. 161) cita muitos estudos brasileiros publicados nas décadas de 1920, 1930 e 1940 que constataram que a exposição ao bacilo no meio domiciliar era um fator importante na transmissão da hanseníase, destacando autores como Souza-Araujo, Aleixo, Duarte do Pateo, Souza-Lima, Diniz, Solano Pereira, Valle, Souza Campos, Joir Fonte e Rotberg. No entanto, o risco de adoecimento entre comunicantes foi calculado pela primeira vez no estudo de Doull *et al.* (1942), que examinaram cerca de 12.000 pessoas (ou 99% da população) dos municípios de Cordova e Talysay, na Província de Cebu (Filipinas). Os autores verificaram que a incidência da hanseníase era estatisticamente maior para os indivíduos que haviam coabitado com um portador da doença, estimando um risco seis vezes maior do que para aqueles sem história de contato.

No início da década de 1950, um editorial do “International Journal of Leprosy” confirmava a ineficácia dos leprosários como forma de prevenção da hanseníase e criticava a função dos dispensários, que funcionavam apenas para entregar a sulfona. O autor chamava atenção para uma importante atividade que deveria ser incorporada na rotina dos programas de controle:

“There is a third way of control which may be termed the ‘contact examination method’ [...] This does not exclude the dispensary; but it transforms it from being an end in itself, with the sole purpose of giving treatment, into a clinic with many activities directed towards further ends. [...] More important, it seeks to bridge the infective gap by examination of all contacts of known cases, making early diagnoses and bringing under treatment as early as possible all cases found” (Muir, 1953, p. 233).

No Brasil, como vimos anteriormente as “Campanhas de Luta Contra a Lepra” implantadas na mesma década já definiam que o exame e acompanhamento dos comunicantes seriam feito nos dispensários, visando evitar que a visita domiciliar revelasse indiretamente a existência do caso para a vizinhança (Pinto Neto *et al.*, 2000). No “Manual de Leprologia” publicado em 1960 destaca-se a administração do

BCG “como agente de premunição contra a lepra”, no entanto o documento deixa claro que havia controversas se a vacina seria capaz de ativar a resistência à hanseníase (SNL, 1960). Na década de 1980, a recomendação era de que os contatos fossem classificados segundo o tipo de convivência: intradomiciliar ou extradomiciliar; e que a vigilância fosse feita por cinco anos apenas para os comunicantes intradomiciliares de casos multibacilares (MB), enquanto os contatos sadios dos paucibacilares (PB) seriam liberados com orientações sobre a doença (Pinto Neto *et al.*, 2000).

O “Guia de Controle da Hanseníase” publicado em 1994 define como contatos os indivíduos que tiveram convívio Intradomiciliar com o doente antes do tratamento, preconiza a administração intradérmica de duas doses da vacina BCG com intervalo de seis meses e recomenda que após o exame o contato indene seja liberado com orientações sobre a doença, abolindo o período de vigilância (Brasil, 1994). As publicações posteriores do Ministério da Saúde mantêm as mesmas recomendações, porém em 2010 a orientação voltou a ser administrar apenas uma dose do BCG (Brasil, 2010a).

Em 2016, o Ministério da Saúde através das “Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública” ampliou o conceito de comunicante e voltou a recomendar um longo período de vigilância:

“Considera-se contato domiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase. Contato social é qualquer pessoa que conviva ou tenha convivido em relações familiares ou não, de forma próxima e prolongada. Os contatos sociais, que incluem vizinhos, colegas de trabalhos e de escola, entre outros, devem ser investigados de acordo com o grau e tipo de convivência, ou seja, aqueles que tiveram contato muito próximo e prolongado com o paciente não tratado. [...] Sugere-se avaliar anualmente, **durante cinco anos** [grifo nosso], todos os contatos não doentes, quer sejam familiares ou sociais.” (Brasil, 2016b, p. 8).

Atualmente existem claras evidências do efeito protetor da vacina BCG contra a hanseníase. O estudo de Düppre *et al.* (2008) acompanhou 5.346 comunicantes durante um período de 19 anos, verificando que a incidência da doença entre os vacinados foi de 2,55/1.000 pessoas/ano, enquanto entre os não

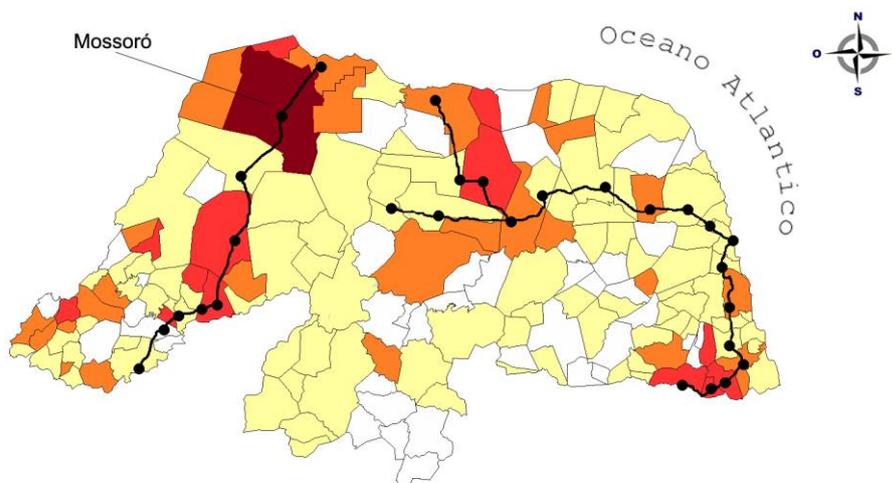
vacinados foi de 4,76/1.000 pessoas/ano. Os autores chamam atenção para o grupo que não tinha cicatriz vacinal e que não recebeu a vacina após a avaliação, no qual a incidência da hanseníase foi de 7,26/1.000 pessoas/ano. Nesse estudo a proteção conferida pelo BCG contra todas as formas da doença foi de 56% (IC95%=31-71%) e contra as formas MB foi de 85% (IC95%=49-96%).

1.5 Hanseníase no Estado do Rio Grande do Norte

Historicamente o Estado apresenta o menor coeficiente de detecção da Região Nordeste e um dos mais baixos do país. Em 2015 esse coeficiente foi de 7,81 CN/100 mil hab., bastante inferior aos estados vizinhos que registraram taxas de 20,64 CN/100 mil hab. no Ceará e 13,24 CN/100 mil hab. na Paraíba (Brasil, 2016a). Esse fato pode estar ligado à posição geográfica do Rio Grande do Norte, fora das rotas interestaduais e ao seu lento desenvolvimento econômico, que atraiu poucos imigrantes e retardou o surgimento das condições propícias para a disseminação da doença, como os aglomerados populacionais nas periferias de grandes cidades (Nobre *et al.*, 2015).

Apesar disso, no período de 2001 a 2013 cerca de 20% dos municípios do estado apresentaram coeficientes médios de detecção considerados altos, muito altos ou hiperendêmicos, segundo os parâmetros do Ministério da Saúde. Dentre eles está o município de Mossoró, localizado na região oeste do estado. Possivelmente em decorrência da baixa detecção, as estratégias adotadas para o controle da hanseníase no Rio Grande do Norte são tímidas, embora a capacitação de profissionais de saúde e a realização de campanhas para busca ativa de casos resultem sempre em incrementos importantes na detecção anual, como observado em 1988, 1997 e 2005 (Nobre, 1998; Nobre *et al.*, *op. cit.*).

A distribuição da endemia nos municípios do estado mostra uma interessante relação com duas antigas estradas de ferro, construídas no início do século XX e quase completamente desativadas há mais de 50 anos (Figura 4). Esse fato também foi observado no estado do Ceará por Kerr-Pontes *et al.* (2004) e pode estar associado ao maior desenvolvimento dos municípios ligados pelas ferrovias, numa mesma época em que possivelmente um maior número de pessoas infectadas pelo *M. leprae* se estabeleceu nas cidades então emergentes (Nobre *et al.*, *op. cit.*).



Parâmetros do Ministério da Saúde para avaliação dos coeficientes de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes

 0,00 a 1,99 - baixo	 10,00 a 19,99 - alto	 $\geq 40,00$ - hiperendêmico
 2,00 a 9,99 - médio	 20,00 a 39,99 - muito alto	 estradas de ferro

Figura 4 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes, por município de residência. Rio Grande do Norte – 2001 a 2013.
 Fonte: Nobre *et al.*, 2015; Brasil, 2016b, p. 12.

Na Região Nordeste as secas prolongadas são o principal motivo de migração. A grande seca de 1877-79 foi uma verdadeira hecatombe, quando aproximadamente três milhões de pessoas emigraram das áreas afetadas para as principais cidades e 600.000 nordestinos morreram nos estados do Ceará, Paraíba e Rio Grande do Norte. Os centros urbanos mais desenvolvidos enfrentaram um verdadeiro caos, sem condições de absorver a imensa massa de migrantes. Por isso, uma alternativa encontrada pelo governo brasileiro foi forçar o êxodo dessa população para trabalhar nos seringais dos estados do Pará e Amazonas (Villa, 2001).

Entre 1880 e 1889 a exportação da borracha pelo Brasil aumentou de 7.000 para 17.000 toneladas, abrindo novas frentes de trabalho e estimulando um fluxo contínuo de migrações do Nordeste para o Norte nas décadas seguintes, especialmente durante as grandes secas. Estima-se que entre 1890 e 1920 a Região Amazônica recebeu meio milhão de imigrantes, principalmente nordestinos.

Porém, as precárias condições de vida e o trabalho escravo fizeram com que muitos retornassem aos seus estados de origem (Neto, 2011).

Outra iniciativa do Governo Federal para lidar com o problema das secas foi usar a mão-de-obra de milhares de nordestinos na construção de ferrovias. Essas estradas teriam a função de integrar os municípios, promovendo o crescimento econômico através do transporte da produção agrícola e facilitando o socorro à população no caso de futuras calamidades. Desse modo, as cidades se desenvolveram às margens das estradas de ferro (Farias, 2008).

Acreditamos que o fluxo migratório bidirecional entre o Rio Grande do Norte e os seringais da Região Norte tenha contribuído diretamente para a importação da hanseníase para o estado, tendo em vista que no Pará a endemia já era um problema desde o início do século XIX. Essa hipótese encontra respaldo nas anotações do Dr. Varella Santiago, “leprologista” local (Figura 5) e nas observações de Souza-Araújo e do “Serviço Nacional de Lepra” referindo-se à doença no RN:

“Os riograndenses do Norte também costumam «fazer a Amazonia» e de lá elles têm trazido a lepra.”

Souza-Araújo, 1933, p. 281

“Parece que o hábito do nordestino de voltar de tempos em tempos à sua terra natal, e a crise da borracha do Amazonas, fazendo-os regressar definitivamente, tenham sido um fator de incremento da incidência nêsse Estado.”

SNL, 1960, p. 41

Desse modo, a introdução da hanseníase no Rio Grande do Norte parece ter sido tardia, séculos após ocorrer em outros estados brasileiros. O primeiro paciente foi diagnosticado em 1862 e apenas cinco outros casos ocorreram até 1900. Apesar do pequeno número de casos, o leprosário São Francisco de Assis foi aberto em 1926, seguindo a política nacional de isolamento. De acordo com o leprologista responsável pela instituição, Dr. Varella Santiago, dentre os primeiros casos internados apenas um tinha sinais da doença que haviam começado no século anterior (1898), enquanto todos os demais referiam sintomas após 1915 (Souza-Araújo, 1946).

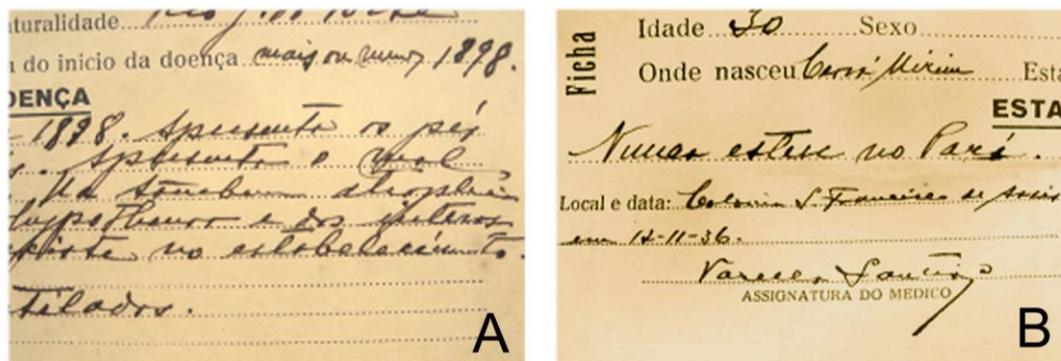


Figura 5 – Fichas de pacientes do Hospital-Colônia São Francisco de Assis em Natal.
A. Provavelmente o prontuário do caso mais antigo do leprosário, que segundo Souza-Araújo (1946) era o único com sintomas desde 1898.
B. Outro prontuário. Anotações feitas pelo Dr. Varela Santiago em 1936 mostrando a preocupação do médico com o histórico de migração dos doentes.

Fonte: Acervo do Departamento de História da UFRN.

Durante muitos anos o número de casos permaneceu baixo no estado, com detecção irregular. No período de 1946-1957 foram diagnosticados 87 pacientes, no entanto a detecção caiu de 18 no primeiro ano para quatro no último. Na década de 1960 o atendimento passou a ocorrer também no Dispensário, por dois médicos do exército, uma auxiliar de enfermagem e um paciente que realizava as baciloscopias. O acompanhamento era precário, não existindo registro em prontuários nem controle do número de casos em tratamento (Nobre, 1998).

A detecção caiu entre 1958-1969, período em que foram registrados apenas 39 casos. Até então, o atendimento aos pacientes era oferecido apenas em Natal, a capital do Estado. A realização de cursos de capacitação e implantação do tratamento em outros municípios somente ocorreu no final da década de 1970. O número de casos passou de 91 pacientes diagnosticados entre 1970-1979 para 544 entre 1980-1989, destacando-se dois picos de detecção (Figura 6). O incremento registrado em 1984 acompanhou a organização do registro central e visitas de supervisão aos municípios, e o de 1988 ocorreu no ano da campanha nacional, quando 130 casos foram notificados (*ibid.*).

Nos anos 1990, o programa estadual passou a atuar mais intensamente, com a implantação da PQT, a capacitação para profissionais de saúde e a retomada das campanhas educativas. Entre 1990-1999 foram diagnosticados 1.726 casos novos da doença, com ascensão contínua do coeficiente de detecção durante o período.

Destaca-se um terceiro pico da detecção ocorrido em 1997, ano em que o programa estadual trabalhou intensamente em 12 municípios prioritários, com recursos da Organização Mundial de Saúde (projeto LEC) e da ONG Britânica “The Leprosy Relief Association” (*ibid.*).

No período de 2001 a 2013 foram notificados 3.927 casos na população residente em 89% dos municípios do estado. Observa-se novo pico de detecção em 2005 (Figura 6), ano em que o estado contou com assessoria direta do Ministério da Saúde e desenvolveu uma oficina de trabalho, resultando em treinamentos e campanhas descentralizados em 80% dos municípios. Nesse intervalo, a metade dos casos ocorreu na população residente em Natal e Mossoró, que notificaram 620 e 1.421 casos respectivamente (Nobre *et al.*, 2015).

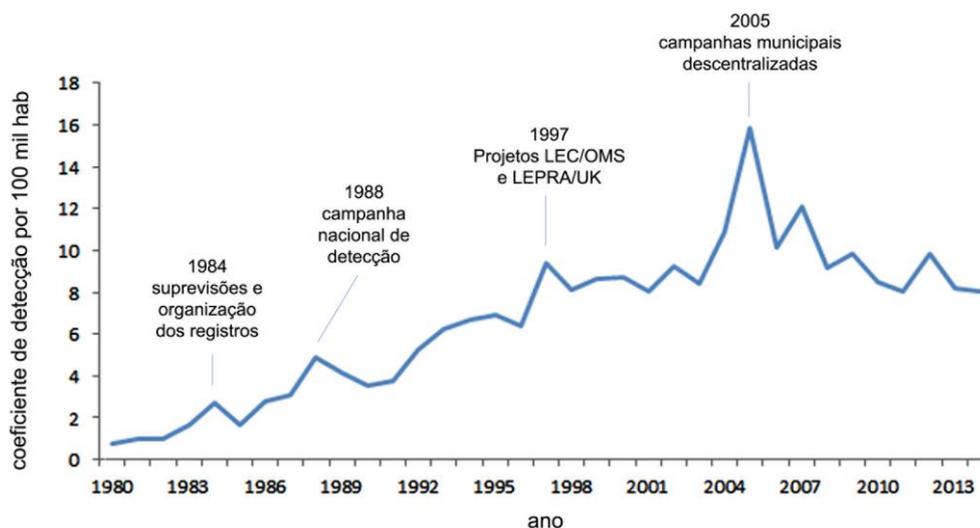


Figura 6 – Coeficientes anuais de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes e principais atividades de controle. Estado do Rio Grande do Norte – 1980 a 2014. Fonte: Nobre, 1998; Nobre *et al.*, 2015; SINAN-SES/RN.

Embora no período de 2008 a 2015 os coeficientes de detecção venham se mantendo estáveis em torno da média de 9 CN/100 mil hab., é muito preocupante o fato da detecção de casos no estado aumentar de forma tão evidente quando as atividades de controle são desenvolvidas de modo mais intenso. Por esse motivo, a Secretaria Estadual de Saúde precisa adotar estratégias mais concretas para o controle da hanseníase e executá-las de forma contínua.

1.6 Hanseníase em Mossoró/RN

1.6.1 Detecção de casos

Como muitas cidades do sertão nordestino, Mossoró surgiu como uma fazenda de gado. O povoado fundado em 1772 foi elevado à condição de vila em 1852. Entre 1857 e 1930 a cidade se desenvolveu rapidamente através da pecuária, da produção algodoeira e do comércio, tornando-se um importante centro de convergência para municípios do interior do Rio Grande do Norte, Paraíba e Ceará. Ao longo do século XX a cidade manteve um ritmo acelerado de crescimento, motivado especialmente pelo comércio, extração do sal marinho, fruticultura irrigada, e especialmente pela descoberta do petróleo no município em 1975. No período de 1940 a 1991 a população de Mossoró praticamente duplicou a cada década, mas desde então vem apresentando uma tendência à estabilização (Pinheiro, 2006).

Não encontramos registros sobre os primeiros casos de hanseníase em Mossoró, mas é interessante notar a citação de Souza-Araújo (1933, p. 282) sobre as obras do leprosário em Natal: “Com o donativo de 80 e tantos contos da firma Pereira Carneiro, de Mossoró, a Comissão iniciou as novas construções ao lado do velho lazareto, no segundo semestre de 1928”. Esse fato pode ou não significar que já existia uma preocupação dos comerciantes mossoroenses com a expansão da doença. Segundo o mesmo autor, entre 1926 e 1933 foram isolados 181 doentes no leprosário do RN, dentre eles 11 eram procedentes de Mossoró (6%) enquanto a maior parte era de Natal (46 pacientes = 25%).

Infelizmente o registro central de casos da Secretaria de Saúde do Estado só foi organizado em 1984 e embora tenham tentado resgatar as informações do leprosário, um incêndio ocorrido na instituição na década de 1970 destruiu grande parte dos prontuários (Nobre, 1998). Ainda assim, uma análise do antigo registro da SES e do atual banco de dados do SINAN estadual, revela que pelo menos desde a década de 1950, os doentes residentes em Mossoró vêm contribuindo com um elevado percentual dos casos notificados no Estado, como mostra a Tabela 1:

Tabela 1 - Percentual de casos novos de hanseníase detectados na população de Mossoró, dentre o total de casos notificados no Estado do Rio Grande do Norte - 1950 a 2015.

Período	Estado	Mossoró	Percentual
1950-1959	21	8	38%
1960-1969	34	13	38%
1970-1979	201	52	26%
1980-1989	544	137	25%
1990-1999	1.726	487	28%
2000-2009	2.837	1.048	37%
2010-2015	1.677	586	35%
Total	7.287	2.407	33%

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde/RN

A série histórica dos coeficientes de detecção no município só torna-se mais confiável a partir da década de 1980, revelando que a detecção em Mossoró também é diretamente influenciada pela execução de atividades de controle, especialmente pelas campanhas de diagnóstico (Figura 7):

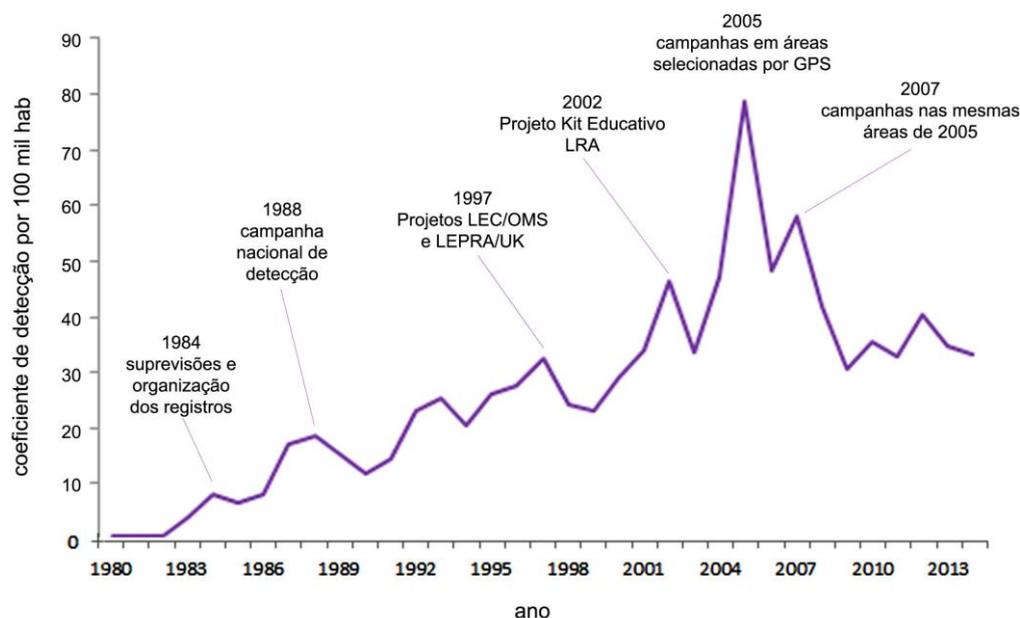


Figura 7 – Coeficientes anuais de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes e principais atividades de controle. Mossoró/RN – 1980 a 2014.

Fonte: SINAN-SES/RN

Os picos de detecção observados em Mossoró certamente influenciam o coeficiente do estado como um todo, ao mesmo tempo em que a política de controle

adotada pela SES influencia diretamente a detecção de casos no município. No entanto, os coeficientes de detecção observados em Mossoró atingem valores muito superiores aos do estado, destacando-se o período de 2002 a 2008 quando esse indicador esteve sempre acima de 40 CN/100 mil hab., nível considerado hiperendêmico.

Desse modo, Mossoró é um município prioritário para o controle da endemia no RN, não apenas por apresentar coeficientes de detecção considerados hiperendêmicos, mas também pela elevada concentração de casos na zona urbana do município, pela grande aglomeração de pacientes em bairros pobres, pelo elevado percentual de casos diagnosticados com grau 2 de incapacidade e pela importante detecção de casos novos durante atividades de busca ativa (Dias, Dias e Nobre, 2007; Queiroz *et al.*, 2010; Moura *et al.*, 2013).

1.6.2 Influência dos movimentos migratórios

Segundo Villa (2001), durante as grandes secas do final do século XIX Mossoró recebeu 117.000 migrantes. A localização da cidade no semiárido nordestino, aliada à sua importância econômica como polo comercial da região provocou o afluxo, não apenas de norte-rio-grandenses, mas também de milhares de cearenses e paraibanos. Assim como em Fortaleza, criou-se um “campo de concentração” para “abrigar” os retirantes, onde 36.000 pessoas morreram de fome e de sede, e muitas outras em consequência da violência ou de doenças como a varíola, que rapidamente dizimava centenas de migrantes.

Encontramos em diversas edições do jornal “O Mossoroense” no início do século XX, discussões acaloradas sobre o gravíssimo problema das secas que afetavam diretamente a cidade, o descaso dos políticos e o embarque dos migrantes em Porto Franco² com destino aos seringais (Figura 8):

² Porto Franco era a denominação do atual município de Areia Branca, localizado na costa oeste do Rio Grande do Norte, que por muitos anos funcionou como o principal elo do comércio e da indústria mossoroenses com os demais portos do Brasil e do exterior.



Figura 8 – Jornal “O Mossoroense”. Edições de 29 de abril e 24 de maio de 1904 com reportagens de capa sobre o grave problema das secas que afetavam o município e provocavam o embarque dos retirantes com destino ao Pará. Fonte: Museu Municipal de Mossoró/RN.

A cidade do Natal, localizada no litoral leste do estado, portanto distante do semiárido, recebeu um número muito menor de migrantes. Além disso, no início do século XX a cidade era influenciada por ideias higienistas defendidas especialmente pelo médico Januário Cicco, que inspiraram o saneamento da cidade e a modernização do mercado, do cemitério e dos matadouros públicos (Cicco, 1920).

Natal vivia também um importante movimento arquitetônico, com a criação de avenidas, praças e monumentos, refletindo a *Belle époque* europeia. A expansão da cidade com a construção dos bairros de Tirol e Petrópolis foi inspirada em novas regras de desenvolvimento urbano, levando à demolição de centenas de cabanas para dar espaço às ruas largas, que visavam à penetração do ar e do sol nas residências. Por esses motivos, a presença de retirantes era totalmente indesejada e aqueles que chegaram à cidade foram levados para colônias agrícolas nos municípios vizinhos, na época as “vilas” de Extremoz e Ceará-Mirim, ou foram forçados a embarcar para a Região Norte (Ferreira e Dantas, 2001).

Apesar do caos enfrentado pelo município de Mossoró, a migração trouxe uma grande oferta de mão-de-obra barata, parcialmente absorvida pelo comércio ou

empregada na execução de obras urbanas, destacando-se a construção da estrada de ferro, que teve o trecho “Porto Franco-Mossoró” inaugurado em 1915. O constante fluxo migratório provocado pelas secas e o crescimento do município com o desenvolvimento do comércio e da indústria levaram a um incremento populacional importante:

“No período compreendido entre 1926 e 1930, após o surgimento de empresas agroindustriais de grande porte em Mossoró, a acentuada concentração populacional ocorrida é demonstrada pela acelerada expansão de bairros residenciais, em especial Alto da Conceição, Bom Jardim, Paredões e Santo Antônio, sendo esses últimos mais carentes, ocupados predominantemente pela população de baixa renda. [...] os bairros cresceram mais rápido do que a infraestrutura.” (Pinheiro, 2006, p. 66)

Coincidentemente as áreas do município com maior concentração de casos de hanseníase situam-se nos bairros surgidos naquele período:

“Entre 1998 e 2002 foram diagnosticados 368 casos novos de hanseníase residentes no município, sendo 358 residentes na zona urbana (97,28%), que foram o objeto desse estudo. Destes, foram localizados e georreferenciados os endereços de 281 pacientes (78,5%). Os bairros mais acometidos foram: Barrocas (69 casos – 25%), Santo Antônio (39 casos – 14%), Bom Jardim (39 casos – 14%) e Paredões (14 casos – 5%).” (Dias, Dias e Nobre, 2005, p. s289)

Entre 1873 e 1927 a população de Mossoró passou de 7.748 para 20.300 habitantes e continuou crescendo num ritmo acelerado, registrando um incremento de 10.000 habitantes por década entre 1930 e 1960. No entanto, destaca-se o período de 1960-1970, quando a população aumentou em 46.462 habitantes em apenas 10 anos (incremento de 91%). Esse fato ocorreu com o rápido desenvolvimento da indústria, que atraiu as populações vizinhas em busca de trabalho. Infelizmente as décadas de 1970 e 1980 foram caracterizadas pela crise do setor e mecanização das salinas, com grande índice de desemprego. Além disso, outra grande seca ocorrida em 1979 gerou nova leva de migrantes para Mossoró, ocorrendo aumento da pobreza e da violência urbana. Nessas décadas registrou-se também um elevado incremento populacional (50%) com surgimento de novos bairros residenciais, como Abolição, destinado à classe operária, e Dix-Sept Rosado, Itapetinga e Bom Jesus, destinados às classes de baixa renda (Pinheiro, *op. cit.*).

É curioso observar que apesar do rápido crescimento do município, favorecido por constantes movimentos migratórios, e do surgimento de novas áreas de pobreza e adensamento populacional, a hanseníase se concentre até os dias atuais especialmente nos bairros surgidos no início do século XX. Esse fato parece reforçar a ideia da migração para os seringais como responsável pela importação de casos de hanseníase, já que no retorno parte desses indivíduos pode ter se instalado na promissora cidade de Mossoró, na mesma área onde seus familiares fixaram residência na década de 1920-1930. Vale ressaltar que ao longo do século XX o município de Natal tenha apresentado incrementos e adensamentos populacionais muito maiores que Mossoró, surgindo aglomerados subnormais em número bastante superior,³ mas que os coeficientes de detecção da doença sejam 7,5 vezes mais baixos do que aqueles verificados em Mossoró (Nobre *et al.*, 2015).

1.6.3 Estratégias de controle

O município vem sendo alvo das ações de controle da hanseníase desde 1978 quando o primeiro curso de capacitação para médicos foi administrado e a primeira unidade de tratamento implantada. Em 1984 recebeu diversas supervisões uma vez que “concentrava a maior parte dos casos do interior do estado”, quando se investiu no diagnóstico precoce especialmente pelo exame de comunicantes. O evidente aumento na detecção observada nos anos 1990 fez com que Mossoró fosse incluído como município prioritário no projeto desenvolvido com apoio da LEPRO/UK e da OMS (Projeto LEC), ambos executados em 1997. Como resultado ocorreu um aumento de 25% na detecção de casos novos no município em relação a 1996 (Nobre, 1998).

A partir de 2006 o Laboratório de Imunogenética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte passou a desenvolver pesquisas em hanseníase, especialmente em Mossoró por ser uma área hiperendêmica. Os projetos vêm sendo desenvolvidos em parceria com o Programa Municipal de Controle da Hanseníase, e viabilizaram a execução de algumas das estratégias que serão descritas a seguir.

³ Enquanto a população de Mossoró passou de 40.000 habitantes em 1940 para 259.815 em 2010, em Natal o número de habitantes aumentou de 54.836 para 803.739 no mesmo intervalo. (Pinheiro, 2006; Silva, 2001). Em 2010 o Censo Demográfico contabilizou cinco aglomerados subnormais em Mossoró e 41 em Natal. (IBGE, 2010).

1.6.3.1 Campanhas de diagnóstico

Em 2002 o município fez parte do “Projeto Kit Educativo”, desenvolvido nos seis municípios mais endêmicos dos estados do Ceará, Paraíba e Rio Grande do Norte, com apoio da LRA (The Leprosy Relief Association). A campanha incluiu o treinamento de profissionais de saúde e atividades educativas para a comunidade, com realização de palestras, distribuição de material informativo e propaganda no rádio e televisão. Para medir o impacto das atividades os ACS aplicaram questionários aleatoriamente na comunidade, antes e após a campanha, que demonstraram disseminação do conhecimento sobre a doença e redução do preconceito. Nesse ano registrou-se um aumento de 30% na detecção de casos novos em Mossoró, com relação a 2001 (Nobre, Castro e Jones, 2002).

Em 2005 foram desenvolvidas campanhas descentralizadas, em áreas escolhidas com base no mapeamento de casos por GPS (Figura 9). Essa estratégia inovadora levou à detecção de 104 casos novos em apenas quatro semanas, o que correspondeu a 50% de todos os casos diagnosticados naquele ano e elevou o coeficiente de detecção de 51,6 para 93,4 CN/100 mil hab. entre 2004 e 2005. Apesar da inclusão de outras áreas pobres, porém sem aglomeração de casos, como o bairro da Abolição, 72% dos casos da campanha foram detectados nos bairros reconhecidamente hiperendêmicos, como Barrocas, Bom Jardim, Santo Antônio, Belo Horizonte, Lagoa do Mato e Alto da Conceição (Dias, Dias e Nobre, 2007).

Dentre os casos novos detectados predominaram as mulheres (75%) e as formas paucibacilares (67%). Os custos das campanhas nas áreas selecionadas foram cinco vezes menores que os da campanha de 2002, quando as atividades foram realizadas em toda a área do município. Em 2007 a Secretaria Municipal de Saúde repetiu a experiência de 2005, nas mesmas áreas escolhidas anteriormente, registrando novo pico de detecção (informação verbal)⁴.

⁴ Informação fornecida por Márcia Célia Freitas de Souza em 08 de agosto de 2016.

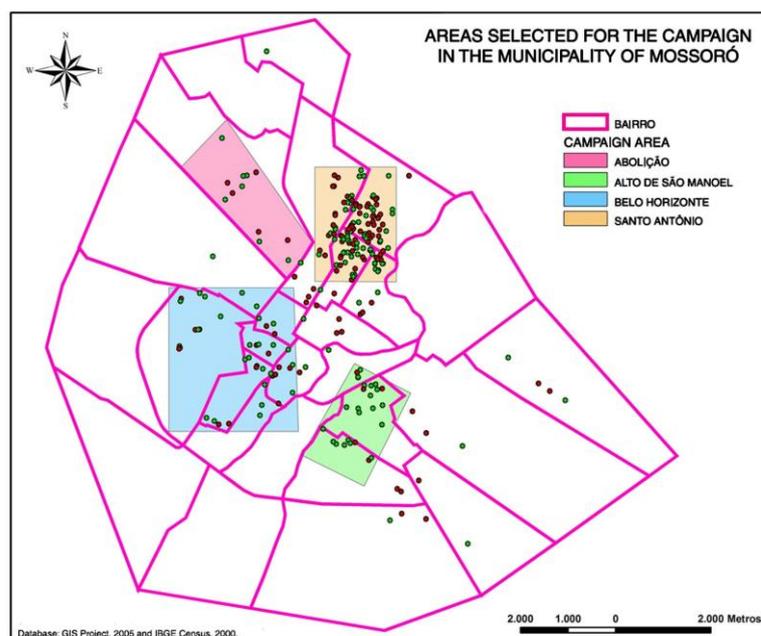


Figura 9 – Áreas selecionadas para a realização de campanhas de detecção da hanseníase no município de Mossoró, a partir do mapeamento de casos por GPS.
 Fonte: Dias, Dias e Nobre, 2007.

Em 2013 o município contou com a parceria da Sociedade Brasileira de Dermatologia para a realização de nova campanha de detecção. Durante 15 dias os ACS de bairros selecionados distribuíram material educativo, realizaram triagem e encaminharam pessoas com lesões suspeitas para o exame médico. A campanha foi realizada em um único dia, com diagnóstico de 10 casos novos entre 97 indivíduos atendidos. O sexo feminino predominou entre as pessoas que compareceram para exame (58%). Foram detectados sete casos PB e três MB. Os diagnósticos foram feitos por médicos especialistas, com biópsia cutânea na maioria dos casos, reduzindo a possibilidade de erro diagnóstico e confirmando a elevada endemicidade do município (Nobre *et al.*, 2013).

1.6.3.2 Pobreza e áreas de risco

O georreferenciamento inicial de 258 casos feito em 2005 foi expandido para 808 casos em 2006, alcançando 77% do total notificado no período 1995-2006 (Queiroz *et al.*, 2010). O novo mapeamento confirmou que a distribuição dos casos não ocorre de forma aleatória na área urbana do município, identificando agregação

espacial em dois “clusters” principais, que correspondem às áreas hiperendêmicas identificadas anteriormente (Figura 10).

Nesse estudo os coeficientes médios de detecção foram calculados por setores censitários, revelando que em 20% deles a taxa era de pelo menos 5,14 casos/10 mil hab., chegando a 31,6 casos/10 mil hab. dentro dos “clusters”⁵. A comparação das taxas de detecção com indicadores socioeconômicos por setores censitários mostrou haver correlação entre a distribuição da endemia e a pobreza, expressa pela baixa renda, analfabetismo, destino inadequado do lixo, ausência de banheiro e água encanada, além de elevado número de habitantes por domicílio.



Figura 10 – Distribuição espacial de 808 casos de hanseníase diagnosticados entre 1995-2006 em Mossoró, demonstrando a área de maior risco.

Fonte: Adaptado de Queiroz *et al.*, 2010.

Com relação ao primeiro georreferenciamento esse estudo mapeou o triplo de casos, mesmo assim demonstrou-se agregação espacial da endemia nos mesmos bairros observados anteriormente, o que confirmou a importância de concentrar as atividades de controle da hanseníase nessas áreas.

⁵ Observar que o coeficiente de detecção está expresso por 10.000 e não por 100.000 habitantes.

1.6.3.3 Controle de comunicantes

Além do exame de comunicantes realizado rotineiramente pela SMS, essa atividade foi incluída como parte de um dos projetos de pesquisa realizado em parceria com a UFRN em 2006. Com base no mapeamento dos casos, foram selecionados pacientes residentes nas áreas dos “clusters” para visitas domiciliares e controle de comunicantes, com o objetivo de detectar outros casos ainda sem diagnóstico. Foram visitadas 258 residências e examinadas 719 pessoas. Nesse estudo foram examinados não apenas os comunicantes domiciliares, mas também indivíduos residentes nos dois domicílios imediatamente vizinhos.

No total foram visitados 82 pacientes com diagnóstico anterior de hanseníase, 209 comunicantes domiciliares e 428 vizinhos. Durante as visitas 62 pessoas foram identificadas com lesões suspeitas de hanseníase e agendadas para avaliação pelo especialista na unidade de saúde. A partir do exame clínico e histopatológico foram confirmados 15 casos novos da doença, com taxa de detecção de 2,4% no grupo de pessoas sem diagnóstico anterior. Dentre os casos novos detectados, 11 eram PB (73,3%) e quatro MB (26,6%).

Seis dos casos novos (40%) eram comunicantes domiciliares e nove (60%) eram vizinhos, não havendo diferenças entre a taxa de detecção nos dois grupos (Tabela 2). Ambos os grupos tinham a mesma constituição com relação aos anos de estudo, renda *per capita* e número de pessoas residentes no domicílio. Dentre o total de indivíduos examinados 264 (36,7%) tinham menos de 20 anos de idade e 156 (21,7%) tinham 50 anos ou mais. Com relação ao tempo de moradia no bairro, 586 pessoas (81,6%) residiam no local há quatro anos ou mais.

Tabela 2 – Casos novos de hanseníase detectados em visitas domiciliares de acordo com o tipo de contato. Mossoró/RN – janeiro e fevereiro de 2006.

Caso novo	Tipo de contato		Total n(%)
	Domiciliar n(%)	Extradomiciliar n(%)	
Sim	6 (2,9)	9 (2,1)	15 (2,4)
Não	203 (97,1)	419 (97,9)	622 (97,6)
Total	209 (100,0)	428 (100,0)	637 (100,0)

p=0.555

Fonte: Adaptado de Moura *et al.* (2013).

No total foram visitadas 202 famílias, das quais 36 (17,8%) referiam conviver com mais de um caso de hanseníase, dentro ou fora do domicílio. Os resultados desse estudo mostram que numa área hiperendêmica grande parte da população entra em contato com o *M. leprae*, portanto as ações de controle devem ser abrangentes, indo além do exame dos comunicantes domiciliares.

1.6.3.4 Sorologia e grupos de risco

Dentre os comunicantes examinados em 2006 durante as visitas domiciliares, foram coletadas 360 amostras de sangue para estudos de sorologia, sendo 183 contatos de casos PB e 167 contatos de formas MB. A presença de anticorpos contra antígenos específicos do *M. leprae* (LID-1 e LID-NDO) foi pesquisada por ensaio imunoenzimático (ELISA). No total 11,9% dos comunicantes foram positivos para LID e 17,8% foram positivos para LID-NDO. Os contatos de casos MB apresentaram densidade óptica média (DO) mais elevada do que os contatos de casos PB (Amorim *et al.*, 2016).

Após 10 anos do primeiro estudo, uma análise retrospectiva do banco de dados do SINAN Estadual mostrou que 12 desses comunicantes haviam sido notificados posteriormente como casos de hanseníase, em média 31 meses após as visitas domiciliares (com variação entre 3-79 meses). Dentre os comunicantes que desenvolveram a doença 25% tinham sorologia positiva anti-LID e 33,3% anti-LID-NDO quando coletados em 2006. Observou-se que o grupo que desenvolveu a doença apresentava DO média mais elevada do que o grupo que não desenvolveu (LID-1= 0,480 *versus* 0,267; LID-NDO=0,879 *versus* 0,492; $p<0,01$) (Amorim *et al.*, 2016).

Esse estudo confirmou que os indivíduos mais expostos à infecção são os comunicantes de pacientes com formas MB e sugere que a sorologia pode ser usada como instrumento auxiliar para a detecção de comunicantes com maior risco de adoecer, o que pode contribuir diretamente com a detecção precoce da hanseníase.

1.7 Justificativa

A meta de eliminação da hanseníase foi alcançada globalmente e a PQT tornou-se o esquema de tratamento padrão, sendo adotada em todos os países do mundo. Apesar disso, é crescente o número de publicações que questionam o impacto dessas conquistas sobre a transmissão e controle da doença. A endemia continua sendo um importante problema de saúde pública no Brasil e no município de Mossoró/RN, onde apesar da intensificação nas atividades de controle, o coeficiente de detecção de casos novos continua elevado.

Embora o modo de transmissão da hanseníase permaneça controverso, a eliminação de bacilos pelas vias aéreas superiores de pacientes não tratados é bem documentada, sendo comprovado que indivíduos que convivem com casos MB, constituem o principal grupo de risco para a doença. Desse modo, parece lógico que as estratégias para bloquear a transmissão da hanseníase deveriam incluir obrigatoriamente atividades para detectar e tratar indivíduos com formas MB. Porém, as campanhas de diagnóstico baseiam-se principalmente na identificação do principal sinal cardinal da hanseníase, definido como lesões de pele com perda de sensibilidade. No entanto, cerca de 30% dos pacientes, especialmente de casos MB, não apresentam essa característica. Em Mossoró observamos que as campanhas de diagnóstico vêm resultando especialmente na detecção de casos PB.

É necessário analisar a tendência da endemia no município através dos seus indicadores epidemiológicos, com o objetivo de verificar se a busca ativa de casos seguida pelo tratamento com a PQT vem interferindo favoravelmente sobre a diminuição da transmissão. Nesse sentido, o exame de escolares proposto pelo Ministério da Saúde, pode ser uma ferramenta importante para avaliar a transmissão recente da doença no município. Embora essa estratégia também favoreça a detecção de formas PB, a identificação desses casos pode apontar fontes de infecção não tratadas.

Acreditamos que o bloqueio da transmissão da hanseníase só pode ser alcançado através da busca ativa e tratamento de casos MB, sendo necessário avaliar estratégias mais específicas que possam ser adotadas com essa finalidade.

A nossa experiência anterior ao doutorado, analisando os casos da doença notificados no Rio Grande do Norte, revelou aspectos interessantes da hanseníase MB. No período de 1950 a 2012 foram notificados no estado 4.539 casos da doença, com evidente inversão no percentual de apresentações clínicas com relação ao sexo dos doentes, pois enquanto 62% dos homens foram classificados como MB, 63% das mulheres eram PB. Além disso, observamos que com o aumento da idade do paciente no diagnóstico ocorria ascensão progressiva no percentual de casos MB, como mostra a Figura 11:

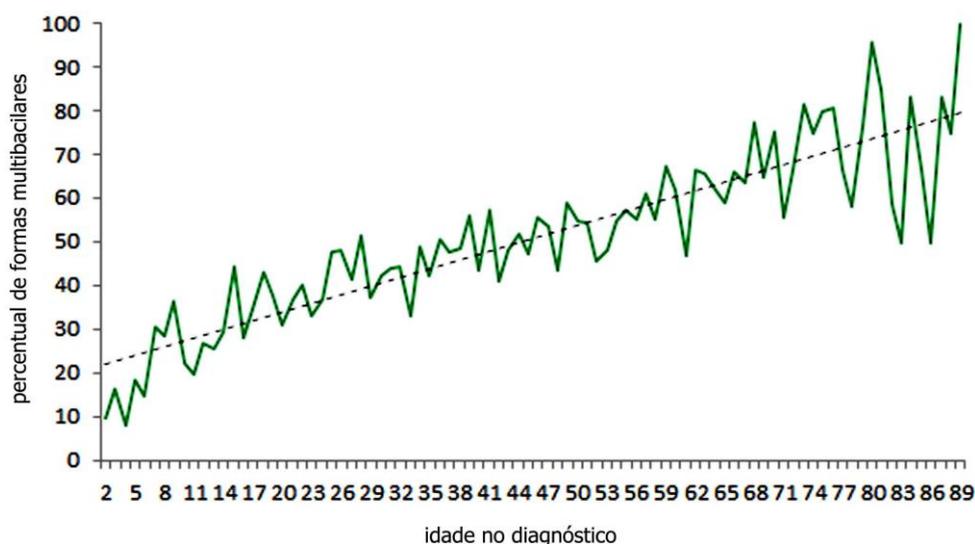


Figura 11 – Percentual de casos de hanseníase classificados como multibacilares, com relação à idade do paciente no momento do diagnóstico. Rio Grande do Norte (1950 a 2012).
Fonte: SINAN-SES/RN

De fato, alguns autores têm apontado que os homens são mais afetados pela hanseníase do que as mulheres, especialmente pelas formas MB. No entanto, essa associação é geralmente explicada pelo comportamento social dos homens, com maior exposição ao bacilo do que as mulheres. Outra explicação é que os homens procuram menos os serviços de saúde, o que retarda o diagnóstico e favorece a progressão da doença para formas MB.

Com relação à idade, a literatura discute a associação entre hanseníase MB e idosos apenas em estudos epidemiológicos sobre o declínio da endemia ocorrido em países como Noruega, Estados Unidos e Japão. Entretanto, o papel de fatores biológicos como a interferência da imunossenescência na resposta imune não é discutida nos estudos sobre a doença.

No Rio Grande do Norte a endemia não parece estar em declínio, nem as mulheres parecem viver reclusas no lar. Portanto, as nossas observações nos levaram à hipótese de que a hanseníase MB é mais frequente no sexo masculino e nos idosos independentemente da intensidade de exposição ao bacilo, do diagnóstico tardio ou da força de transmissão da endemia. Por isso, supomos que a adoção de medidas que permitam aumentar a detecção de casos nesses grupos populacionais, possa ser útil para diminuir as fontes de infecção pelo *M. leprae* na comunidade.

Desse modo, na sua essência essa tese é um estudo sobre a hanseníase multibacilar. Utilizaremos como modelo o município de Mossoró/RN, onde analisaremos a situação atual da hanseníase e selecionaremos áreas endêmicas para desenvolver estratégias que possibilitem identificar e tratar pacientes com formas MB da doença, responsáveis pela transmissão do bacilo de Hansen.

Além disso, aprofundaremos o estudo sobre essa aparente associação entre a hanseníase MB, o sexo masculino e os idosos, investigando se esses indivíduos constituem uma população-alvo para busca ativa dessa forma da doença. As atividades serão executadas em conjunto com a Secretaria Municipal de Saúde, para que aquelas bem sucedidas possam ser repetidas a médio e longo prazo, visando bloquear a transmissão da hanseníase no município.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a situação atual da hanseníase em Mossoró/RN e executar estratégias que permitam identificar indivíduos com formas multibacilares da doença, bloqueando a transmissão do *Mycobacterium leprae* com a poliquimioterapia.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Avaliar a endemia no município de Mossoró/RN através da série histórica dos seus indicadores epidemiológicos.

2.2.2 Mapear os coeficientes de detecção da doença por bairros do município e selecionar áreas endêmicas para a execução de estratégias de controle.

2.2.3 Identificar focos de transmissão recente da hanseníase no município, através da busca ativa de casos em crianças, detectando e tratando as suas possíveis fontes de infecção.

2.2.4 Analisar os coeficientes de detecção da hanseníase multibacilar de acordo com a faixa etária e o sexo dos casos notificados, identificando grupos-alvo para atividades de controle.

2.2.5 Comparar o índice baciloscópico de pacientes com hanseníase, por faixa etária e sexo, verificando diferenças que auxiliem na identificação de grupos-alvo para busca ativa de casos multibacilares.

2.2.6 Realizar busca ativa da hanseníase multibacilar em idosos de área endêmica de Mossoró/RN, através da sorologia com o antígeno PGL-I e do exame clínico, bloqueando fontes de infecção com a poliquimioterapia.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com desenho misto, com um componente retrospectivo utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica e um componente seccional para detecção de casos de hanseníase.

Para atingir os nossos objetivos específicos foram desenvolvidos quatro estudos distintos, dos quais detalharemos a metodologia separadamente.

3.1 ANÁLISE DA ENDEMIAS EM MOSSORÓ/RN

3.1.1 Fonte de dados

As informações sobre os casos de hanseníase residentes em Mossoró foram obtidas do banco de dados estadual do SINAN através da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte (SES/RN). Optou-se por utilizar o banco de dados estadual em vez da base municipal, pela possibilidade de algum paciente de Mossoró buscar atendimento em Natal ou em outros municípios do Estado.

Os dados da população de Mossoró (2001 a 2013) por idade e sexo, assim como os dados populacionais por bairro de residência (2007) foram obtidos no escritório regional do IBGE no município.

3.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes notificados como “caso novo”, definido pelo Ministério da Saúde como uma pessoa com sinais e sintomas de hanseníase e que nunca recebeu qualquer tratamento específico para a doença (Brasil, 2016b).

Para o cálculo dos indicadores epidemiológicos e operacionais foram incluídos os casos novos notificados entre 2001 e 2013. Para o mapeamento dos casos por bairros foram incluídos os casos novos notificados entre 2002 e 2012, pois naquele momento o ano de 2013 ainda não havia terminado.

3.1.3 Indicadores epidemiológicos e operacionais

Foram calculados os principais indicadores utilizados para monitoramento da epidemia, recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2016b) e pela literatura internacional (Irgens, 1980; ILEP, 2001).

Os dados do SINAN estadual foram analisados pelo programa Epi Info (versão 7.0.9.7), gerando tabelas de dados agrupados por ano do diagnóstico, bairros de residência, sexo, idade no diagnóstico, classificação operacional e grau de incapacidade no diagnóstico. As tabelas foram exportadas para Microsoft Excel (versão 14.0.4760.1.000/2010) onde as faixas etárias foram definidas e os indicadores calculados.

3.1.3.1 Coeficientes anuais de detecção de casos novos

É o quociente entre o número de casos novos diagnosticados no ano e a população do município no mesmo ano. Além do coeficiente geral de detecção, o indicador foi calculado separadamente para o sexo masculino e feminino, utilizando-se o número de casos novos notificados em cada sexo e a população correspondente no mesmo ano. Os resultados são expressos por 100.000 habitantes.

3.1.3.2 Razão de sexo

É o quociente entre o coeficiente de detecção do sexo masculino e o coeficiente de detecção do sexo feminino.

3.1.3.3 Coeficientes anuais de detecção de casos novos por faixas etárias

Foram calculados os coeficientes de detecção na população com menos de 15 anos e com 60 ou mais anos de idade. Os coeficientes são o resultado do quociente entre o número de casos novos detectados no ano por faixa etária e a população da faixa etária correspondente no mesmo ano. Os resultados são expressos por 100.000 habitantes.

3.1.3.4 Percentual de casos novos em mulheres, em crianças e em idosos.

É a proporção de casos novos notificados em mulheres, em menores de 15 anos de idade e em pacientes com 60 ou mais anos de idade, por cada 100 casos novos notificados no ano.

3.1.3.5 Percentual de formas multibacilares

É a proporção de casos novos classificados como MB por cada 100 casos novos notificados no ano.

3.1.3.6 Percentual de casos com grau de incapacidade física avaliado no diagnóstico

É a proporção de casos novos que realizaram avaliação neurológica no momento do diagnóstico, por cada 100 casos novos detectados no ano.

3.1.3.7 Percentual de casos com grau 2 de incapacidade física no diagnóstico

É a proporção de casos novos diagnosticados com incapacidade grau 2 por cada 100 casos novos detectados e avaliados no ano.

3.1.3.8 Percentual de casos curados nos anos das coortes

É a proporção de casos novos curados dentre os casos diagnosticados nos anos das coortes. As coortes são constituídas pelos casos PB detectados no ano anterior e pelos casos MB detectados dois anos antes do ano da avaliação.

3.1.3.9 Percentual de contatos examinados

É a proporção de comunicantes examinados nos anos das coortes em relação ao total de comunicantes registrados nos mesmos anos. As coortes são definidas do mesmo modo que para o cálculo do percentual de curados.

3.1.4 Mapeamento dos coeficientes de detecção por bairros do município

Foram calculados os coeficientes médios de detecção no período de 2002 a 2012, pelo quociente entre a média aritmética do número anual de casos novos diagnosticados no período por bairros de residência, e a população do bairro correspondente registrada na contagem da população de 2007 (meio do período). Os resultados são expressos por 100.000 habitantes. Os coeficientes foram calculados para o total de casos novos e separadamente para os casos MB.

Os dados foram mapeados utilizando-se o software QGIS (Open Source Geospatial Foundation, versão 2.14.3-Essen).

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE FOCOS DE TRANSMISSÃO RECENTE

3.2.1 Desenho do estudo

Com base no mapeamento dos casos residentes no município (2002 a 2012), foram selecionados três bairros contíguos (Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim) onde os coeficientes médios de detecção geral atingiram níveis considerados hiperendêmicos de acordo com os parâmetros do Ministério da Saúde (Brasil, 2016b). Nesses bairros os coeficientes médios de detecção da hanseníase MB também atingiram níveis hiperendêmicos ou muito altos⁶.

O estudo foi desenvolvido do em duas etapas: na primeira realizou-se busca ativa de casos através do exame de escolares, e na segunda realizou-se o exame dos comunicantes dos casos detectados nas crianças, buscando identificar e tratar outros casos da doença, especialmente pacientes MB.

A busca ativa de casos em crianças foi realizada nas oito escolas municipais de ensino fundamental existentes nos três bairros selecionados.

⁶ Tendo em vista que não existem parâmetros definidos para a análise dos coeficientes de detecção da hanseníase por classificação operacional, utilizamos arbitrariamente os mesmos parâmetros definidos para a análise do coeficiente geral.

3.2.2 População do estudo

3.2.2.1 Escolares

O ensino fundamental corresponde a uma etapa do ensino no Brasil que engloba do 1º ao 9º ano da educação básica, sendo obrigatória a matrícula de crianças a partir dos seis anos de idade (Arelaro, 2005). Embora a faixa etária prevista para o ensino fundamental seja dos seis aos 14 anos de idade, ainda encontram-se alunos com mais de 15 anos nesse nível de ensino.

Segundo a Secretaria Municipal de Educação (SME) de Mossoró, dentre as oito escolas incluídas na pesquisa, cinco ofereciam o ensino fundamental completo, com turmas do 1º ao 9º ano, enquanto três tinham turmas apenas do 1º ao 5º ano. No ano do estudo (2013) o total de alunos matriculados nas oito escolas era de 3.399, dos quais 1.573 tinham entre seis e 10 anos de idade (46,3%), 1.434 entre 11 e 15 anos (42,2%) e 392 tinham mais de 15 anos de idade (11,5%). A informação da SME incluía no grupo com mais de 15 anos os alunos de cursos noturnos da EJA (Educação de Jovens e Adultos). Dentre os alunos na faixa etária dos seis aos 15 anos de idade, havia 1.553 meninos e 1.454 meninas.

3.2.2.2 Comunicantes

Os casos de hanseníase detectados entre os escolares foram denominados “casos índices”. Os seus comunicantes foram denominados “contatos próximos”, quando conviviam frequentemente com o caso índice em relações domiciliares. A denominação de “contatos sociais” foi usada exclusivamente para designar professores e funcionários das escolas. Quando o caso índice frequentava o domicílio de vizinhos ou amigos (inclusive amigos da escola) esses comunicantes foram considerados como “contatos próximos”.

Após a confirmação diagnóstica, a importância do controle de comunicantes foi explicada aos pais ou responsáveis pelas crianças, oferecendo-se a possibilidade dos contatos próximos serem examinados em visitas domiciliares. Os contatos sociais foram examinados em cada instituição de ensino.

Os contatos próximos foram subdivididos em:

- a) Comunicantes domiciliares: todos os indivíduos que moravam no mesmo domicílio que o caso índice.
- b) Comunicantes extradomiciliares: indivíduos que não residiam no mesmo domicílio, mas frequentavam o domicílio do caso índice ou tinham os seus domicílios frequentados por ele. Nesse grupo foram incluídos vizinhos, amigos e parentes.

3.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram examinados apenas os alunos que apresentaram autorização por escrito dos pais ou responsáveis, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (apêndice 2). Foram excluídos os escolares que se recusaram ao exame, ainda que o procedimento tivesse sido autorizado.

Foram excluídos os comunicantes residentes na zona rural de Mossoró/RN ou em outros municípios. Foram excluídos ainda os comunicantes que não concordaram voluntariamente com o exame, ou aqueles ausentes apesar das repetidas visitas aos domicílios ou às escolas.

3.2.4 Amostragem

Tendo em vista a importância da busca ativa de casos para o controle da hanseníase e o número limitado de alunos matriculados nas escolas selecionadas, optou-se por utilizar amostragem não probabilística (por conveniência), oferecendo a oportunidade de exame a todos os alunos. O mesmo tipo de amostragem foi estabelecido para o exame dos comunicantes.

3.2.5 Atividades preparatórias

3.2.5.1 Capacitação de examinadores

Para o exame dos escolares foram treinados previamente 47 estudantes de medicina da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN). O treinamento foi feito como Curso de Extensão Universitária da UFRN e teve duração de 30

horas-aula, abordando aspectos clínicos e epidemiológicos da hanseníase e de outras doenças de interesse sanitário no município de Mossoró/RN.

Além das aulas teóricas os alunos de medicina receberam treinamento prático para a realização do exame dermatológico e dos testes de sensibilidade cutânea.

3.2.5.2 Preparação dos professores, alunos e familiares

No mês de abril de 2013, anteriormente à busca ativa nas escolas, foi realizada em conjunto com a SME uma reunião com 180 professores e diretores das escolas selecionadas, para descrever os objetivos e a metodologia da pesquisa, esclarecendo dúvidas e transmitindo orientações básicas atuais sobre a hanseníase, com ênfase na baixa transmissibilidade, tratamento e cura.

Nos meses de maio e junho (antes do exame dos alunos), os professores desenvolveram atividades educativas para as crianças nas escolas, através de pesquisa, teatro e concurso de redação sobre a doença. Ao mesmo tempo foram realizadas reuniões com os pais dos alunos, em cada escola, para esclarecer sobre os objetivos da pesquisa e os procedimentos que seriam adotados para o exame das crianças. Nessas reuniões realizou-se a leitura conjunta e o esclarecimento do TCLE, que foi distribuído para que as crianças o trouxessem assinado nos dias agendados para o exame.

3.2.6 Procedimentos

3.2.6.1 Exame de escolares

Foram realizadas três visitas a cada uma das oito escolas. O exame das crianças foi feito pelos alunos de medicina previamente treinados, com supervisão de dois médicos hansenólogos. Na presença de lesões cutâneas foram realizados os testes de sensibilidade superficial com monofilamentos de Semmes-Weinstein de 0,05 e 0,2 g (Sorri-Bauru). Os casos com lesões de pele com alteração de sensibilidade aos monofilamentos foram encaminhados para uma segunda avaliação na Unidade de Saúde.

3.2.6.2 *Exame de comunicantes*

Os contatos próximos foram examinados por médico hansenólogo durante visitas domiciliares. Os contatos sociais foram examinados nas escolas onde trabalhavam. Todos os comunicantes responderam verbalmente a um questionário sobre idade, sexo, tempo em que mantêm contato com o caso índice e tipo de convivência com relação ao número e duração dos encontros (apêndice 3).

Todos os voluntários foram submetidos ao exame dermatoneurológico, verificando-se a presença de cicatriz de BCG. Os contatos próximos sem lesões suspeitas de hanseníase foram encaminhados para vacinação com BCG na rede municipal de saúde seguindo as normas do Ministério da Saúde (Brasil, 2016b). Nos indivíduos com história prévia de hanseníase, as informações sobre o ano do diagnóstico, classificação operacional, desfecho do tratamento e tempo desde o término da PQT foram conferidos no banco de dados do SINAN estadual.

3.2.6.3 *Diagnóstico e tratamento da hanseníase*

Após a triagem inicial nas escolas e nas residências, os indivíduos com suspeita de hanseníase foram encaminhados para o Posto de Atendimento Médico do Bom Jardim, centro municipal de referência para hanseníase em Mossoró, para repetição do exame clínico e realização dos exames complementares em ambiente adequado. O diagnóstico da hanseníase foi estabelecido com base em critérios clínicos, de acordo com as normas nacionais (Brasil, 2016b).

A sensibilidade das lesões foi verificada com tubos de ensaio contendo água a 45° C realizando-se controle da temperatura do tubo imediatamente antes de cada teste. Tendo em vista que na hanseníase indeterminada a alteração da sensibilidade cutânea pode ser discreta e o resultado do teste da histamina é incompleto na lesão (Talhari *et al.*, 2014), esse resultado foi adotado como critério diagnóstico complementar indispensável na suspeita dessa forma da doença. Para o teste utilizou-se a solução milesimal de cloridrado de histamina (Alergofar, lote 14/3256).

Todos os casos confirmados foram tratados com PQT pela equipe da ESF, numa unidade de saúde próxima a residência do paciente. Todos os pacientes foram reexaminados após o tratamento específico.

3.2.6.4 Sorologia

A sorologia para detecção de anticorpos anti-PGL-I foi realizada em todos os casos índices e comunicantes. Após assepsia com álcool a 70% foram coletados 5 µl de sangue da polpa digital em capilar heparinizado, depositando-o no receptáculo do teste de fluxo lateral (“ML Flow”, IPTSP/UFG, lotes 14/001 e 14/003) em conjunto com solução carreadora, de acordo com protocolo publicado (Bührer-Sékula *et al.*, 2003). A positividade ao teste foi classificada em escala crescente (1+, 2+, 3+ e 4+) de acordo com a intensidade da coloração da linha de teste.

3.2.6.5 Exame histopatológico

Os casos de hanseníase diagnosticados clinicamente foram submetidos à biópsia da lesão cutânea para classificação de acordo com os critérios de Ridley-Jopling (1966). Os fragmentos de pele foram obtidos após assepsia cutânea com álcool a 70% e anestesia local com xylocaína a 2%, utilizando-se “punch” de 4 mm. O material foi conservado em formol a 10% até processamento das amostras. As biópsias dos casos índices foram analisadas no Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro/RJ), enquanto as biópsias dos casos em comunicantes foram analisadas no Laboratório de Anatomia Patológica da UFRN.

Na ausência de bacilos álcool-acido resistentes, os achados do exame histopatológico foram classificados segundo o grau de probabilidade para o diagnóstico de hanseníase, de acordo com os critérios publicados por Barbieri *et al.* (2014) e descritos a seguir:

- a) Alta probabilidade – Infiltrado inflamatório envolvendo filetes nervosos.
- b) Média probabilidade – Infiltrado inflamatório granulomatoso sem identificação de filetes nervosos.
- c) Baixa probabilidade – Infiltrado inflamatório granulomatoso esparso, com filetes nervosos cutâneos preservados ou infiltrado inflamatório não-granulomatoso e filetes nervosos não identificados.
- d) Outras dermatoses – Nenhum dos achados acima ou aspectos característicos de outras dermatoses.

Para análise dos resultados os achados histopatológicos foram agrupados em: 1) probabilidade alta ou média ou 2) probabilidade baixa ou outras dermatoses, seguindo metodologia utilizada pelos mesmos autores.

3.2.6.6 *Reação em cadeia da polimerase*

Tendo em vista que muitas vezes os casos iniciais de hanseníase na infância apresentam manifestações discretas, nas crianças com suspeita de hanseníase realizou-se um raspado intradérmico no mesmo local da biópsia, para pesquisa do *M. leprae* por reação em cadeia da polimerase (PCR). As amostras foram conservadas em álcool etílico a 70% e estocadas a -20°C até o processamento no Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro/RJ). A extração de DNA foi realizada com kit DNAeasy conforme especificações do fabricante (QIAGEN) e publicações anteriores (Martinez *et al.*, 2011; Barbieri *et al.*, 2014). Foram pesquisados os alvos 85B DNA e 16S rDNA, pelo StepOne Real-Time System (Life Technologies). O resultado foi classificado como positivo ou negativo.

3.2.6.7 *Baciloscopia*

Tendo em vista que a coleta de material para baciloscopia é dolorosa e que todas as crianças com suspeita diagnóstica identificadas nas escolas apresentavam lesões discretas, únicas, e com características clínicas fortemente sugestivas de formas PB, a baciloscopia não foi realizada nesse grupo, nem em um dos casos com as mesmas características, diagnosticado entre os comunicantes. Nos demais casos suspeitos a baciloscopia foi colhida na unidade de saúde. O material foi corado e analisado por bioquímico experiente no Centro Estadual de Referência para Hanseníase (Hospital Giselda Trigueiro em Natal/RN), de acordo com protocolo adotado nacionalmente (Brasil, 2010b).

3.2.7 Definição de possíveis fontes de infecção

Foram consideradas como possíveis fontes de infecção pelo *M. leprae*, os comunicantes com diagnóstico atual ou passado de hanseníase MB, desde que o seu tratamento tenham iniciado posteriormente ao início do convívio com o caso índice.

3.2.8 Análise estatística

Realizou-se análise das variáveis utilizando o software SPSS (versão 22). Foi estabelecido um nível de confiança de 95%, portanto foi considerado significativo um valor de p menor que 0,05. Para comparar proporções entre os grupos foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

3.2.9 Considerações éticas

A pesquisa foi realizada com anuência e parceria das SMS e SME de Mossoró, especialmente com o Programa Saúde na Escola. As visitas domiciliares foram realizadas em conjunto com os ACS dos bairros. Uma vez que a pesquisa incluía o exame da população e a coleta de amostras biológicas de indivíduos residentes em Mossoró/RN, e que o trabalho de campo foi realizado através de dois Projetos de Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Campus Central da UFRN, sendo aprovado sob CAA 06189612.9.0000.5537 em março de 2013.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em julho de 2012 como requisito do processo seletivo para o doutorado, com o seu título original: “Influência da Idade e do Sexo na Determinação da Forma Clínica e na Transmissão da Hanseníase”. Em outubro daquele ano o Grupo Tarefa IOC/Brasil sem Miséria nos solicitou a mudança do título para que refletisse melhor o enfoque do Plano BSM. Tendo em vista que o projeto original não havia sido modificado com relação aos seus objetivos e metodologia, decidimos dar continuidade ao processo de submissão que já estava em andamento no CEP, mantendo o título original. Ainda em 2013 submetemos uma primeira emenda solicitando a coleta de sangue da polpa digital para sorologia com o “ML Flow” (anexo 1). Em 2014 submetemos uma segunda emenda solicitando autorização para a análise do banco nacional do SINAN (anexo 2) e em 2016 submetemos uma terceira emenda para a busca ativa de casos nos idosos (anexo 3).

Além dos pais dos alunos, todos os comunicantes e contatos sociais receberam e assinaram o TCLE previamente ao exame dermatoneurológico (apêndice 4).

3.3 HANSENÍASE MULTIBACILAR POR GRUPOS POPULACIONAIS

3.3.1 Coeficientes de detecção das formas MB por faixa etária e sexo

3.3.1.1 Desenho do estudo

Tendo em vista a oscilação anual dos coeficientes de detecção da hanseníase em virtude das variações das atividades de controle, foram utilizados os coeficientes médios de detecção para o período de 2001 a 2013. Os coeficientes foram obtidos pela divisão da média aritmética dos casos novos detectados anualmente, por sexo e faixa etária, pela população no ano de 2007, por sexo e faixas etárias correspondentes. Os coeficientes médios foram calculados ainda separadamente de acordo com a classificação operacional. Os resultados são expressos por 100.000 habitantes.

Tendo em vista que os trabalhos anteriores relacionam a frequência da hanseníase MB na população com o nível de endemicidade local (Irgens, 1981; Irgens e Skjaerven, 1985; Irgens *et al.*, 1990), o estudo foi expandido para todos os casos notificados no Brasil, no mesmo período, permitindo não apenas uma análise mais robusta da distribuição da doença nesses grupos populacionais, mas também a comparação dos resultados entre os diferentes estados brasileiros, que apresentam grandes variações nos níveis endêmicos.

3.3.1.2 Fonte de dados

As informações sobre os casos de hanseníase e sobre a população de Mossoró foram obtidas como descrito anteriormente⁷. Os dados sobre os casos notificados do Brasil foram obtidos da base nacional do SINAN a partir de tabelas geradas pelo DATASUS (Brasil, 2016f), uma vez que até 2015 os dados estavam disponíveis na internet para consulta pública.

Todos os dados da base nacional foram obtidos no dia 02 de junho de 2015.

⁷ Vide item 3.1.1

Os dados da população brasileira para o período de 2001-2013, por faixa etária e sexo, foram obtidos a partir da projeção da população do país para 01 de julho de cada ano no período de 2000-2060 (IBGE, 2013).

3.3.1.3 Variáveis

A classificação operacional foi considerada variável dependente enquanto sexo, faixa etária e UF de residência, foram consideradas variáveis independentes. Tendo em vista que o grau de incapacidade física no diagnóstico pode ser considerado como uma variável “proxy” da precocidade do diagnóstico (ILEP, 2001), os indicadores do Brasil foram calculados separadamente para os casos com grau zero de incapacidade, reduzindo a influência do diagnóstico tardio na progressão para a hanseníase multibacilar.

3.3.1.4 Critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos os casos novos notificados em Mossoró e no Brasil entre 2001 e 2013. Os registros sem informações sobre sexo e faixa etária foram excluídos.

3.3.1.5 Cálculo de outros indicadores

Como vimos no desenho do estudo (item 3.1.1.1) a frequência da hanseníase MB geralmente é estudada levando-se em consideração a endemicidade local. Por esse motivo, além dos coeficientes médios de detecção das formas MB, analisamos também a tendência dos indicadores epidemiológicos registrados para o Brasil.

Pelo mesmo motivo, os coeficientes médios da hanseníase MB no Brasil por faixas etárias, foram estudados separadamente em três quadriênios (2002–2005; 2006–2009 e 2010–2013), tendo em vista que durante o período do estudo registrou-se no Brasil uma queda progressiva do coeficiente anual de detecção da hanseníase (Brasil, 2016a).

Os dados de Mossoró obtidos do banco do SINAN estadual e os dados nacionais obtidos do DATASUS foram agrupados pelo ano do diagnóstico, por sexo e por faixa etária e os coeficientes em relação à população foram calculados no

Excel (versão 14.0.4760.1.000/2010). Foram adotadas as faixas etárias disponibilizadas pelo DATASUS no momento da obtenção das tabelas: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79 e 80 ou mais anos de idade.

A razão de sexo foi calculada como descrito anteriormente⁸, tanto para o coeficiente de detecção geral como para os coeficientes de detecção por classificação operacional e por grau de incapacidade no diagnóstico.

3.3.1.6 Análise estatística

Os resultados foram analisados nos programas Openepi (versão 3.03a) e SPSS (versão 22). Os coeficientes de detecção por grupos populacionais foram comparados utilizando-se o teste do qui-quadrado de Pearson (χ)². Os coeficientes médios de detecção por sexo foram comparados entre as faixas etárias utilizando-se análise de variância (ANOVA). As diferenças entre as curvas temporais dos coeficientes de detecção por sexo foram comparadas por regressão linear. Foi estabelecido um nível de confiança de 95%, portanto valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

3.3.2 Diferenças no índice baciloscópico por faixa etária e sexo.

3.3.2.1 Desenho do estudo

Esse estudo foi realizado para complementar o anterior na identificação de grupos populacionais para busca ativa da hanseníase MB. Uma vez que o índice baciloscópico (IB) é útil para estimar a carga bacilar do paciente, o estudo visa analisar diferenças na multiplicação do *M. leprae* de acordo com o sexo e a faixa etária dos portadores da doença.

De acordo com o banco de dados do SINAN/RN, apenas 10% dos casos de hanseníase diagnosticados em Mossoró no período do estudo realizaram baciloscopia. Por esse motivo esse estudo foi feito com os casos diagnosticados no Ambulatório Souza Araújo (ASA) da Fiocruz/RJ, possibilitando não apenas a análise

⁸ Vide item 3.1.3.2

do IB de um grande número de casos de hanseníase, mas garantindo o alto padrão de qualidade na realização do exame, com poucas variações ao longo dos anos.

3.3.2.2 *Fonte de dados*

Foi utilizado o banco de dados do ASA (Fiocruz/RJ).

3.3.2.3 *Variáveis*

O IB no diagnóstico foi considerado como variável dependente, enquanto sexo, faixa etária e o grau de incapacidade no diagnóstico foram considerados como variáveis independentes.

3.3.2.4 *Crítérios de inclusão e exclusão.*

Foram incluídos todos os casos novos diagnosticados no ASA entre 1990 e 2014, excluindo-se aqueles sem informações sobre uma das variáveis do estudo. Foram excluídos ainda os casos de hanseníase indeterminada e neural pura, tendo em vista que nesses pacientes as evidências da doença são mais difíceis de comprovar (Martinez *et al.*, 2014).

3.3.2.5 *Índice baciloscópico*

O exame baciloscópico é realizado no Laboratório de Hanseníase da Fiocruz/RJ seguindo as normas nacionais, utilizando-se a escala logarítmica de Ridley para estimativa da carga bacilar (Brasil, 2010b). Entre 1990 e 2001 os esfregaços foram colhidos de seis locais (lesão cutânea, um joelho, dois cotovelos e dois lóbulos auriculares), a partir de 2001 os locais de coleta passaram a ser quatro (lesão cutânea, um cotovelo e dois lóbulos auriculares).

Foram calculadas as médias aritméticas do IB inicial por cada grupo de pacientes, de acordo com o sexo, faixa etária e grau de incapacidade. As médias foram calculadas para o total de casos diagnosticados e separadamente para os casos MB.

3.3.2.6 *Análise estatística*

Os dados foram analisados no software SPSS (versão 22). O teste da mediana de Mood e o teste de Kruskal Wallis foram utilizados para comparar o IB médio no diagnóstico entre dois ou mais grupos, respectivamente, estabelecendo-se valores de p menores que 0,05 como significativos.

3.3.3 *Considerações éticas*

Para esse estudo foi solicitado dispensa de TCLE específico ao Comitê de Ética uma vez que os participantes da pesquisa são todos pacientes tratados no ASA, onde rotineiramente assinam TCLE concordando que “as informações coletadas são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre a hanseníase, contribuindo para o avanço da ciência”.

3.4 **BUSCA ATIVA DA HANSENÍASE MULTIBACILAR EM IDOSOS**

Tendo em vista a nossa hipótese de que a hanseníase MB é mais frequente em idosos do que em indivíduos mais jovens e a disponibilidade de um teste sorológico rápido com positividade que varia entre os estudos de 51,2% e 97,4% dos casos MB (Moura *et al.*, 2008), utilizamos esse instrumento como estratégia auxiliar na busca ativa dessa forma da doença em indivíduos com 60 ou mais anos de idade, em um bairro hiperendêmico de Mossoró.

3.4.1 *Desenho do estudo*

Com base nos coeficientes médios de detecção da hanseníase MB por bairros de Mossoró, o bairro de Belo Horizonte foi selecionado para esse estudo, onde se registrou um coeficiente de 41,9 casos MB por 100 mil hab. entre 2001 e 2013⁹. A pesquisa foi realizada com o apoio dos ACS na área coberta pela ESF e incluiu a realização de palestras em grupos de idosos e visitas domiciliares.

⁹ O coeficiente médio de detecção de hanseníase MB no bairro de Santo Antônio foi de 57,4 CN/ 100 mil hab., no entanto o bairro já havia sido incluído no estudo de busca ativa em escolares.

3.4.2 População do estudo

Segundo o IBGE, em 2010 a população do bairro do Belo Horizonte era de 8.495 habitantes, dos quais 856 (10%) tinham 60 ou mais anos de idade. A população residente no bairro estimada pelo IBGE para 2016 é de 1.084 habitantes nessa faixa etária.

Tendo em vista que a SMS não dispunha da informação sobre o número de idosos residentes na área do bairro coberta pela ESF, mas que a cobertura populacional local era de 61,4% (informação verbal)¹⁰, estimamos que 665 indivíduos com 60 ou mais anos de idade residem no bairro em 2016.

3.4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Todos os indivíduos na faixa etária de 60 ou mais anos de idade, de ambos os sexos, residentes no bairro de Belo Horizonte em Mossoró/RN na área coberta pela ESF foram convidados a participar do estudo.

Foram excluídos os indivíduos que não concordaram voluntariamente com o exame, ou aqueles ausentes durante as visitas aos domicílios. Foram feitas duas tentativas adicionais para realizar o exame nos idosos ausentes na primeira visita.

3.4.4 Amostragem

Do mesmo modo que na campanha de diagnóstico das escolas, tendo em vista a importância da busca ativa para detecção da hanseníase e o número limitado de idosos residentes na área do estudo, optou-se por usar amostragem não probabilística, por conveniência.

3.4.5 Capacitação de examinadores

Para a realização do ML Flow 12 estudantes do Curso de Enfermagem da Universidade Potiguar de Mossoró/RN foram treinados previamente. O treinamento foi ministrado como Curso de Extensão universitária da UFRN e teve duração de 40

¹⁰ Informação fornecida por Raimunda Nogueira do Couto Neta, diretora da Unidade Básica de Saúde do bairro do Belo Horizonte, Mossoró/RN, em 20/06/16.

horas-aula, abordando aspectos clínicos e epidemiológicos da hanseníase. Além das aulas teóricas os alunos tiveram treinamento prático para a coleta das amostras, realização e leitura do teste.

3.4.6 Procedimentos

3.4.6.1 Palestras

Foram realizadas visitas às reuniões dos três grupos de idosos existentes na área. Em cada uma dessas oportunidades os estudantes de enfermagem realizaram palestras educativas sobre a hanseníase, explicaram a pesquisa e leram o TCLE destinado a esse grupo de participantes (apêndice 5). Não foi realizado exame físico nas palestras ou residências, apenas a aplicação de questionário com informações sobre a procedência do participante, tempo de residência no bairro e passado de hanseníase (apêndice 6). Após isso foi realizada a coleta de sangue da polpa digital para sorologia anti-PGL-I. Além da realização do teste “ML Flow” nas reuniões de grupo, foram realizadas visitas domiciliares, organizadas rua a rua na área de cada ACS, que acompanharam os alunos do curso de extensão. No domicílio foram realizados os mesmos procedimentos adotados nas reuniões de grupo.

3.4.6.2 Sorologia

O teste “ML Flow” foi realizado como descrito anteriormente¹¹. Todos os testes positivos ou duvidosos foram fotografados e discutidos imediatamente com os dois supervisores da pesquisa através de um grupo criado no aplicativo whatsapp (WhatsApp Inc., versão 2.16.198) para “smartphone”. Todos os indivíduos com teste positivo foram agendados para exame médico na unidade básica de saúde, em data previamente estipulada.

3.4.6.3 Exame dermatoneurológico

Os participantes com sorologia positiva foram submetidos a exame dermatológico de toda a superfície corporal em busca de lesões cutâneas sugestivas

¹¹ Vide item 3.2.6.4

de hanseníase, tais como máculas, placas, nódulos e infiltrações. Realizou-se ainda avaliação neurológica simplificada através da palpação de nervos periféricos e testes de sensibilidade nas mãos e nos pés utilizando monofilamentos de Semmes-Weinstein (Sorri-Bauru), além do teste de sensibilidade da córnea usando fio dental sem sabor. O exame foi realizado por dois médicos hansenólogos e acompanhado pelos alunos do curso de extensão.

3.4.6.4 *Baciloscopia*

Os indivíduos com sorologia positiva e suspeita de infiltração cutânea foram submetidos à baciloscopia de raspado dérmico para pesquisa do *M. leprae*. O procedimento foi realizado como descrito anteriormente¹².

3.4.6.5 *Exame histopatológico*

Em um paciente com lesões compatíveis com hanseníase MB realizou-se biópsia cutânea para classificação segundo os critérios de Ridley-Jopling (1966). Tendo em vista que um dos idosos com sorologia fortemente positiva apresentou baciloscopia positiva em área sem lesões aparentes, realizamos biópsia nessa área. Discutimos com os outros dois pacientes que tiveram ML Flow de 3+ ou 4+ a possibilidade de realizarmos biópsia cutânea em áreas com questionável infiltração para esclarecimento diagnóstico. Os fragmentos foram obtidos como descrito anteriormente¹³ e analisados no Laboratório de Anatomia Patológica da UFRN (Natal/RN).

3.4.6.6 *Reação em cadeia da polimerase*

No local das biópsias realizou-se raspado de células dérmicas para pesquisa do DNA do *M. leprae* por PCR. Além disso, foram coletadas amostras de muco nasal com a mesma finalidade. As amostras foram processadas Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro/RJ), como descrito anteriormente¹⁴.

¹² Vide item 3.2.6.7

¹³ Vide item 3.2.6.5

¹⁴ Vide item 3.2.6.6

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DA ENDEMIA EM MOSSORÓ/RN

4.1.1 Indicadores epidemiológicos e operacionais

Entre 2001 e 2013 foram notificados 1.396 casos novos de hanseníase em Mossoró/RN, dos quais 55,4% ocorreram em mulheres, 48,9% foram classificados como MB, 9,7% ocorreram em menores de 15 anos e 19,1% tinham idade igual ou superior a 60 anos. Entre 2001 e 2011 o percentual de avaliados no diagnóstico com relação à incapacidade física foi de 90% registrando-se nesse intervalo um percentual de incapacidades grau 2 de 7,5%. A Tabela 3 mostra a série histórica dos principais indicadores recomendados para avaliação da endemia e das ações de controle.

Tabela 3 – Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase em Mossoró/RN (2001 a 2013).

Ano	Nº de casos novos	CDCN	Razão de sexo	Percentual de casos novos						Percentual	
				Faixa etária		Mulheres	MB	Avaliados	Grau 2	Cura nas coortes	Contados examinados
				< 15	60 ou mais						
2001	73	33,9	0,8	2,7	21,9	57,5	49,3	69,9	3,9	87,3	115,9
2002	101	46,2	0,9	11,9	13,9	55,4	56,4	77,2	6,4	89,9	193,5
2003	74	33,6	1,1	8,1	12,2	48,6	48,6	70,3	11,5	97,5	56,1
2004	106	47,6	0,8	11,3	20,8	58,5	46,2	96,2	5,9	85,1	37,0
2005	211	92,8	0,6	12,8	17,5	63,0	38,4	93,4	10,2	83,9	116,2
2006	111	48,3	0,8	9,9	24,3	58,6	48,6	88,3	5,1	89,9	39,7
2007	160	68,9	0,9	12,5	12,5	55,6	50,6	96,3	6,5	81,2	125,8
2008	101	41,8	0,9	9,9	20,8	55,4	58,4	99,0	7,0	85,7	124,4
2009	75	30,7	1,1	5,3	22,7	50,7	49,3	98,7	10,8	76,4	72,5
2010	91	35,4	0,7	4,3	19,6	59,8	48,9	96,7	9,0	89,7	88,7
2011	87	33,0	1,4	2,3	17,2	42,5	43,7	88,5	6,5	86,9	95,7
2012	109	40,5	1,2	8,3	25,9	47,2	57,4	68,5	*	86,2	136,2
2013	97	35,0	0,9	17,5	22,7	54,6	48,5	52,0	*	89,3	88,3

CDCN: Coeficientes de detecção de casos novos. MB: multibacilares. Avaliados: casos com incapacidade física avaliada no momento do diagnóstico. Grau 2: casos com incapacidade física grau 2, dentre os avaliados no diagnóstico. (*) Dado não disponível uma vez que o percentual de casos com grau de incapacidade física avaliado no diagnóstico só é calculado quando o percentual de avaliados for maior ou igual a 75% (Brasil, 2016b).

OBS.: As coortes para avaliação do percentual de casos curados e do percentual de contatos examinados são constituídas pelos casos PB e os seus contatos detectados no ano anterior e pelos casos MB e os seus contatos detectados dois anos antes do ano da avaliação (Brasil, 2016b).

Fonte: SINAN/SES/RN.

4.1.2 Coeficientes médios de detecção por bairros do município

A informação sobre o bairro de residência estava disponível em 934 dos 1.226 casos notificados no período de 2002 a 2012 (76,2%). O mapeamento dos casos mostrou que 22 dos 27 bairros apresentaram coeficientes médios de detecção maiores do que 10 CN/100 mil hab., considerados elevados, como mostra a Figura 12.

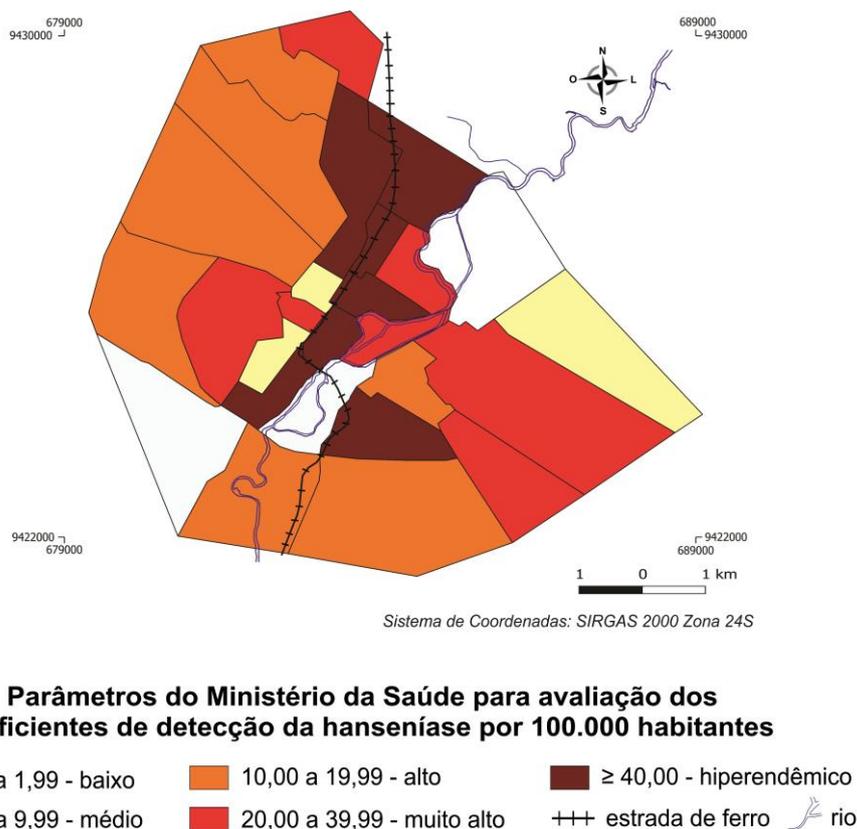


Figura 12 – Coeficientes médios de detecção geral da hanseníase por bairros de Mossoró, por 100.000 habitantes (2002 a 2012).

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde/RN; IBGE, 2007; Brasil, 2016b.

Chamam atenção os bairros de Santo Antônio e Belo Horizonte, com coeficientes maiores de 100 CN/100 mil hab.. Além desses, outros cinco bairros apresentaram níveis hiperendêmicos, com coeficientes médios variando entre 44 e 59 CN/100 mil hab., dispostos em uma faixa no centro do mapa acima. É importante observar que 55% dos casos notificados no período residiam em quatro bairros: Santo Antônio, Belo Horizonte, Bom Jardim e Barrocas.

Com relação à hanseníase MB, 14 bairros (51,8%) apresentaram coeficientes médios de detecção maiores do que 10 casos MB por 100 mil hab., dos quais dois bairros apresentaram coeficiente hiperendêmicos¹⁵: Santo Antônio e Belo Horizonte, com coeficientes de 57,4 e 41,2 casos MB por 100 mil hab., respectivamente (Figura 13).

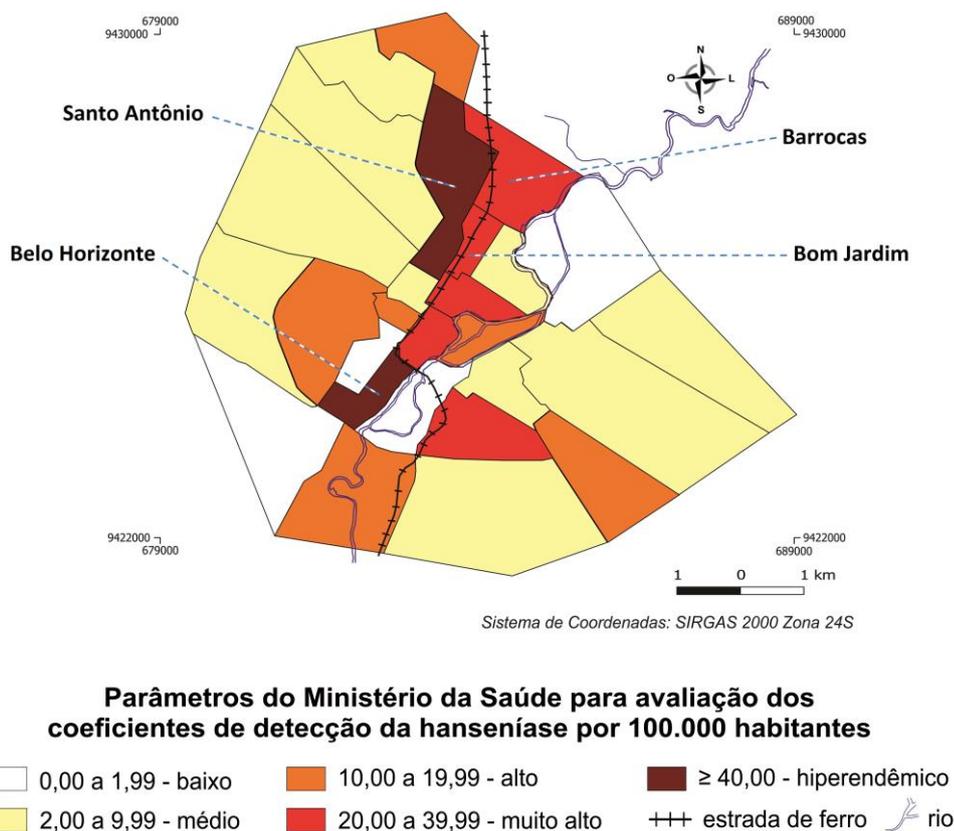


Figura 13 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase multibacilar por bairros de Mossoró, por 100.000 habitantes (2002 a 2012).
 Fonte: Secretaria Estadual de Saúde/RN; IBGE, 2007; Brasil, 2016b.

Observamos uma faixa central formada por bairros com coeficientes hiperendêmicos, tanto com relação à detecção da hanseníase *per se* como da hanseníase MB. Esses bairros parecem seguir o trajeto da antiga linha de ferro e do Rio Apodi-Mossoró.

¹⁵ Tendo em vista que não existem parâmetros definidos para a análise dos coeficientes de detecção da hanseníase MB, utilizamos o parâmetro definido para o coeficiente de detecção geral (Brasil, 2016b).

4.2 IDENTIFICAÇÃO DE FOCOS DE TRANSMISSÃO RECENTE

4.2.1 Exame de escolares

Foram examinados 1.408 escolares, no entanto para análise dos dados foram excluídos 23 registros (1,6%) que correspondem a alunos com mais de 15 anos de idade, uma vez que o número de examinados nessa faixa etária foi muito inferior ao número de matriculados. A Tabela 4 mostra o percentual de alunos examinados, por escolas, sexo e faixa etária.

Tabela 4 – Percentual de alunos examinados, por escola, sexo e faixa etária. Busca ativa da hanseníase em Instituições Municipais de Ensino Fundamental nos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim – Mossoró/RN, 2013.

Variáveis	Examinados		Total Matriculado	%	Valor de p
	Sim	Não			
Escola					
Colégio Leôncio José de Santana	165	239	404	40,8	
Escola Antônio da Graça Machado	157	141	298	52,7	
Escola Celina Guimarães Viana	180	167	347	51,9	
Escola Francisco Morais Filho	137	156	293	46,8	<0,001
Escola Joaquim Felício de Moura	143	268	411	34,8	
Escola Raimunda Nogueira Couto	202	311	513	39,4	
Escola Raimundo Fernandes	250	161	411	60,8	
Escola Rotary	151	179	330	45,8	
Sexo *					
Masculino	608	945	1.553	39,2	<0,001
Feminino	763	691	1.454	52,5	
Faixa etária **					
06 a 10	764	809	1.573	48,6	0,001
11 a 15	613	821	1.434	42,7	
Total	1.385	1.622	3.007	46,1	

(*) Em 14 escolares examinados não foi registrada a informação sobre o sexo

(**) Em oito escolares examinados não foi registrada a informação sobre faixa etária

Fonte: Secretaria Municipal de Educação. Censo Escolar 2013 – Mossoró/RN

Observamos que mais da metade dos alunos das escolas Raimundo Fernandes, Antônio da Graça Machado e Celina Guimarães foram examinados. Destaca-se ainda um maior percentual de examinados do sexo feminino e na faixa etária dos seis aos 10 anos de idade. Na Tabela 5 apresentamos a caracterização da nossa amostra por variáveis, com predomínio das escolas Raimunda Nogueira do Couto e Raimundo Fernandes, e dos mesmos grupos de alunos. No total foram diagnosticados 18 casos novos da doença (Tabela 6).

Tabela 5 – Composição da amostra por escola, sexo e faixa etária. Busca ativa da hanseníase em Instituições Municipais de Ensino Fundamental nos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim (Mossoró/RN, 2013).

Variáveis	Número	Percentual	IC 95%
Escola			
Colégio Leôncio José de Santana	165	11,9	10,3 – 13,7
Escola Antônio da Graça Machado	157	11,3	9,7 – 13,1
Escola Celina Guimarães Viana	180	13,0	11,3 – 14,9
Escola Francisco Morais Filho	137	9,9	8,4 – 11,6
Escola Joaquim Felício de Moura	143	10,3	8,8 – 12,1
Escola Raimunda Nogueira do Couto	202	14,6	12,8 – 16,6
Escola Raimundo Fernandes	250	18,1	16,1 – 20,2
Escola Rotary	151	10,9	9,3 – 12,7
Sexo*			
Masculino	608	43,9	41,3 – 46,6
Feminino	763	55,1	52,4 – 57,7
Faixa etária**			
06 a 10	764	55,2	52,5 – 57,8
11 a 15	613	44,2	41,6 – 46,9

IC: Intervalo de confiança

(*) 14 escolares examinados não tinham informação sobre o sexo

(**) Oito escolares examinados não tinham informação sobre faixa etária

Tabela 6 – Taxa de detecção da hanseníase por 100 examinados, por escola, sexo e faixa etária. Busca ativa da hanseníase em Instituições Municipais de Ensino Fundamental nos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim (Mossoró/RN, 2013).

Variáveis	Diagnóstico		Total	%	valor de p
	Sim	Não			
Escola					
Colégio Leôncio José de Santana	1	163	164	0,6	
Escola Antônio da Graça Machado	1	156	157	0,6	
Escola Celina Guimarães Viana	2	177	179	1,1	
Escola Francisco Morais Filho	2	135	137	1,5	0,484
Escola Joaquim Felício de Moura	3	139	142	2,1	
Escola Raimunda Nogueira do Couto	5	196	201	2,5	
Escola Raimundo Fernandes	1	248	249	0,4	
Escola Rotary	3	148	151	2,0	
Sexo					
Masculino	4	601	605	0,7	0,092
Feminino	14	747	761	1,8	
Faixa etária					
06 a 10	6	756	762	0,8	
11 a 15	12	598	610	2,0	0,092
Total	18	1362	1380*	1,3	

(*) Excluídos cinco casos encaminhados para a UBS, mas que não compareceram.

A Figura 14 mostra os resultados do exame dermatológico, o fluxo dos procedimentos adotados e os resultados dos exames complementares realizados durante a investigação do diagnóstico de hanseníase entre os escolares.

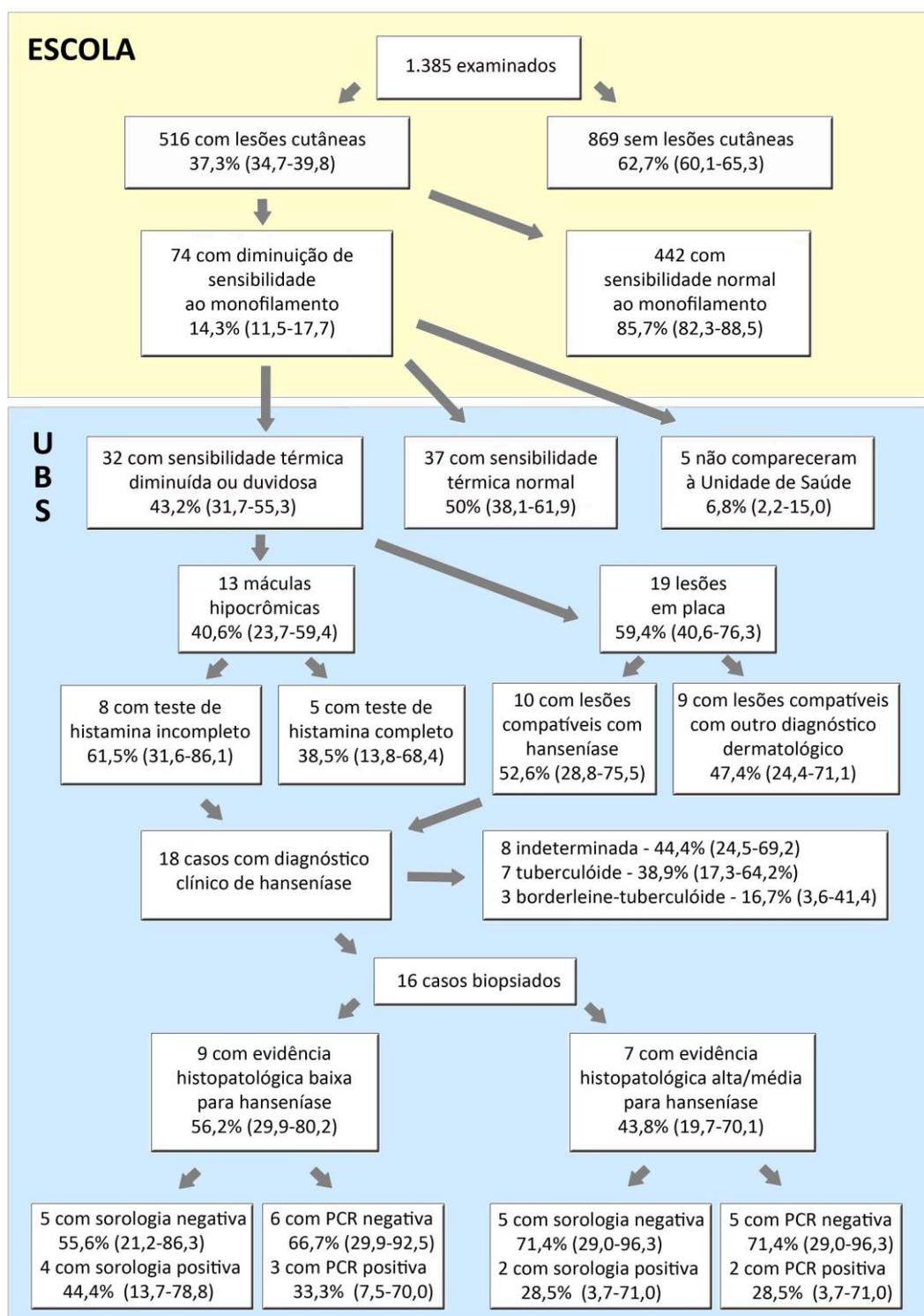


Figura 14 – Fluxo de investigação do diagnóstico da hanseníase em escolares de Mossoró/RN.
 UBS: Unidade Básica de Saúde. PCR: Reação em cadeia da polimerase
 Os valores entre parênteses correspondem aos intervalos de confiança dos percentuais.

As características dos casos detectados são apresentadas na Tabela 7:

Tabela 7 – Características dos casos de hanseníase detectados nas escolas. Busca ativa da doença em Instituições Municipais de Ensino Fundamental nos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim – Mossoró/RN, 2013.

Variáveis	Número	Percentual	IC 95%
Sexo			
Masculino	4	22,2	6,4 – 47,6
Feminino	14	77,8	52,4 – 93,6
Faixa etária			
06 a 10	5	27,8	9,7 – 53,5
11 a 15	13	72,2	46,5 – 90,3
Classificação operacional			
Paucibacilar	18	100,0	---
Grau de incapacidade			
Grau zero	18	100,0	---

As Figura 15 e Figura 16 mostram as apresentações clínicas de alguns casos.

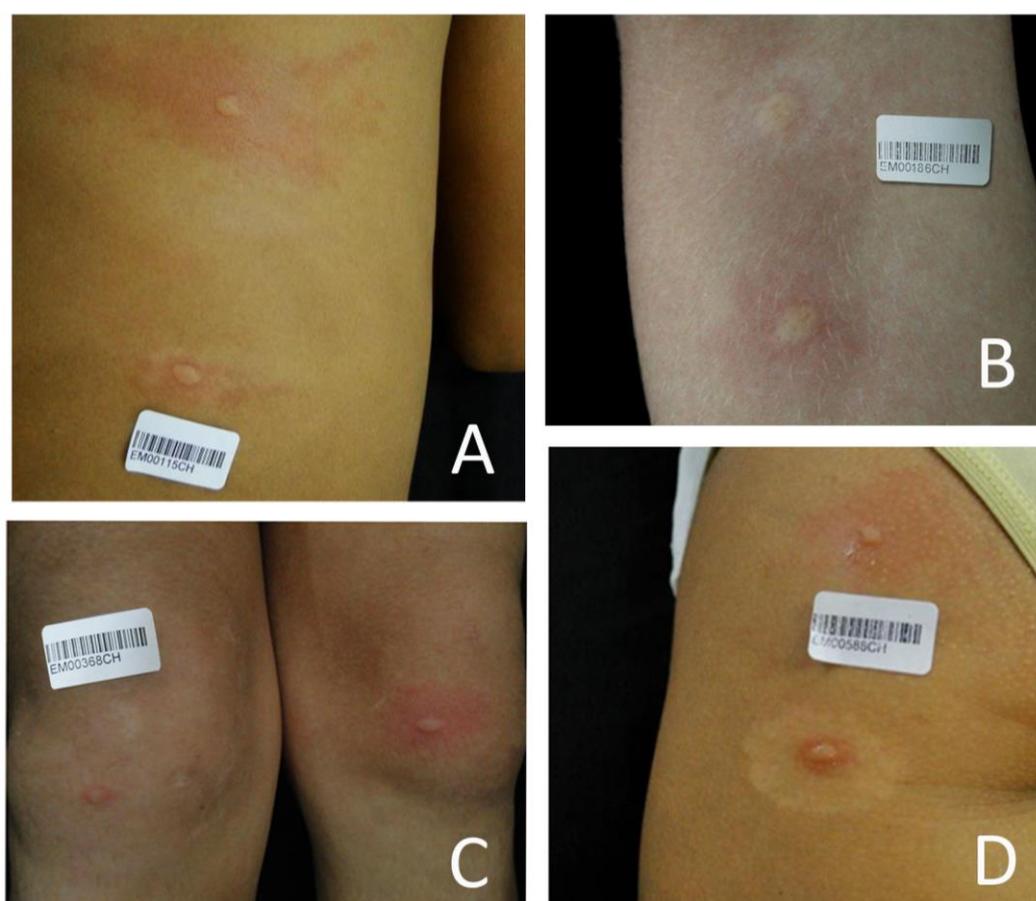


Figura 15 – Casos novos de hanseníase indeterminada detectados em escolares. Lesões com diminuição da sensibilidade térmica e teste de histamina incompleto.
A. Baixa evidência histopatológica para hanseníase; sorologia negativa; PCR positiva.
B. Baixa evidência histopatológica; sorologia positiva (1+); PCR negativa.
C. Evidência histopatológica média; sorologia duvidosa; PCR negativa.
D. Alta evidência histopatológica; sorologia positiva (1+); PCR negativa.

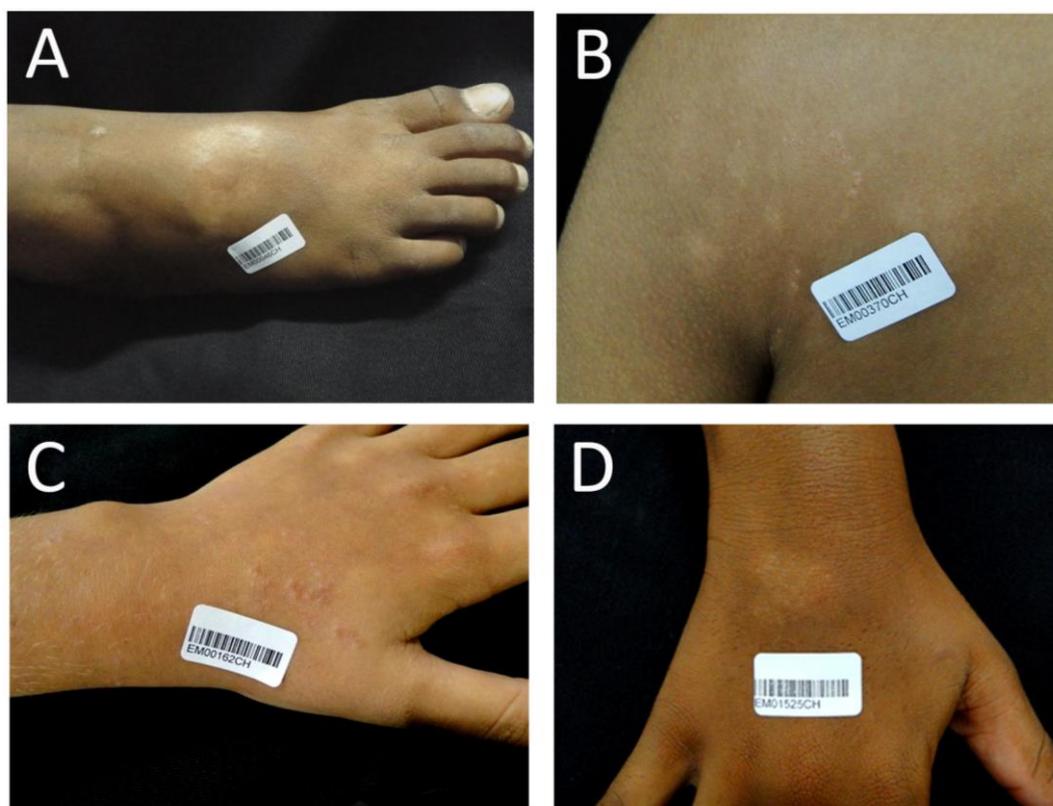


Figura 16 – Casos novos de hanseníase detectados em escolares (polo tuberculoide).

A. Forma tuberculoide. Lesão totalmente anestésica; evidência histopatológica média para hanseníase; sorologia duvidosa; PCR negativa.

B. Forma bordeline-tuberculoide; evidência histopatológica alta; sorologia duvidosa; PCR negativa.

C. Forma bordeline-tuberculoide; evidência histopatológica alta; sorologia positiva (1+); PCR negativa.

D. Forma tuberculoide; evidência histopatológica alta; sorologia negativa; PCR positiva.

Nos casos descartados com lesões maculosas e teste de histamina completo concluímos pelos diagnósticos de hipocromia residual, eczemátide, xerodermia e nevo hipocrômico. Nas lesões em placa os diagnósticos foram: liquenificação por atrito, *tinea corporis*, esclerodermia em placa, cicatriz, psoríase e granuloma anular.

4.2.2 Exame de comunicantes

Foram examinados 305 comunicantes de 17 casos detectados tendo em vista que uma das crianças mudou-se de Mossoró logo após o diagnóstico. Os contatos foram classificados nos dois grupos definidos anteriormente: 160 contatos próximos e 145 contatos sociais (escolas). Foram registrados em média 14 contatos próximos

por cada caso detectado, sendo 4,2 comunicantes intradomiciliares e 9,8 extradomiciliares. Nesse grupo foi possível examinar 82,3% dos comunicantes intradomiciliares e 60,2% dos extradomiciliares dentre os registrados. No grupo dos contatos sociais foram examinados 62,7% dos indivíduos registrados. Em todos os grupos o percentual de mulheres examinadas foi superior ao de homens (Tabela 8).

Tabela 8 – Percentual de comunicantes examinados, por tipo de contato e sexo. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.

Tipo de contato	Examinado		Total Registrado	%	valor de p
	Sim	Não			
Intradomiciliar					
Masculino	23	9	32	71,9	
Feminino	37	3	40	92,5	0,020
Subtotal	60	12	72	83,3	
Extradomiciliar					
Masculino	40	39	79	50,6	
Feminino	60	27	87	69,0	0,016
Subtotal	100	66	166	60,2	
<i>Subtotal (contatos próximos)</i>	<i>160</i>	<i>78</i>	<i>238</i>	<i>67,2</i>	<i>---</i>
Social					
Masculino	23	30	53	43,4	
Feminino	122	56	178	68,5	0,001
Subtotal	145	86	231	62,7	
Total	305	164	469	65,0	---

Encontramos predomínio do sexo feminino entre os contatos próximos examinados (60,6%), em proporção superior à observada entre os contatos registrados (53,3%). Além disso, foi possível examinar um percentual mais elevado de mulheres em relação aos homens, tanto entre os contatos intradomiciliares como entre os extradomiciliares. No grupo dos contatos sociais também houve predomínio das mulheres entre os contatos registrados (77%), sendo o percentual de examinados do sexo feminino superior ao masculino.

Tendo em vista que os dois grupos de contatos (próximos e sociais) são constituídos por populações distintas, as características das amostras serão apresentadas separadamente nas Tabela 9 e Tabela 10.

Tabela 9 – Características da amostra dos contatos próximos examinados por tipo de contato, sexo e faixa etária. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.

Variáveis	Número	Percentual	IC 95%
Tipo de contato			
Intradomiciliar	60	37,5	29,9 – 45,5
Extradomiciliar	100	62,5	54,5 – 70,0
Sexo			
Masculino	59	36,9	29,4 – 44,8
Feminino	101	63,1	55,1 – 70,6
Faixa etária			
Menor de 15	32	20,0	14,1 – 27,0
15 a 19	16	10,0	5,8 – 15,7
20 a 39	52	32,5	25,3 – 40,3
40 a 59	31	19,4	13,6 – 26,4
60 ou mais	29	18,1	12,5 – 24,9

IC: Intervalo de confiança

Tabela 10 – Características da amostra dos contatos sociais examinados, por sexo e faixa etária. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.

Variáveis	Número	Percentual	IC 95%
Sexo			
Masculino	23	15,9	10,3 – 22,8
Feminino	122	84,1	77,2 – 89,7
Faixa etária			
15 a 19	1	0,7	0,02 – 8,9
20 a 39	36	24,8	18,03 – 32,7
40 a 59	99	68,3	60,04 – 75,8
60 ou mais	9	6,2	2,88 – 11,5

IC: Intervalo de confiança

Tanto a amostra de contatos próximos como sociais foi composta principalmente por mulheres. Nos contatos próximos houve predomínio dos extradomiciliares e da faixa etária dos 20 aos 39 anos. Nos contatos sociais a faixa etária predominante foi dos 40-59 anos. Durante o exame dos comunicantes foram diagnosticados seis casos novos, com taxa de detecção de 2% (Tabela 11).

Tabela 11 – Taxa de detecção da hanseníase por 100 examinados, por tipo de contato, sexo, faixa etária e presença de cicatriz vacinal. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.

Variáveis	Diagnóstico		Total	%	valor de p
	Sim	Não			
Tipo de contato					
Intradomiciliar	0	60	60	0,0	
Extradomiciliar	6	94	100	6,0	0,002
Contato Social (escola)	0	145	145	0,0	
Sexo					
Masculino	2	80	82	2,4	
Feminino	4	219	223	1,8	0,661
Faixa etária					
Menor de 15	1	31	32	3,1	
15 a 19	0	17	17	0,0	
20 a 39	1	87	88	1,1	0,087
40 a 59	1	129	130	0,8	
60 ou mais	3	35	38	7,9	
Cicatriz de BCG*					
Presente	2	225	227	0,9	
Ausente	4	71	75	5,3	0,035
Total	6	299	305	2,0	

(*) A informação sobre a cicatriz de BCG estava ausente no registro de três examinados com diagnóstico negativo

Observamos que todos os casos novos foram detectados entre os comunicantes extradomiciliares, especialmente naqueles sem cicatriz de BCG. Embora o grupo dos idosos tenha apresentado uma elevadíssima taxa de detecção de casos novos (7,9%), a diferença com relação aos demais grupos etários não foi significativa. Dois dos seis casos detectados eram indivíduos consanguíneos dos casos índices (33,3%).

A Figura 17 ilustra alguns casos detectados em comunicantes.

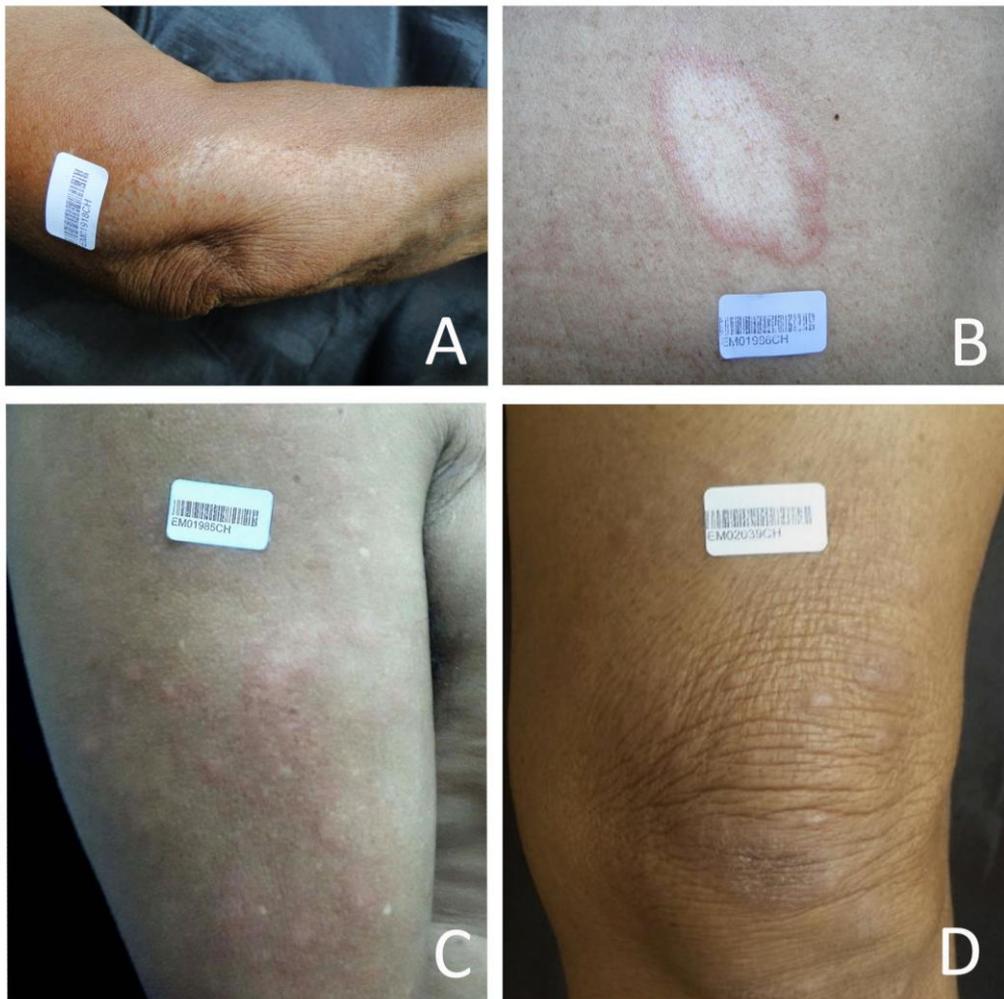


Figura 17 – Casos novos de hanseníase detectados em comunicantes

- A. Forma “borderline-tuberculoide”, sexo feminino, 69 anos, sorologia negativa, baciloscopia negativa.
- B. Forma “borderline-tuberculoide”, sexo feminino, 86 anos, sorologia negativa, baciloscopia negativa
- C. Forma “borderline-lepromatosa” com lesões infiltradas no braço, sexo masculino, 63 anos, sorologia positiva (2+), baciloscopia positiva (IB=2,75).
- D. Forma “lepromatosa” com hansenomas no Joelho, sexo feminino, 58 anos, sorologia positiva (3+), baciloscopia positiva (IB=4,25).

4.2.3 Sorologia

Dentre os 305 comunicantes examinados 295 concordaram na coleta de sangue da polpa digital para realização do “ML Flow”. Tendo em vista que 12 testes não funcionaram e que os participantes não concordaram com a sua repetição, observou-se positividade em 6,7% dos comunicantes (19/283). Os resultados da sorologia de acordo com as variáveis do estudo são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Positividade ao ML Flow por tipo de contato, sexo, faixa etária e presença de cicatriz de BCG. Exame de comunicantes de casos de hanseníase detectados nas escolas dos Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.

Variáveis	ML Flow		Total	%	valor de p
	Positivo	Negativo			
Tipo de contato					
Intradomiciliar	6	48	54	11,1	0,013
Extradomiciliar	10	87	97	10,3	
Contato Social (escola)	3	129	132	2,3	
Sexo					
Masculino	8	67	75	10,7	0,175
Feminino	11	197	208	5,3	
Faixa etária					
Menor de 15	3	25	28	10,7	0,001
15 a 19	1	16	17	5,9	
20 a 39	8	78	86	9,3	
40 a 59	6	111	117	5,1	
60 ou mais	1	34	35	2,9	
Cicatriz de BCG					
Presente	16	197	213	7,5	0,579
Ausente	3	65	68	4,4	
Total	19	264	283	6,7	

A soropositividade foi significativamente maior nos contatos próximos do que nos contatos sociais. O percentual de testes positivos foi mais elevado entre os menores de 15 anos e nos adultos jovens (20-39 anos). Não houve diferenças com relação ao sexo do comunicante nem à presença de cicatriz de BCG.

4.2.4 Possíveis fontes de infecção

Além dos casos detectados, 17 contatos tinham passado de hanseníase (dois intradomiciliares=3,3%; 13 extradomiciliares=13% e dois contatos sociais=1,4%)¹⁶. No momento da pesquisa, todos esses contatos haviam concluído tratamento e recebido alta por cura, com intervalo médio de 4,4±2,4 anos desde a alta. Dentre esses casos, cinco eram consanguíneos do caso índice (29,4%).

Os dois comunicantes diagnosticados com formas MB (Figura 17) e outros sete casos MB tratados anteriormente foram considerados possíveis fontes de infecção para o caso índice. Esses indivíduos eram comunicantes de oito dos 17

¹⁶ Os casos com diagnóstico anterior foram localizados no banco de dados do SINAN Estadual, exceto um.

casos índices investigados (47%), tendo em vista que uma das crianças convivia com duas possíveis fontes de infecção. Os dois casos MB diagnosticados no nosso estudo conviviam com os respectivos casos índices há $12,5 \pm 2,1$ anos, enquanto os casos tratados anteriormente haviam convivido com o menor por $6,3 \pm 4,7$ anos antes da PQT/MB. Os familiares de três das oito crianças que tinham contato com uma possível fonte de infecção desconheciam o diagnóstico do comunicante. As características e o tipo de convivência dessas possíveis fontes de infecção com as crianças são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Características das possíveis fontes de infecção para casos de hanseníase detectados nas escolas, de acordo com o tipo de contato, sexo, faixa etária e particularidades do convívio. Bairros de Santo Antônio, Barrocas e Bom Jardim. Mossoró/RN.

Variáveis	Número	Percentual	IC 95%
Tipo de contato			
Intradomiciliar	1	11,1	0,3 – 48,2
Extradomiciliar	8	88,9	51,8 – 99,7
Sexo			
Masculino	5	55,6	21,2 – 86,3
Feminino	4	44,4	13,7 – 78,8
Faixa etária			
20 a 39	3	33,3	7,5 – 70,0
40 a 59	1	11,1	0,3 – 48,2
60 ou mais	5	55,6	21,2 – 86,3
Tipo de convívio			
<i>Dias de convívio semanal</i>			
1 a 3	3	33,3	7,5 – 70,0
4 a 7	6	66,7	29,9 – 92,5
<i>Horas de convívio diário</i>			
1 a 4	5	55,6	21,2 – 86,3
5 a 8	2	22,2	2,8 – 60,0
9 a 12	1	11,1	0,3 – 48,2
Mais de 12	1	11,1	0,3 – 48,2
<i>Troca de beijos e abraços</i>			
Frequente	2	22,2	2,8 – 60,0
Raro	2	22,2	2,8 – 60,0
Nunca	5	55,6	21,2 – 86,3
<i>Dorme no mesmo quarto</i>			
Sim	1	11,1	0,3 – 48,3
Não	8	88,9	51,8 – 99,7
<i>Compartilha a mesma mesa</i>			
Sim	9	100,0	----
<i>Usa a mesma sala de TV</i>			
Sim	8	88,9	51,8 – 99,7
Não	1	11,1	0,3 – 48,3

4.2.5 Estudo de casos

Alguns casos estudados na pesquisa ilustram bem algumas dificuldades existentes para um controle eficaz de comunicantes, e serão apresentados separadamente.

4.2.5.1 Caso 1

Número do registro na pesquisa: 370. Sexo feminino, 14 anos de idade. Diagnosticada com hanseníase borderline-tuberculoide, evidência histopatológica alta, sorologia duvidosa, PCR negativa. Reside com os pais, um irmão (19 anos) e uma irmã (16 anos). Tinha conhecimento que um tio materno havia sido tratado para hanseníase, com forma paucibacilar, tendo concluído tratamento há cinco anos.

Apesar do caso anterior na família, a lesão da menor vinha passando despercebida, uma placa tipicamente anestésica. A família também não alertou para o diagnóstico da avó materna, com hanseníase virchowiana identificada durante o nosso exame. Essa provável fonte de infecção apresentava hansenomas em pequeno número e curiosamente restritos aos membros inferiores, além de anestesia nos pés.

4.2.5.2 Caso 2

Número do registro na pesquisa: 647. Sexo feminino, nove anos de idade. Diagnosticada com hanseníase indeterminada, com baixa evidência histopatológica, sorologia positiva (1+) e PCR negativa. Reside com os pais, uma irmã (14 anos) e um irmão (12 anos). Não foram identificados casos entre os comunicantes intradomiciliares, que desconheciam contato com hanseníase.

Desde os dois anos de idade a menor costuma passar os finais de semana com uma tia materna, que reside em outro bairro. A tia mora com o esposo no mesmo terreno da casa da sogra e desconhecia contato com casos de hanseníase.

No entanto, o exame de 16 comunicantes da família do esposo revelou que a mãe dele teve hanseníase multibacilar. O caso foi notificado no SINAN como hanseníase MB com mais de cinco lesões e classificado como dimorfo. Essa senhora havia recebido alta por cura há cinco anos. Dois outros casos de hanseníase PB tratados anteriormente foram identificados na mesma família.

4.2.5.3 Caso 3

Número do registro na pesquisa: 831. Sexo feminino, nove anos de idade. Diagnosticada com hanseníase bordeline-tuberculoide, com baixa evidência histopatológica, sorologia negativa e PCR positiva. Reside com os pais e um irmão (sete anos). Não foram identificados casos entre os comunicantes intradomiciliares, que desconheciam contato com hanseníase. A família não tem parentes no município e não se relacionam com os vizinhos.

A mãe informou que a família reside no endereço atual há quatro anos, porém desde o nascimento da menor moravam em outro bairro, onde tinham um bom relacionamento com a vizinhança. Relata que uma vizinha tinha uma criança com idade próxima à da sua filha, e a menor frequentava a sua casa rotineiramente. No entanto desconhece que tivessem contato com casos de hanseníase.

O exame de sete pessoas na vizinhança anterior revelou que o pai da amiga da menor havia sido tratado para hanseníase multibacilar entre 2007 e 2008, período em que esse caso índice frequentava a sua residência. Embora essa notificação não tenha sido localizada no banco de dados do SINAN, a descrição das cartelas de PQT/MB, da rotina de tratamento e dos episódios de eritema nodoso, deram credibilidade à informação. Durante o exame desses comunicantes identificamos que a criança amiga do caso índice (e filha desse ex-paciente), apresentava uma placa de hanseníase tuberculoide, sendo diagnosticada e tratada.

4.2.5.4 Caso 4

Número do registro na pesquisa: 1525. Sexo feminino, 12 anos de idade. Diagnosticada com hanseníase tuberculoide, evidência histopatológica alta, sorologia negativa, PCR positiva. Reside com a mãe, uma irmã (cinco anos) e a avó (69 anos). A família tinha conhecimento de que uma vizinha, com quem convivem frequentemente, havia sido tratada para hanseníase. A análise do registro no SINAN mostrou tratar-se de paciente classificada como dimorfa, que concluiu PQT/MB há seis anos.

Apesar do conhecimento sobre o caso na vizinhança, a família não alertou para a presença da lesão anestésica na menor. Além disso, durante o exame dos comunicantes detectamos uma extensa placa de hanseníase tuberculoide no braço da avó, totalmente anestésica.

4.3 HANSENÍASE MULTIBACILAR POR GRUPOS POPULACIONAIS

4.3.1 *Dados de Mossoró/RN*

4.3.1.1 *Coeficientes médios de detecção por faixa etária*

Os coeficientes médios de detecção geral de casos novos por faixa etária aumentaram progressivamente a partir dos 19 anos de idade atingindo um pico de 134 CN/100 mil hab. na população com 60 a 64 anos. Um padrão semelhante é o observado para os coeficientes médios de detecção da hanseníase multibacilar, porém nessa forma da doença os coeficientes são muito baixos na infância. Os mais altos coeficientes de detecção da hanseníase MB também ocorrem na população com 60 ou mais anos de idade, com pico de detecção de 90,4 CN/100 mil hab. na faixa etária dos 60-64 anos (Figura 18).

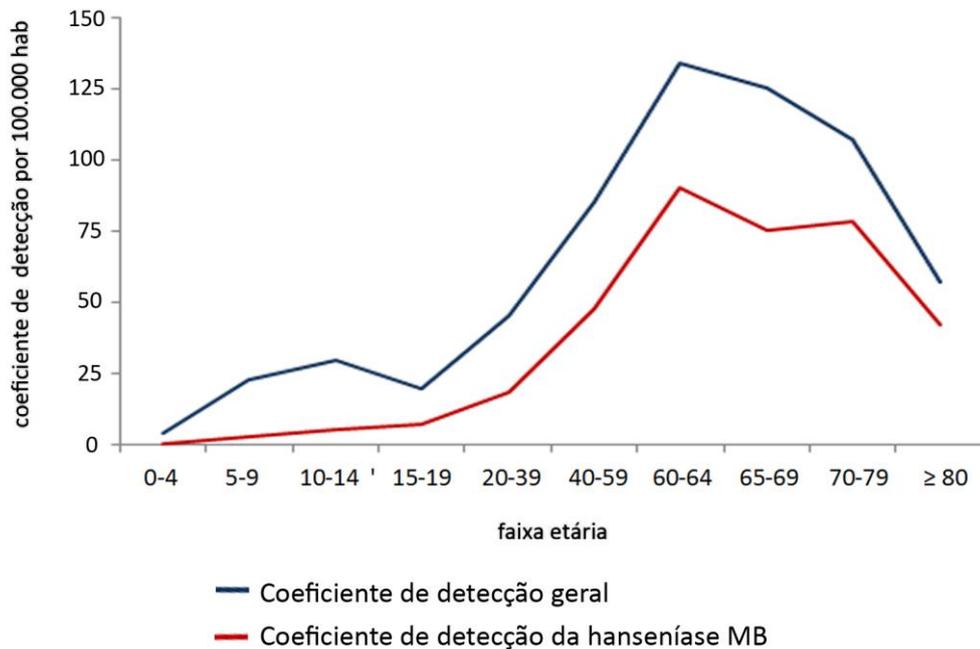


Figura 18 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes, por faixa etária. Mossoró/RN (2001 a 2013).
 Fonte: Secretaria Estadual de Saúde/RN

4.3.1.2 Coeficientes médios de detecção por faixa etária, sexo e classificação operacional.

É interessante observar que enquanto nos menores de 15 anos de idade o coeficiente médio de detecção geral reflete a detecção da hanseníase PB em ambos os sexos, nos idosos o coeficiente geral reflete especialmente a detecção das formas MB nos homens (Figura 19).

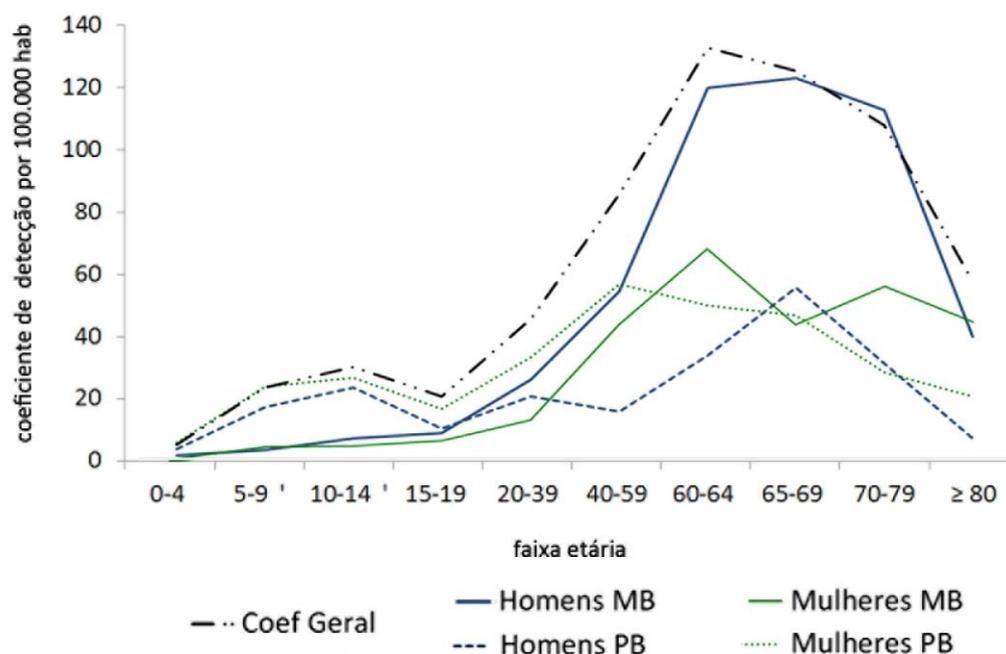


Figura 19 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por 100.000 hab., por faixa etária, sexo e classificação operacional. Mossoró (2001 a 2013). MB: Multibacilares; PB: Paucibacilares. Fonte: Secretaria Estadual de Saúde/RN; IBGE 2007.

Nos 13 anos do estudo as chances de um paciente ser classificado como MB foram maiores para o sexo masculino comparado ao feminino (OR=2,80; IC95% 2,25-3,48) e nos casos com 60 ou mais anos de idade comparados aos mais jovens (OR=2,64; IC95% 1,99-3,52).

4.3.2 Dados do Brasil

4.3.2.1 Indicadores epidemiológicos

Entre 2001 e 2013 foram notificados 543.677 casos novos de hanseníase no Brasil, dos quais 541.090 (99,5%) foram incluídos no estudo. Dentre eles 54,8% eram do sexo masculino, 6,4% eram menores de 15 anos enquanto 17,5% tinham 60 ou mais anos de idade. A grande maioria dos pacientes (89%) foi avaliada com relação ao grau de incapacidade física no diagnóstico, com um percentual total de 6% de casos com incapacidade grau 2 dentre os avaliados. O grau zero de incapacidade foi registrado em 64% dos casos novos avaliados (n=347.834).

Tabela 14 – Indicadores epidemiológicos da hanseníase no Brasil (2001 a 2013)

Ano	Nº de Casos novos	Coeficiente de detecção			Razão de sexo M/F	Percentual de casos novos					
		Geral	Faixa etária			Faixa etária		Mulheres	MB	Avaliados	Grau 2
			< 15	60 ou mais		< 15	60 ou mais				
2001	45.859	25,9	6,8	50,4	1,23	7,8	16,1	45,2	53,5	83,9	6,1
2002	49.410	27,5	7,3	51,1	1,20	7,8	15,6	45,9	53,0	85,0	5,8
2003	51.759	28,6	8,0	50,9	1,18	8,0	15,2	46,3	51,3	84,1	5,7
2004	50.461	27,5	7,8	50,5	1,21	8,0	16,0	45,7	52,3	85,6	5,7
2005	49.318	26,5	7,7	48,3	1,19	8,1	16,1	46,0	53,1	84,6	5,8
2006	44.885	23,9	6,7	45,1	1,20	7,7	17,0	45,9	54,0	87,5	5,6
2007	41.586	21,9	6,1	42,6	1,26	7,5	18,0	44,8	55,7	83,0	9,4
2008	39.943	20,8	5,9	39,2	1,28	7,5	17,9	44,4	57,1	87,3	7,8
2009	38.229	19,7	5,4	38,0	1,25	7,2	18,8	44,9	57,8	89,3	7,1
2010	32.540	16,6	4,6	31,5	1,27	7,1	19,0	44,5	58,9	90,3	7,1
2011	34.766	17,6	4,8	33,5	1,30	6,9	19,7	44,0	61,9	89,5	7,6
2012	33.904	17,0	4,6	33,4	1,34	6,8	20,9	43,3	63,9	87,7	7,4
2013	31.017	15,6	4,8	30,4	1,26	7,7	22,0	44,9	65,1	89,0	7,2

MB: multibacilares. Avaliados: percentual de casos com incapacidade física avaliada no momento do diagnóstico. Grau 2: percentual de casos com incapacidade física grau 2, dentre os avaliados no diagnóstico.

OBS: O percentual de casos com grau de incapacidade física avaliado no diagnóstico é um indicador operacional, mas foi incluído entre os indicadores epidemiológicos, tendo em vista que a análise do percentual de casos com incapacidade grau 2 depende dessa informação, pois esse indicador só é calculado quando o percentual de avaliados for maior ou igual a 75% (Brasil, 2016, p. 16).

Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015

Observa-se que a proporção anual de casos novos classificados como MB aumentou 11,6% no intervalo. O percentual de casos com 60 ou mais anos de idade aumentou 6% enquanto o percentual de casos em menores de 15 anos não apresentou tendência definida.

4.3.2.2 Coeficientes de detecção anual

O coeficiente geral de detecção de casos novos (CDCN) aumentou entre 2001 e 2003, caindo progressivamente deste então para atingir 15,6 CN/100 mil hab. em 2013. Embora o CDCN tenha sido sempre maior nos homens do que nas mulheres, a diminuição do coeficiente anual ocorreu de modo similar em ambos os sexos (coeficiente de regressão pelo teste $t=1,97$; $p=0,061$), o que pode ser

observado nas curvas dos coeficientes na Figura 20 e na razão de sexo relativamente constante demonstrada na Tabela 14.

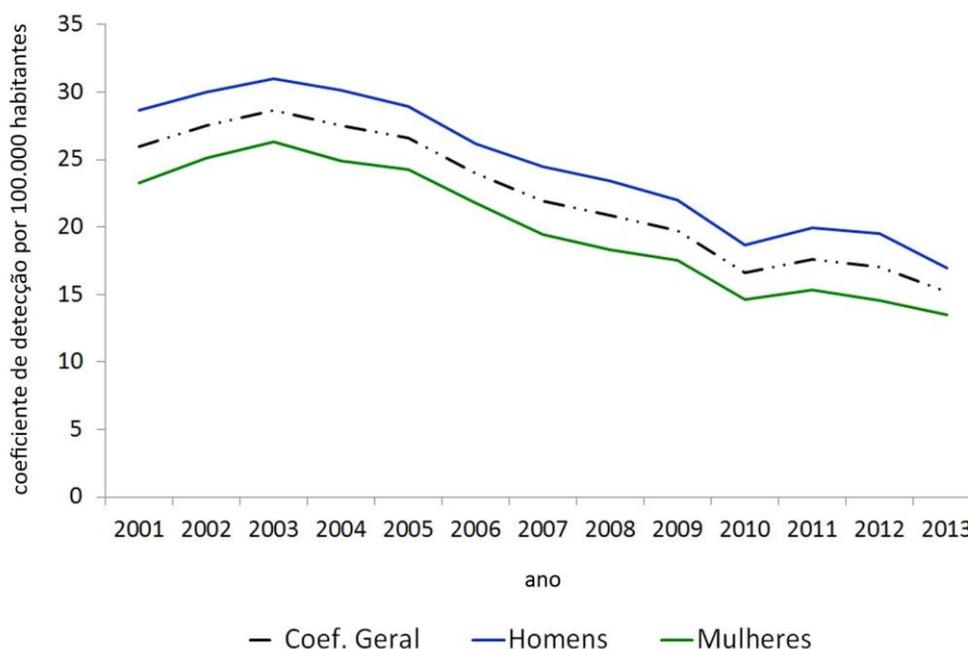


Figura 20 – Coeficientes de detecção da hanseníase, geral e por sexos, por 100.000 habitantes. Brasil – 2001 a 2013.
 Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

4.3.2.3 Coeficientes médios de detecção por faixa etária

No período total do estudo (2001-2013) os coeficientes médios de detecção aumentaram progressivamente de 1,05 CN/100 mil hab. no grupo de 0-4 anos de idade para um pico de 45,22 CN/100 mil hab. na população de 65-69 anos ($p < 0,0001$).

Nos três quadriênios analisados (2002-2005, 2006-2009 e 2010-2013), os coeficientes de detecção foram mais elevados para os indivíduos entre 60-69 anos, mas observa-se que a detecção vem caindo significativamente em todas as faixas etárias nos períodos mais recentes ($\chi^2 > 5,99$ e $p < 0,0001$ para todos os grupos), como mostra a Figura 21.

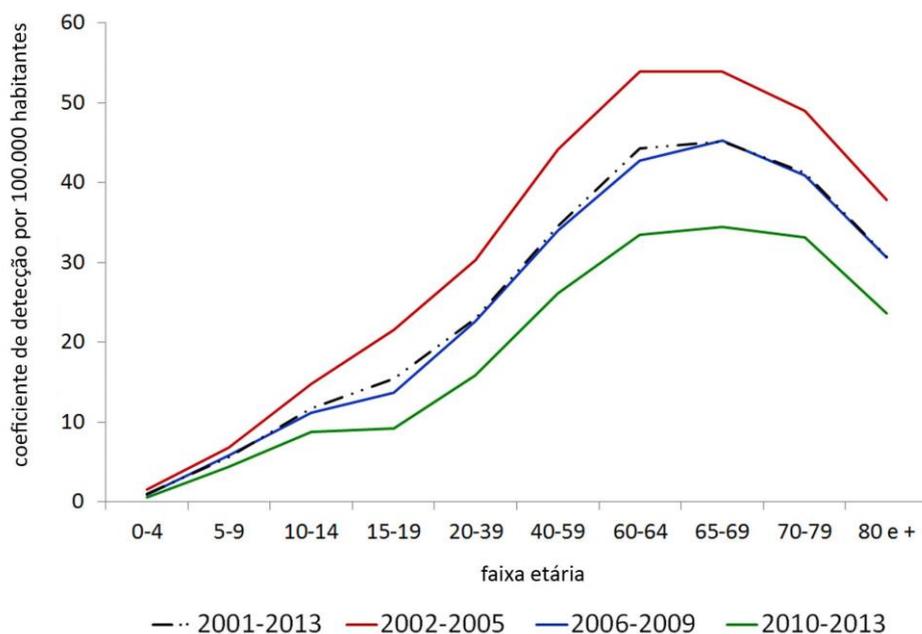


Figura 21 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase no Brasil, por faixas etárias, por 100.000 habitantes, em diferentes períodos.
 Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

4.3.2.4 Coeficientes médios de detecção por faixa etária e sexo

Nas crianças e adolescentes não houve diferenças dos coeficientes médios de detecção com relação ao sexo (diferença de médias < 0,5), mas nos adultos e idosos os coeficientes foram significativamente mais elevados nos homens do que nas mulheres, exceto na faixa etária de 40-59 anos (diferença de médias=5,99, $p=0,069$). Destacam-se as grandes diferenças entre os coeficientes registrados nos homens em relação às mulheres na faixa etária de 60 ou mais anos de idade (diferença de médias >20, $p<0.0001$).

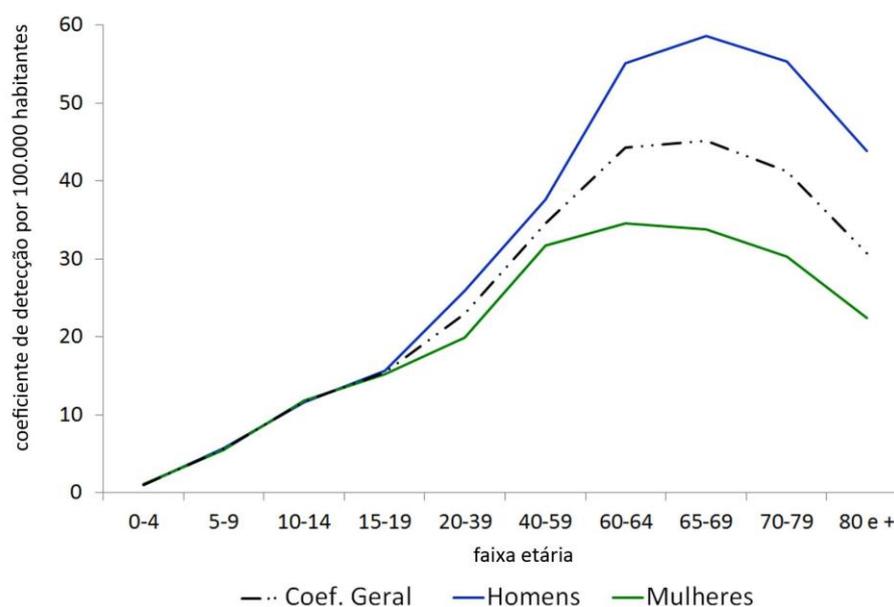


Figura 22 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por faixa etária e sexo, por 100.000 habitantes. Brasil – 2001 a 2013.
 Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

O número total de casos novos em homens foi significativamente maior do que em mulheres ($\chi^2=6,12$; $p<0,001$). Além disso, as chances de apresentar hanseníase MB foram duas vezes maiores para o sexo masculino (OR=2,36, IC95%=2,33-2,38), um padrão que se repetiu nos casos diagnosticados com grau zero de incapacidade (OR=2,22; IC95%=2,19-2,25). Os pacientes com 60 ou mais anos de idade também apresentaram chances duas vezes maiores para a hanseníase MB em relação ao grupo de pacientes mais jovens (OR=1,99, IC95%=1,96-2,02); essas diferenças permaneceram significativamente mais elevadas para os pacientes idosos no grupo de casos diagnosticados com incapacidade grau zero (OR=1,69; IC95% 1,65-1,72).

A associação da hanseníase MB com o sexo masculino e com pacientes na faixa etária de 60 ou mais anos de idade foi observada em todos os estados e regiões do Brasil, apesar das diferenças locais nos níveis de endemicidade, razões de sexo, percentual de casos MB e composição da população por sexo e grupos etários (Tabela 15 e Tabela 16).

Tabela 15 – Distribuição da hanseníase no Brasil (2001-2013), por sexo e classificação operacional – Estados e regiões.

Razão de chances para hanseníase multibacilar nos homens comparados às mulheres.

Estados e Regiões	CDCN médio	Razão de Sexo	% pop de homens (pop.)	Número acumulado de CN (2001-2013)				OR	IC95%
				Homens		Mulheres			
				MB	PB	MB	PB		
Rondônia	69,11	1,26	51,0	4.881	3.274	2.644	3.574	2,01	1,88 - 2,15
Acre	43,71	1,56	50,3	1.673	773	679	876	2,79	2,44 - 3,18
Amazonas	25,86	1,53	50,2	4.328	2.708	1.595	2.962	2,96	2,74 - 3,20
Roraima	52,51	1,53	52,4	1.157	569	460	569	2,51	2,14 - 2,94
Para	65,09	1,46	50,6	24.228	12.582	10.686	13.939	2,51	2,40 - 2,59
Amapá	25,22	1,73	50,1	915	483	345	459	2,52	2,11 - 3,01
Tocantins	84,78	1,30	50,7	4.765	3.856	2.282	4.172	2,25	2,11 - 2,41
Região Norte	55,61	1,43	50,6	41.947	24.245	18.691	26.551	2,45	2,39 - 2,51
Maranhão	71,94	1,31	49,7	22.560	10.390	12.187	13.176	2,34	2,26 - 2,42
Piauí	48,18	1,08	49,3	5.733	4.359	3.348	6.203	2,43	2,30 - 2,58
Ceara	28,94	1,16	48,8	11.606	4.743	6.943	7.850	2,76	2,64 - 2,89
Rio Grande do Norte	9,82	0,94	48,9	1.159	659	778	1.248	2,82	2,47 - 3,21
Paraíba	22,11	1,02	48,7	3.055	2.113	1.868	3.471	2,68	2,48 - 2,90
Pernambuco	35,38	1,00	48,4	11.577	7.592	7.600	12.772	2,56	2,46 - 2,66
Alagoas	13,47	0,96	48,8	1.563	1.008	988	1.810	2,84	2,54 - 3,17
Sergipe	23,40	1,03	49,0	1.808	1.256	1.022	2.083	2,93	2,64 - 3,25
Bahia	20,38	1,03	49,5	11.213	7.334	7.376	11.051	2,29	2,19 - 2,38
Região Nordeste	31,24	1,12	49,1	70.274	39.454	42.110	59.664	2,52	2,48 - 2,56
Minas Gerais	11,79	1,21	49,5	12.717	3.808	8.363	5.561	2,22	2,11 - 2,33
Espirito Santo	35,48	1,13	49,4	4.401	4.105	2.269	5.418	2,56	2,39 - 2,73
Rio de Janeiro	14,90	1,14	47,9	10.134	5.496	6.066	8.861	2,69	2,57 - 2,82
São Paulo	5,46	1,38	48,8	10.671	6.137	5.275	7.540	2,48	2,37 - 2,60
Região Sudeste	10,16	1,22	48,8	37.923	19.546	21.973	27.380	2,41	2,35 - 2,47
Paraná	12,72	1,29	49,4	7.184	2.509	4.360	3.315	2,17	2,04 - 2,32
Santa Catarina	3,43	1,36	49,7	1.179	377	671	489	2,27	1,93 - 2,68
Rio Grande do Sul	1,70	1,07	49,0	989	240	830	371	1,84	1,52 - 2,22
Região Sul	6,27	1,28	49,3	9.352	3.126	5.861	4.175	2,13	2,01 - 2,25
Mato Grosso do Sul	28,59	1,29	49,9	3.164	1.639	1.900	1.849	1,87	1,72 - 2,05
Mato Grosso	104,50	1,31	51,0	13.809	8.923	7.360	9.261	1,94	1,87 - 2,02
Goiás	47,65	1,35	49,5	16.048	4.675	9.956	5.696	1,96	1,87 - 2,05
Distrito Federal	10,64	1,32	47,8	1.428	626	883	823	2,12	1,86 - 2,43
Região Centro-Oeste	49,94	1,36	49,6	34.449	15.863	20.099	17.629	1,90	1,85 - 1,95
Brasil	21,93	1,26	49,1	193.945	102.234	108.734	135.399	2,36	2,33 - 2,38

CDCN: Coeficiente de Detecção de CN/100 mil habitantes. Razão de Sexo: quociente entre o CDCN nos homens e o CDCN nas mulheres. Pop.: População. PB: Paucibacilares; MB: Multibacilares. CN: Casos Novos. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confiança.

Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

Tabela 16 – Distribuição da hanseníase no Brasil (2001-2013), por grupos etários e classificação operacional – Estados e regiões.

Razão de chances para hanseníase multibacilar no grupo de pacientes com 60 ou mais anos de idade no diagnóstico, comparados aos mais jovens.

Estados e Regiões	Parâmetros de avaliação dos CDCN*	% MB	% pop ≥ 60 anos de idade	Número acumulado de CN (2001-2013)				OR	95%IC
				≥ 60		< 60			
				MB	PB	MB	PB		
Rondônia	Hiperendêmico	51,5	6,1	1.115	439	6.237	6.495	2,64	2,35 - 2,97
Acre	Hiperendêmico	58,7	5,9	277	88	2.071	1.561	2,37	1,85 - 3,04
Amazonas	Muito Alto	50,5	5,2	815	406	4.935	5.239	2,13	1,88 - 2,41
Roraima	Hiperendêmico	57,9	4,3	249	79	1.392	1.115	2,52	1,93 - 3,29
Para	Hiperendêmico	56,1	6,4	5.303	1.922	29.132	24.986	2,36	2,24 - 2,50
Amapá	Muito Alto	56,7	4,5	169	79	1.014	825	1,74	1,31 - 2,30
Tocantins	Hiperendêmico	45,6	7,4	1.460	859	5.362	7.295	2,31	2,11 - 2,53
Região Norte	Hiperendêmico	53,7	6,1	9.388	3.872	50.143	47.516	2,29	2,20 - 2,39
Maranhão	Hiperendêmico	59,1	7,5	7.384	2.553	27.235	21.422	2,27	2,16 - 2,38
Piauí	Hiperendêmico	46,2	8,5	2.429	1.530	6.434	8.806	2,17	2,02 - 2,33
Ceara	Muito Alto	59,3	9,2	5.419	2.103	13.177	10.659	2,08	1,90 - 2,20
Rio Grande do Norte	Médio	50,2	9,4	582	292	1.394	1.669	2,38	2,03 - 2,79
Paraíba	Muito Alto	46,6	10,5	1.437	800	3.450	4.803	2,50	2,27 - 2,75
Pernambuco	Muito Alto	48,2	9,6	4.121	2.535	14.934	17.918	1,95	1,84 - 2,05
Alagoas	Alto	47,2	7,6	541	304	2.008	2.548	2,25	1,93 - 2,62
Sergipe	Muito Alto	44,9	8,0	664	426	2.112	2.984	2,20	1,92 - 2,51
Bahia	Muito Alto	50,0	9,2	4.105	2.354	14.541	16.305	1,95	1,85 - 2,06
Região Nordeste	Muito Alto	52,8	9,0	26.682	12.897	85.285	87.114	2,11	2,06 - 2,16
Minas Gerais	Alto	68,8	10,5	5.311	1.461	15.489	7.962	1,86	1,75 - 1,99
Espirito Santo	Muito Alto	40,6	9,3	1.644	1.207	4.941	8.443	2,32	2,14 - 2,52
Rio de Janeiro	Alto	52,5	12,0	3.943	2.624	12.077	11.848	1,47	1,39 - 1,55
São Paulo	Médio	52,9	10,3	4.251	2.434	11.399	11.481	1,75	1,66 - 1,86
Região Sudeste	Alto	55,4	10,6	15.149	7.726	43.906	39.734	1,77	1,72 - 1,83
Paraná	Alto	66,3	9,9	3.297	1.092	8.227	4.767	1,74	1,62 - 1,89
Santa Catarina	Médio	67,7	9,6	450	159	1.377	714	1,46	1,19 - 1,79
Rio Grande do Sul	Baixo	75,1	12,2	588	123	1.254	489	1,86	1,49 - 2,32
Região Sul	Médio	67,4	10,8	4.335	1.374	10.858	5.970	1,73	1,62 - 1,85
Mato Grosso do Sul	Muito Alto	58,9	8,9	1.302	598	3.799	2.965	1,69	1,52 - 1,89
Mato Grosso	Hiperendêmico	53,1	6,9	3.634	1.799	17.358	16.744	1,94	1,83 - 2,07
Goiás	Hiperendêmico	70,8	8,3	4.745	1.157	20.856	9.424	1,85	1,73 - 1,98
Distrito Federal	Alto	60,4	6,7	301	106	1.731	1.229	2,01	1,59 - 2,54
Região Centro-Oeste	Hiperendêmico	61,2	7,8	9.982	3.660	43.744	30.362	1,89	1,81 - 1,97
Brasil	Muito Alto	55,5	9,6	65.536	29.529	233.936	210.696	1,99	1,96 - 2,02

CDCN: Coeficiente de Detecção de CN/100 mil habitantes. MB: Multibacilares. Pop.: População. CN: Casos Novos. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confiança.

(*) Parâmetros do Ministério da Saúde para avaliação dos CDCN (Brasil, 2016b, p. 12).

Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

4.3.2.5 Coeficientes médios de detecção por faixa etária, sexo e classificação operacional.

Observamos que o coeficiente de detecção geral foi influenciado pelo coeficiente de detecção da hanseníase MB nos homens, pois enquanto nas mulheres (PB ou MB) e nos homens PB os coeficientes mantiveram-se abaixo de 20 CN/100 mil hab. em todas as faixas etárias, nos homens MB os coeficientes aumentaram progressivamente após os 19 anos de idade, atingindo um pico de 44,8 casos novos /100 mil habitantes na população de 65-69 anos (Figura 23).

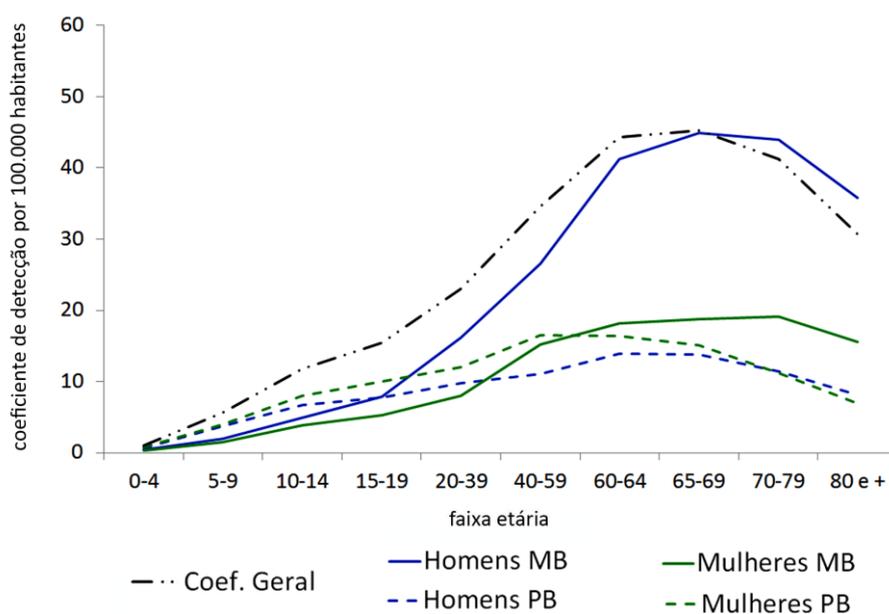


Figura 23 – Coeficientes médios de detecção da hanseníase por faixas etárias, sexo e classificação operacional, por 100.000 habitantes. Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

Essas diferenças também foram observadas no grupo de pacientes com diagnóstico mais precoce, com grau zero de incapacidade, como mostram nas curvas as razões de sexo por faixa etária (Figura 24), que evidenciam um aumento progressivo dos coeficientes de detecção no sexo masculino nos casos multibacilares, enquanto nos paucibacilares observa-se uma proporção relativamente constante dos coeficientes entre os sexos, com predomínio da detecção em mulheres em todas as faixas etárias.

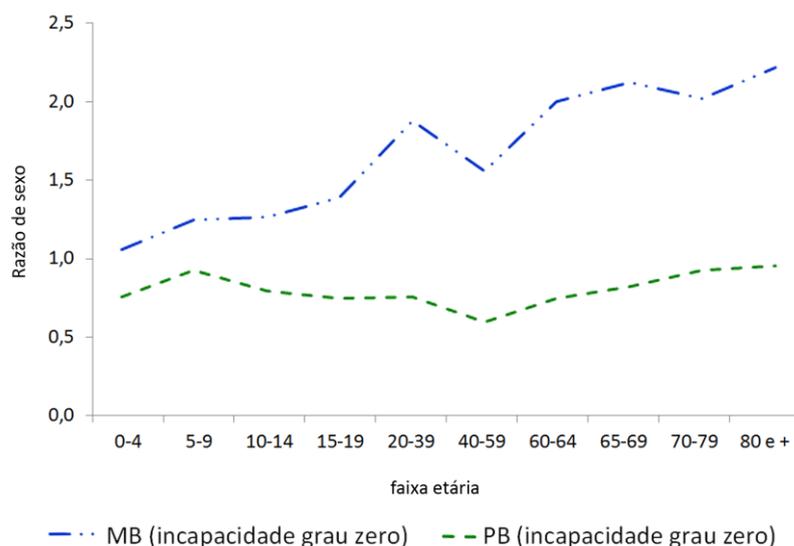


Figura 24 – Razões de sexo da hanseníase por faixas etárias, em pacientes com grau zero de incapacidade no diagnóstico. Brasil (2001-2013).
Fonte: SINAN/SVS/MS em 02/06/2015; IBGE, 2013.

4.3.3 Diferenças no índice baciloscópico inicial por faixa etária e sexo.

Foram estudados 2.253 casos de hanseníase diagnosticados no Ambulatório Souza Araújo (Fiocruz/RJ) entre 1990 e 2014, observando-se que os homens apresentaram IB inicial mais elevado do que as mulheres, como mostra a Figura 25.

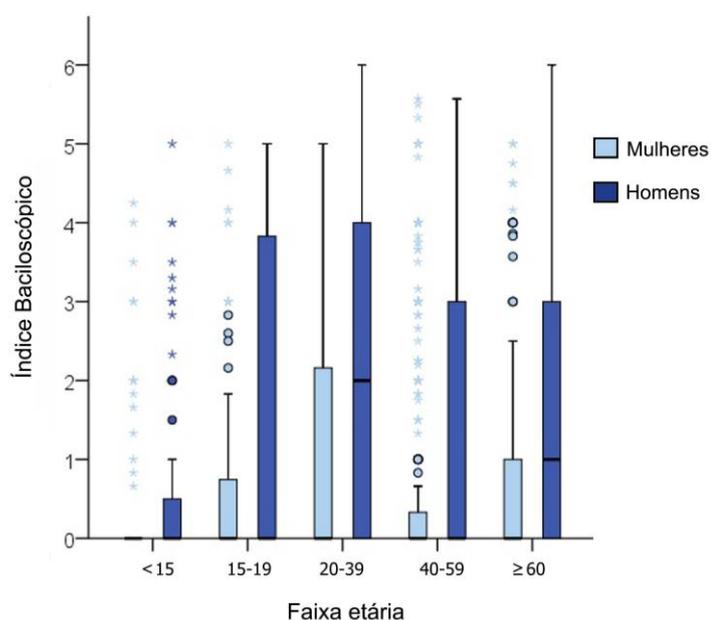


Figura 25 – Índice baciloscópico no momento do diagnóstico de 2.253 casos novos de hanseníase, por faixa etária e sexo. Ambulatório Souza Araújo/RJ (1990 a 2014). *=extremos, pontos="outliers", barras horizontais=mediana, caixa= percentis 25 e 75.
Fonte: ASA (Fiocruz/RJ).

O IB foi significativamente mais elevado no sexo masculino do que no feminino (teste da Mediana=129,852, $p<0,0001$) especialmente na faixa etária de 20-39 anos (teste de Kruskal Wallis=100,59, $p<0,0001$).

Considerando apenas os casos classificados como MB (n=1.100), o IB foi mais elevado no sexo masculino e nas faixas etárias dos 20-39 e dos 40-59 anos de idade (teste da mediana=13,618 e 12,491, respectivamente, $p<0,0001$).

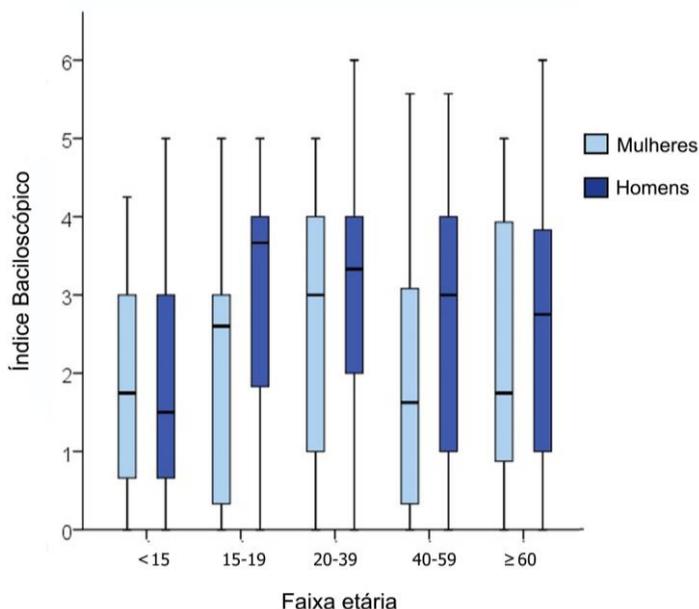


Figura 26 – Índice baciloscópio no momento do diagnóstico de 1.100 casos novos de hanseníase multibacilar, por faixa etária e sexo. Ambulatório Souza Araújo/RJ (1990 a 2014). Barras horizontais=mediana, caixa= percentis 25 e 75. Fonte: ASA (Fiocruz/RJ).

Embora o IB tenha sido mais elevado nos homens em relação às mulheres nos pacientes diagnosticados com grau de incapacidade maior que zero (teste da Mediana=85,383, $p<0,0001$), o IB permaneceu significativamente mais elevado nos homens no grupo de pacientes com grau zero de incapacidade (teste da Mediana=14,423, $p<0,0001$).

4.4 BUSCA ATIVA DA HANSENÍASE MULTIBACILAR EM IDOSOS

No total, 531 idosos foram convidados a participar da pesquisa, o que corresponde a 79,7% da população-alvo estimada por nós para a área coberta pela ESF no bairro, com recusa de 5% (27 indivíduos, dos quais 20 eram do sexo masculino). As principais características dos participantes da pesquisa estão descritas na Tabela 17, enquanto os resultados da sorologia em relação às variáveis do estudo são apresentados na Tabela 18.

Tabela 17 – Composição da amostra por sexo, faixa etária, procedência, história pregressa de hanseníase e resultado da sorologia. Busca ativa da hanseníase em idosos no Bairro de Belo Horizonte. Mossoró/RN, 2016.

Variáveis	Número	Percentual	IC 95%
Sexo			
Masculino	188	37,3	33,2 – 41,6
Feminino	316	62,7	58,4 – 66,8
Faixa etária			
60 a 64	127	25,2	21,6 – 29,1
65 a 69	151	29,9	26,1 – 34,1
70 a 79	145	28,8	24,9 – 32,8
80 ou mais	81	16,1	13,2 – 19,5
UF de nascimento			
Rio Grande do Norte	438	86,9	83,7 – 89,5
Paraíba	47	9,3	7,0 – 12,1
Ceará	12	2,4	1,4 – 4,1
Outra	7	1,4	0,7 – 2,8
Município de nascimento			
Mossoró	233	46,3	41,9 – 50,6
Outro	271	53,7	49,4 – 58,0
Tempo de residência em Mossoró*			
Menos de 10 anos	11	2,2	1,2 – 3,9
10 a 29 anos	72	14,3	12,7 – 19,1
30 a 59 anos	160	31,9	26,8 – 34,9
60 ou mais	259	51,6	47,0 – 55,8
História pregressa de hanseníase			
Sim	16	3,2%	1,9 – 5,0
Não	488	96,8	94,9 – 98,0
Total	504	100	----

IC: Intervalo de confiança.

(*) n=502; dois indivíduos sem informação sobre o tempo de residência no município.

Tabela 18 – Percentual de positividade ao ML Flow, por sexo, faixa etária, história pregressa de hanseníase e procedência. Busca ativa da hanseníase em idosos no Bairro de Belo Horizonte. Mossoró/RN, 2016.

Variáveis	Sorologia		Total	%	valor de p
	Pos	Neg			
Sexo					
Masculino	3	185	188	1,6	0,367
Feminino	2	314	316	0,6	
Faixa etária					
60 a 64	0	127	127	0,0	0,498
65 a 69	2	149	151	1,3	
70 a 79	3	142	145	2,1	
80 ou mais	0	81	81	0,0	
UF de nascimento					
Rio Grande do Norte	2	436	438	0,5	0,018
Outra	3	63	66	4,5	
Município de nascimento					
Mossoró	1	233	234	0,4	0,065
Outro	4	266	270	1,5	
Tempo de residência em Mossoró*					
Menos de 30 anos	0	83	83	0,0	0,424
30 ou mais	5	414	419	1,2	
História pregressa de hanseníase					
Sim	0	16	16	0,0	1,000
Não	5	483	488	1,0	
Total	5	499	504	1,0	

(*) n=502; dois indivíduos sem informação sobre o tempo de residência no município.

4.4.1 Estudo de casos

Embora o percentual de indivíduos com sorologia positiva tenha sido bastante baixo (1%), chama atenção o fato da maioria dos testes terem sido fortemente positivos (3+ e 4+). Por esse motivo esses indivíduos foram examinados detalhadamente em busca de sinais de hanseníase. Os resultados do exame dermatológico e dos exames complementares desses casos serão apresentados individualmente.

4.4.1.1 Caso 1

Número do registro na pesquisa: 2780. Sexo masculino, 72 anos de idade, natural de Belém do Brejo do Cruz/PB, residente em Mossoró há 50 anos. Queixa-se do surgimento de manchas na pele há dois meses, procurou a UBS do bairro sendo medicado com prednisona há cerca de 10 dias. Os principais achados do exame dermatológico são apresentados na Figura 27. Os nervos periféricos tinham espessura e consistência normais, mas o paciente não percebia o toque do monofilamento de 4 g em dois pontos do pé direito nem o monofilamento de 2 g em três pontos no pé esquerdo. A sensibilidade corneana estava preservada. A força muscular era normal nas mãos e pés. Baciloscopia positiva (IB=4,75). Biópsia conclusiva de hanseníase forma LL. PCR positiva (46.945 cópias no esfregaço dérmico e 71 cópias no muco nasal).



Figura 27 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 1.

- A. ML Flow positivo (4+)
- B. Discreto eritema na região dorsal.
- C. Lesões infiltradas, difusas no tórax e abdome.
- D. Ausência de infiltração ou hansenomas nos pavilhões auriculares
- E. Infiltração da região frontal (?). Lesão eritematosa no centro da frente.
- D. Garra de artelhos – incapacidade grau 2

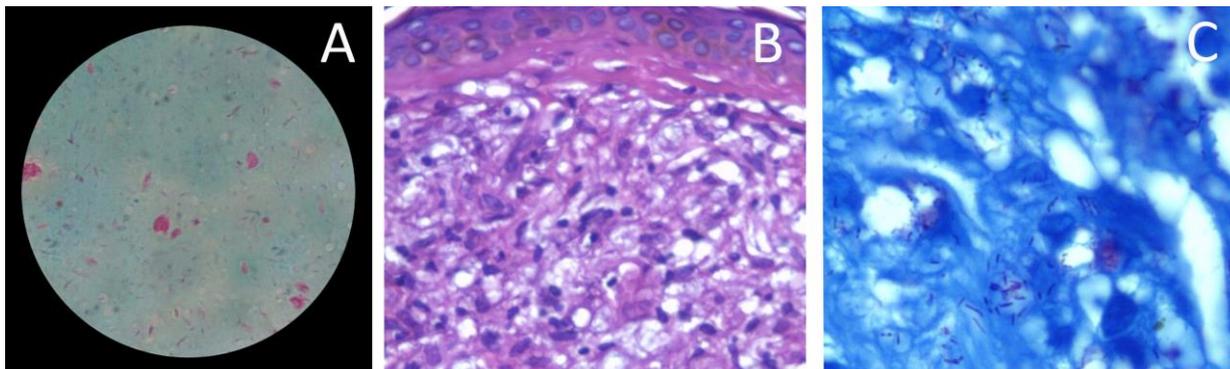


Figura 28 – Baciloscopia (lóbulo da orelha esquerda) e exame histopatológico do caso 1.

- A. Microscopia óptica de esfregaço de raspado intradérmico. Grande quantidade de bacilos álcool-ácido resistentes isolados e em globias (índice baciloscópico no esfregaço = 6+, índice baciloscópico médio = 4,25)
- B. Microscopia óptica de biópsia de pele. Infiltrado inflamatório dérmico composto por histiócitos vacuolados e células epitelióides. Hanseníase forma LL (HE, aumento 400x)
- C. Microscopia óptica de biópsia de pele. Múltiplos bacilos álcool-ácido resistentes isolados e em globias (Fite, aumento 1.000x imersão).

4.4.1.2 Caso 2

Número do registro na pesquisa: 2500. Sexo masculino, 77 anos de idade, natural de Mossoró/RN, nunca residiu em outros municípios. Sem queixas. Nega lesões cutâneas ou queixas neurológicas. Não encontramos lesões dermatológicas evidentes, exceto áreas de possível infiltração cutânea na região frontal e dorso (Figura 29). Os nervos periféricos tinham espessura e consistência normais. O paciente não percebia o toque dos monofilamentos de 0,05 e 0,2 g em alguns pontos em ambos os pés. A sensibilidade era normal em ambos os olhos. A força muscular estava preservada nas mãos e nos pés.

Realizou-se raspado intradérmico nos dois lóbulos auriculares e nos dois cotovelos para pesquisa do *M. leprae*, que foi positiva em um dos quatro esfregaços (cotovelo esquerdo). Para elucidação da forma clínica realizou-se biópsia cutânea no local onde a baciloscopia foi positiva, independentemente da presença de lesão cutânea. Baciloscopia positiva (IB=0,75). Biópsia conclusiva de hanseníase forma BL. PCR positiva (9.108 cópias no esfregaço dérmico; negativa no muco nasal).

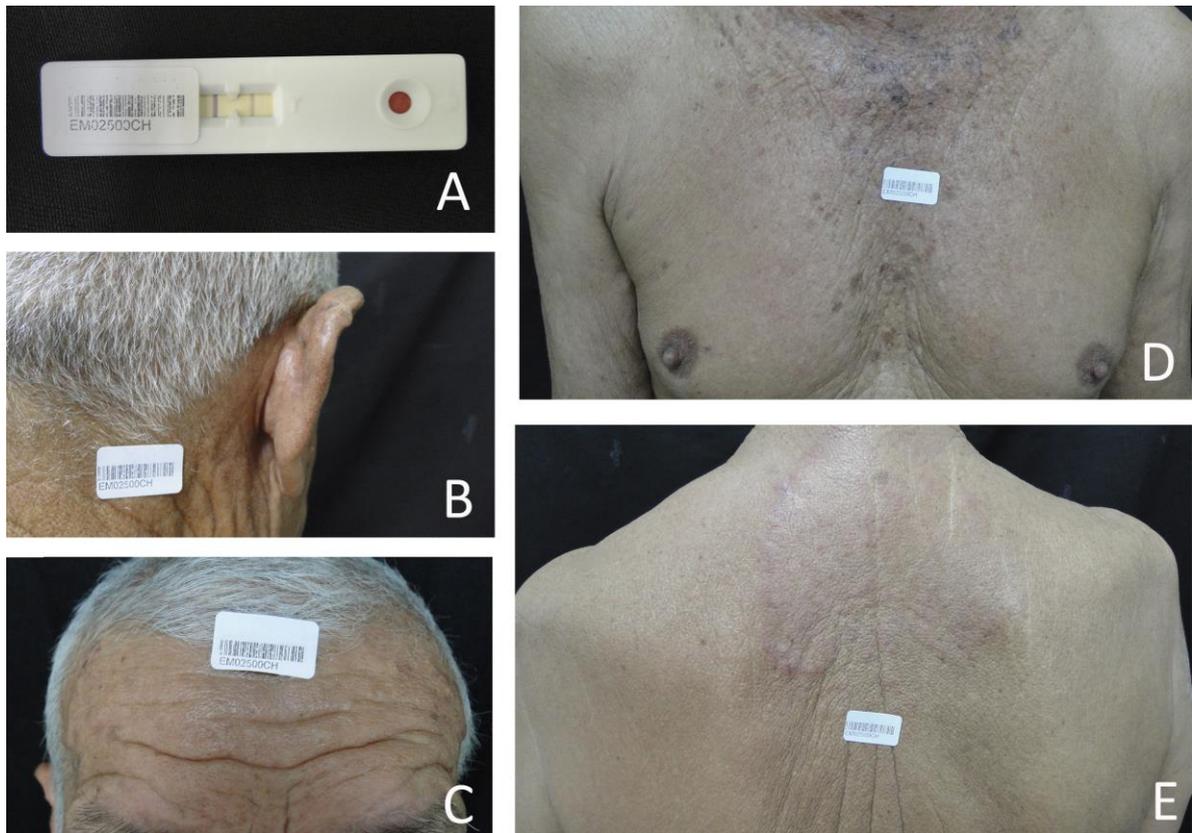


Figura 29 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 2.

- A. ML Flow positivo (4+)
 - B. Ausência de infiltração ou hansenomas nos pavilhões auriculares.
 - C. Infiltração da região frontal (?)
 - D. Sem lesões na região torácica e membros.
 - E. Infiltração na região dorsal (?).
- Observa-se a presença de *tinea corporis* em regressão com o uso de antimicótico tópico.

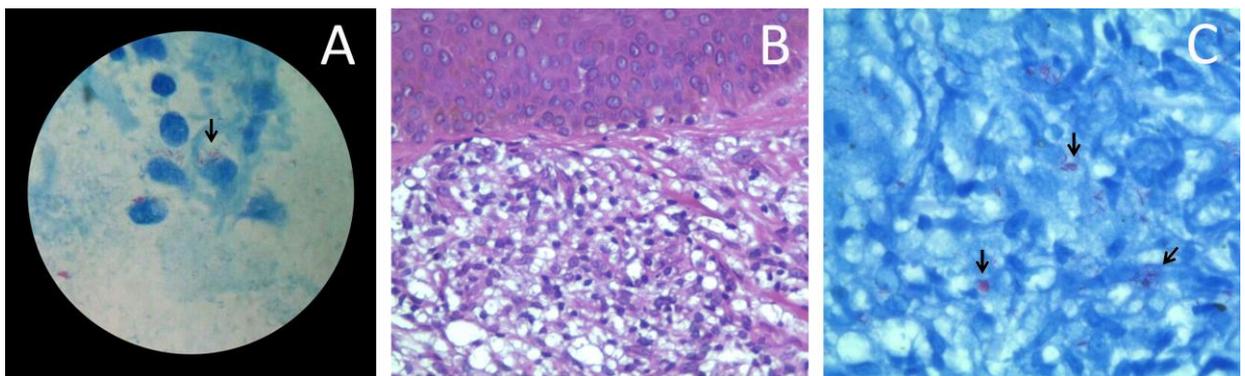


Figura 30 – Baciloscopia (cotovelo esquerdo) e exame histopatológico do caso 2.

- A. Microscopia óptica de esfregaço de raspado intradérmico. Bacilos álcool-ácido resistentes isolados e em pequenas globias (índice baciloscópico = 3+, índice baciloscópico médio = 0,75)
- B. Microscopia óptica de biópsia de pele. Infiltrado inflamatório dérmico composto por histiócitos vacuolados e células epitelióides. Hanseníase forma BL. (HE, aumento 400x)
- C. Microscopia óptica de biópsia de pele. Bacilos álcool-ácido resistentes isolados e em globias, sinalizados por setas. (Fite, aumento 1.000x imersão).

4.4.1.3 Caso 3

Número do registro na pesquisa: 2573. Sexo masculino, 72 anos de idade, natural de Catolé do Rocha/PB, residente em Mossoró há 48 anos. Sem queixas. Nega lesões cutâneas ou queixas neurológicas. Não encontramos lesões dermatológicas evidentes, exceto áreas de possível infiltração cutânea na região frontal e dorso (Figura 31). Os nervos periféricos tinham espessura e consistência normais, mas não percebia o toque dos monofilamento de 2 g em dois pontos no pé esquerdo. Apresentava sensibilidade corneana normal. A força muscular era normal nas mãos e nos pés.

Realizou-se raspado intradérmico nos dois lóbulos auriculares e nos dois cotovelos para pesquisa do *M. leprae* e biópsia cutânea da área aparentemente infiltrada no dorso. Baciloscopia negativa. Biópsia sem anormalidades. PCR positiva (6 cópias no esfregaço dérmico e 16 cópias no muco nasal).

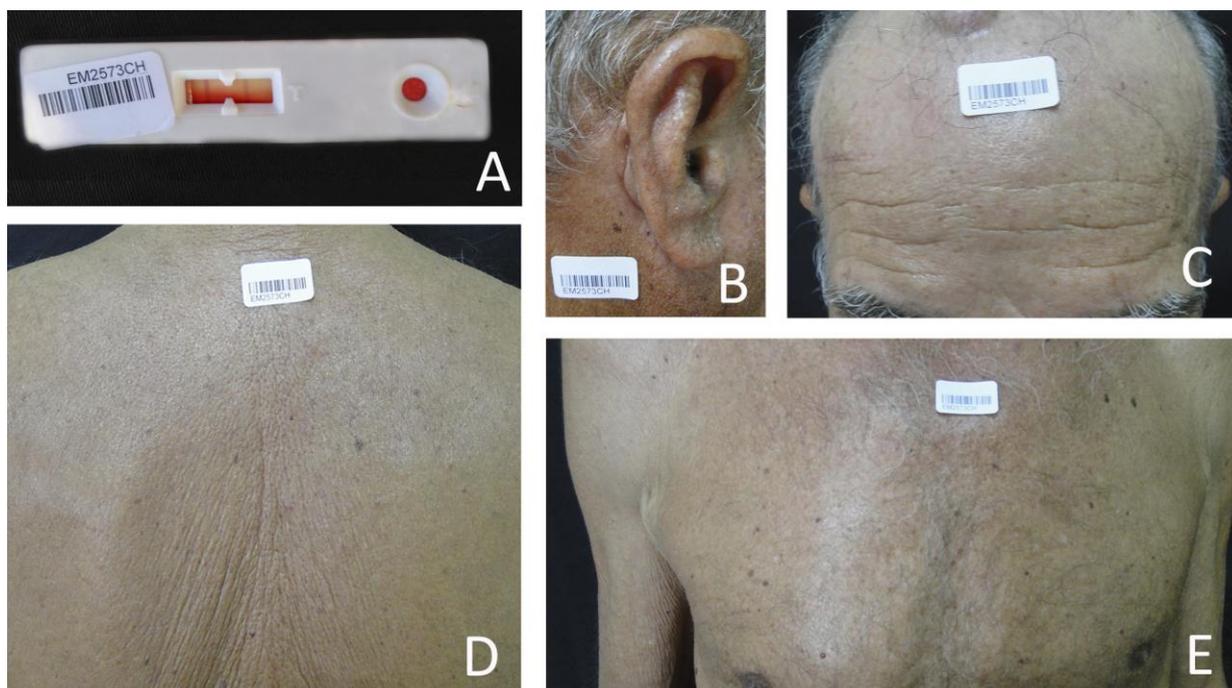


Figura 31 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 3.

- A. ML Flow positivo (3+)
- B. Ausência de infiltração ou hansenomas nos pavilhões auriculares.
- C. Aparentemente sem infiltração da região frontal (?)
- D. Infiltração na região dorsal (?).
- E. Sem lesões na região torácica e membros.

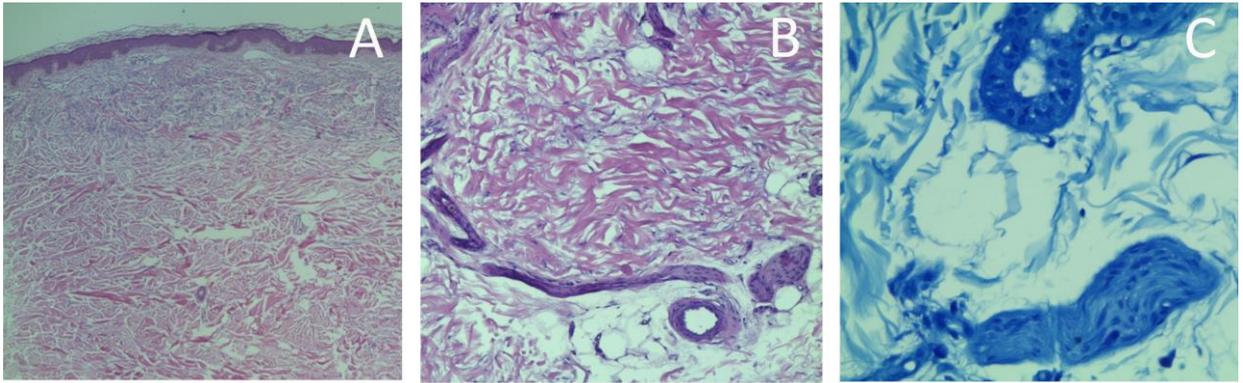


Figura 32 – Exame histopatológico do caso 3 – Microscopia óptica de biópsia de pele.

- A. Pele normal com atrofia da epiderme e elastose solar. Ausência de infiltrado inflamatório (coloração pelo HE, aumento 40x)
- B. Ausência de infiltrado inflamatório em anexos cutâneos e filetes nervosos da pele (HE, aumento 400x)
- C. Ausência de infiltrado inflamatório e de bacilos álcool-ácido resistentes em filetes nervosos. (Fite, aumento 1.000x imersão).

4.4.1.4 Caso 4

Número do registro na pesquisa: 2584. Sexo feminino, 66 anos de idade, natural de Patos/PB, residente em Mossoró há 33 anos. Sem queixas. Nega lesões cutâneas ou queixas neurológicas. Não encontramos lesões dermatológicas evidentes, exceto possível infiltração cutânea na região frontal (Figura 33).

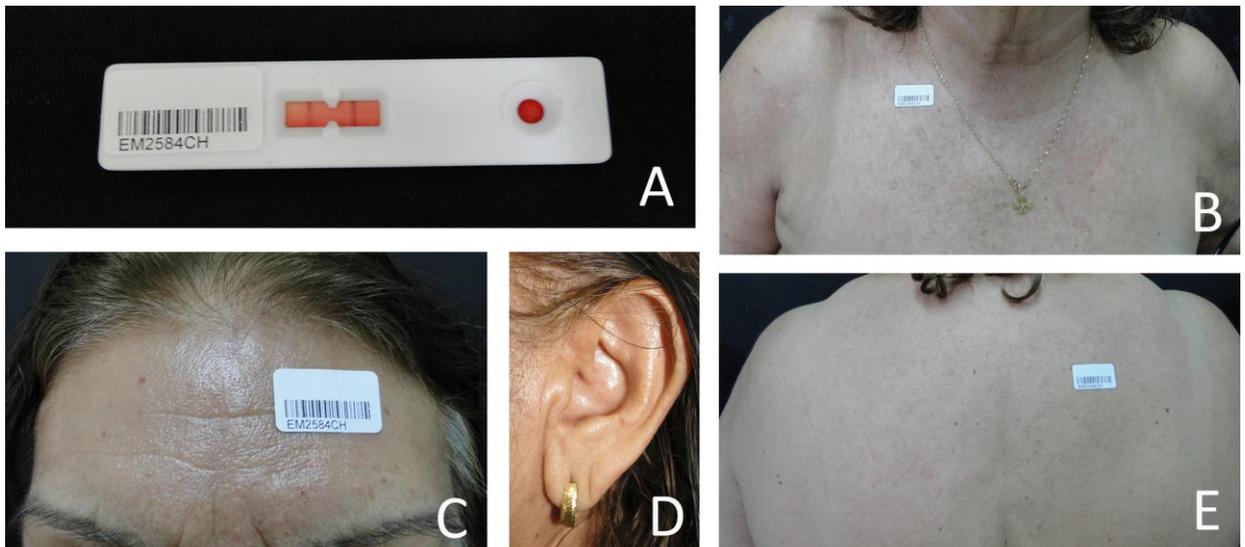


Figura 33 – Teste sorológico e aspectos clínicos do caso 4.

- A. ML Flow positivo (4+)
- B. Ausência de lesões no tórax, membros e abdome.
- C. Poros evidentes na região frontal (infiltração?)
- D. Ausência de infiltração ou hansenomas nos pavilhões auriculares
- E. Sem lesões ou infiltração no dorso.

Os nervos periféricos tinham espessura e consistência normais. A sensibilidade e força muscular estavam preservadas nas mãos e nos pés. Apresentava sensibilidade normal em ambos os olhos.

Realizou-se raspado intradérmico nos dois lóbulos auriculares e nos dois cotovelos para pesquisa do *M. leprae* e biópsia cutânea da área aparentemente infiltrada na região frontal. Baciloscopia negativa. Biópsia sem anormalidades. PCR positiva (14 cópias no esfregaço dérmico).

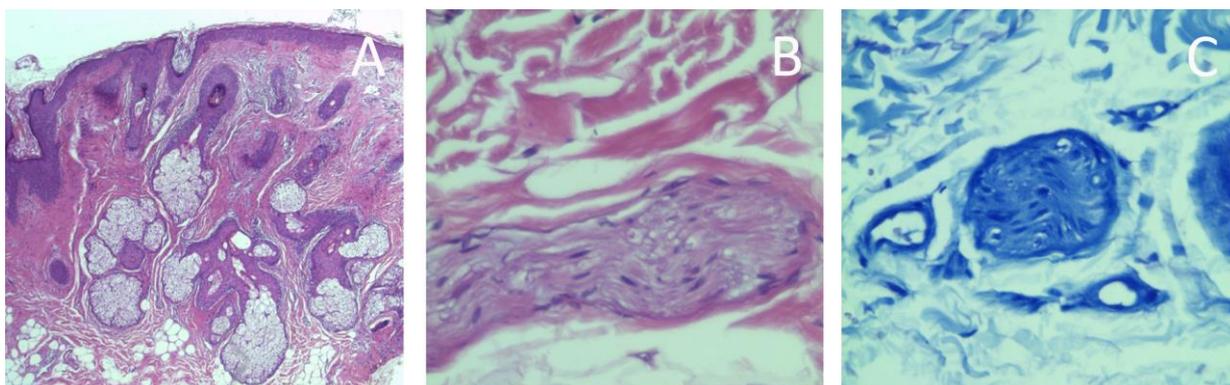


Figura 34 – Exame histopatológico do caso 4. Microscopia óptica de biópsia de pele.

- A. Pele normal com grande quantidade de glândulas sebáceas típicas da região frontal. Ausência de infiltrado inflamatório (coloração pelo HE, aumento 40x)
- B. Filetes nervosos livre de infiltrado inflamatório (HE, aumento de 1.000x imersão)
- C. Ausência de bacilos álcool-ácido resistentes em filetes nervosos (Fite, aumento 1.000x imersão).

A hanseníase MB foi detectada em 1% dos homens examinados. Não foram detectados casos em mulheres.

4.4.1.5 Exame de comunicantes

Foram examinados 18 comunicantes desses quatro indivíduos, na sua maioria intradomiciliares, uma vez que esses idosos referiram manter poucos contatos fora da residência, exceto o caso 1 (registro 2780) que foi diagnosticado com hanseníase virchowiana (IB=4,75) e é dono de um pequeno bar, mantendo contato com muitas pessoas diariamente. Dentre os contatos examinados não diagnosticamos outros casos da doença. Uma comunicante apresentou sorologia positiva e outra tinha história pregressa de hanseníase tuberculoide, curada há cinco anos. Ambos eram comunicantes do caso 2 (registro 2500).

5 DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISE DA ENDEMIAS EM MOSSORÓ/RN E NO BRASIL

5.1.1 *Indicadores epidemiológicos e operacionais*

A detecção de casos novos no município entre 2001 e 2013, apresentou tendência indefinida com uma média de 107 ± 38 casos novos diagnosticados ao ano. Esse elevado coeficiente de variação de 36% cai para 15% quando os anos de 2005 e 2007 são excluídos da análise, registrando-se uma média de 93 ± 14 casos novos. Esses anos são de fato atípicos, com aumento muito elevado do número de casos novos, em decorrência da realização das campanhas em áreas selecionadas por GPS¹⁷, confirmando que essa estratégia foi bastante eficaz para a detecção de casos.

Independente desses incrementos, o coeficiente anual de detecção da hanseníase em Mossoró atingiu em todos os anos da série, níveis considerados muito altos ou hiperendêmicos de acordo com os parâmetros do Ministério da Saúde (Brasil, 2016b). Por outro lado, a série histórica do coeficiente nacional apresentou tendência decrescente, passando de níveis considerados muito altos para altos, nos últimos cinco anos da série. O número absoluto de casos novos detectados no Brasil caiu 32% entre 2001 e 2013. Essa tendência decrescente do número absoluto de casos e do coeficiente nacional de detecção se confirmou nos anos de 2014 e 2015, de acordo com os dados divulgados pelo Ministério da Saúde, chegando a 28.761 casos novos e 14,07 CN/100 mil hab. no último ano (Brasil, 2016a).

Os dados de Mossoró em 2005 são particularmente preocupantes, pois apesar da notificação do dobro de pacientes em relação à média anual, o percentual de casos “novos” com incapacidade grau 2 permaneceu elevado (10%), ratificando que a endemia é um grave problema de saúde pública no município e precisa ser enfrentado seriamente pelas autoridades de saúde. Nos demais anos em que o percentual de incapacidades no diagnóstico pode ser avaliado, registrou-se uma média de $7,5 \pm 2,5\%$ de casos novos com grau 2, um percentual mais alto que a

¹⁷ Vide item 1.6.3.1

média nacional ($6,8 \pm 1,1\%$ no mesmo período), ambos considerados “médios” pelos parâmetros do Ministério da Saúde.

No município, o percentual de casos novos avaliados no diagnóstico com relação às incapacidades físicas pode ser considerado “bom” ($\geq 90\%$) na maioria dos anos entre 2004 e 2011, no entanto esse indicador caiu para um nível considerado “precário” em 2012 e 2013. Segundo a coordenadora municipal do programa, essa queda se justifica pela redução da carga horária da fisioterapeuta no centro de referência municipal. Embora a avaliação neurológica simplificada possa ser realizada por qualquer profissional de saúde treinado, o grande número de pacientes com reação hansênica que procura a referência municipal sobrecarrega a única enfermeira e a técnica de enfermagem que os atendem (informação verbal)¹⁸. No Brasil o percentual de casos novos com grau de incapacidade física avaliada no diagnóstico situou-se entre 83 e 89,5% em praticamente todos os anos do estudo, mantendo-se em níveis considerados “médios” (75 a 89,9%)¹⁹.

Em Mossoró o programa de controle da hanseníase está descentralizado para praticamente 100% das 63 unidades básicas de saúde do município, mas na prática a descentralização funciona apenas para a suspeição diagnóstica e para o acompanhamento da PQT, enquanto a confirmação do diagnóstico, a avaliação de incapacidades e o tratamento dos episódios reacionais, ainda são centralizados na unidade de referência. Nos últimos quatro anos foram oferecidos dois treinamentos em hanseníase pra cada uma das UBS, abrangendo todos os profissionais da ESF do município. O conteúdo teórico dos cursos geralmente é ministrado de forma centralizada para todos os profissionais, enquanto o treinamento prático é feito em serviço, nas próprias UBS. Apesar disso, a coordenadora municipal do programa de controle da hanseníase relata haver resistência dos profissionais para incluir a avaliação de incapacidades dos casos novos como rotina (informação verbal)²⁰.

O percentual de crianças dentre os casos novos de hanseníase é considerado um indicador epidemiológico importante para análise da tendência da epidemia, uma vez que significa transmissão ativa e recente (ILEP, 2001; Brasil 2016b). Observamos que no Brasil esse percentual foi relativamente estável no

¹⁸ Informação fornecida por Mércia Cristina Freitas de Souza em 07 de julho de 2016.

¹⁹ Vide item 4.3.2.1

²⁰ Idem à nota de rodapé nº 18.

período estudado, com pequenas variações em torno da média de $7,5\pm 0,4\%$, sem tendência definida. Em Mossoró, ao contrário do país, esse percentual apresentou grande variação entre 2,3 a 17,5% com média de $9,0\pm 4,4\%$, e também não mostrou tendência definida. Certamente a busca ativa de casos contribui diretamente para o aumento desse percentual (ILEP, 2001), como é facilmente demonstrado no município em 2005 e 2007 quando 12% dos casos novos tinham menos de 15 anos de idade, e especialmente em 2013 quando esse percentual atingiu 17,5%, um reflexo da campanha de diagnóstico em escolares realizada como parte do presente trabalho. Apesar dessas observações, o percentual de casos novos em crianças também foi muito alto em 2004 (11%), ano em que as atividades de busca ativa foram menos intensas. Esses resultados mostram que a transmissão da doença mantém-se ativa e muito intensa em Mossoró.

Apesar do percentual de casos novos em crianças não apresentar tendência definida no Brasil, observamos uma queda entre 30 e 40% no coeficiente anual de detecção de casos nessa faixa etária no país, considerando os três primeiros anos (coeficiente de detecção entre 6,8 a 8 casos/100 mil hab.) e o último ano da série histórica (4,8 casos/100 mil hab.). Em Mossoró, o coeficiente de detecção em menores de 15 anos apresentou uma variação muito grande, sem tendência definida, mas atingiu valores maiores que 10 casos novos por 100.000 menores, em oito dos 13 anos estudados²¹, um nível considerado hiperendêmico (Brasil, 2016b).

Com relação à hanseníase na população com 60 ou mais anos de idade, o coeficiente de detecção em Mossoró é elevadíssimo, variando em torno de $93,8\pm 28$ casos novos por 100.000 idosos entre 2001 e 2013²². O percentual de casos novos nesse grupo populacional manteve-se relativamente constante, em torno de $19\pm 4,4\%$ dos casos novos detectados anualmente no município. A tendência desse coeficiente no Brasil como um todo é bastante diferente, com redução de 40% entre 2001 e 2013, quando diminuiu de 50,4 para 30,4 casos novos por 100.000 idosos. Ao mesmo tempo o percentual de casos novos nessa faixa etária aumentou no país de forma progressiva e constante, passando de 16% em 2001 para 22% dos casos detectados em 2013.

²¹ Dados não mostrados

²² Idem

A hanseníase em idosos é um assunto pouco discutido na literatura. Os estudos que tratam desse tema são exclusivamente estudos epidemiológicos realizados em países onde a endemia entrou em declínio, como a Noruega, Estados Unidos, Portugal, Japão e México (Irgens, 1981; Irgens e Skjaerven 1985; Irgens, Melo Caeiro e Lechat, 1990; Larrea, Carreño e Fine, 2012). O estudo realizado na Noruega analisou o registro de casos entre 1850 e 1920 e serviu como exemplo para todos os demais, observando-se que quando a força de transmissão da doença diminui ocorre um aumento na idade média de adoecimento.

Acredita-se que durante o declínio da endemia os indivíduos que continuam adoecendo são aqueles que apresentam períodos de incubação mais longos e adoecem mais velhos (Irgens, 1981; Irgens e Skjaerven 1985). Ferreira, Bernardi e Gerbase (1984) explicam que com a diminuição da carga bacilar na comunidade através da redução do número de doentes, as possibilidades de uma pessoa receber uma dose infectante precocemente na vida seriam menores, portanto torna-se cada vez maior o percentual de pacientes que adoecem quando idosos. Desse modo, o aumento relativo no percentual de casos novos nessa faixa etária é considerado um sinal de redução da transmissão da doença na comunidade. Esse aspecto pode ser observado na série histórica do indicador para o Brasil, mas não em Mossoró.

A proporção de multibacilares entre os casos novos é usada principalmente para a programação adequada de medicamentos (Brasil, 2016b), mas também ajuda a estimar a magnitude das fontes de infecção (ILEP, 2001.). Paradoxalmente, durante o declínio da endemia ocorre um aumento no percentual de MB dentre os casos novos (Irgens, 1981; Irgens e Skjaerven 1985; Irgens Melo Caeiro e Lechat, 1990; Larrea, Carreño e Fine, 2012). Esse fato é explicado pelo período de incubação mais longo das formas MB, que continuam surgindo durante muitos anos mesmo após a transmissão ter sido interrompida.

No Brasil, o percentual de casos MB dentre os casos novos aumentou de modo contínuo e progressivo, passando de 53,5% em 2001 para 65% em 2013. Segundo o Ministério da Saúde esse percentual foi de 68,9% dos casos novos notificados em 2015 (Brasil, 2016a). Embora a tendência desse indicador corrobore a hipótese de redução da endemia no país, um estudo realizado no ASA

(Fiocruz/RJ) para verificar a correlação entre a classificação operacional da hanseníase e o resultado do exame baciloscópico demonstrou que 16% de pacientes com baciloscopia negativa (30/185) apresentavam mais de 5 lesões cutâneas (Gallo *et al.*, 2003). Desse modo, é possível que a ampla e progressiva adoção da classificação operacional no Brasil a partir do ano 2000 (Brasil, 2000) tenha favorecido o incremento desse percentual no período do nosso estudo.

No município de Mossoró o percentual de casos MB dentre os casos novos manteve-se bastante estável, em torno de $49,6\pm 5,5\%$ dos casos novos diagnosticados entre 2001 e 2013. O ano de 2005 destaca-se com o mais baixo percentual da série (38,4%), o que se justifica pela grande quantidade de casos detectados nas campanhas de diagnóstico daquele ano (Dias, Dias e Nobre, 2007), uma situação em que o percentual de PB tende a se elevar (ILEP, 2001).

A proporção de mulheres dentre os casos novos é um indicador utilizado para medir o acesso do sexo feminino aos serviços de saúde (ILEP, 2001; Brasil, 2016b). Também tem sido observado que à medida que a endemia declina em determinada comunidade o sexo masculino é relativamente mais acometido e conseqüentemente a razão de detecção entre os sexos (M/F) aumenta (Worth, 1963; Irgens, 1981; Irgens e Skjaerven 1985). Em Portugal, Irgens, Melo Caeiro, Lechat (1990) observaram uma proporção relativamente menor de casos em homens em áreas de maior prevalência, corroborando a hipótese de que o aumento do acometimento de mulheres pela hanseníase traduz expansão da endemia. Esse fato é explicado pelos autores considerando que as mulheres passariam a maior parte do tempo no lar enquanto os homens convivem mais na comunidade, onde as oportunidades de contágio seriam maiores.

Na série histórica nacional o percentual de mulheres dentre os casos novos de hanseníase foi extremamente constante, em torno de $45\pm 2\%$ dos casos detectados entre 2001 e 2013. Ao mesmo tempo a razão de sexos também foi constante com predomínio dos casos em homens ($1,24\pm 0,05\%$), a queda do coeficiente de detecção ocorreu de forma semelhante em ambos os sexos, não havendo mudanças no padrão de adoecimento entre homens e mulheres com a redução da detecção. Por outro lado, no município de Mossoró o padrão observado foi inverso ao do país, com predomínio das mulheres entre os casos novos em 10

dos 13 anos estudados, com percentuais estáveis em torno de $54\pm 2\%$. Do mesmo modo a razão de sexos foi menor que 1,0 no município, na maioria dos anos do estudo.

Acreditamos que esse predomínio de mulheres dentre os casos novos detectados em Mossoró pode estar relacionado ao fato desse sexo aderir mais rapidamente às campanhas de diagnóstico (Moreira, 1997; Raposo e Nemes, 2012), um fato constatado no município durante a campanha de 2005 (Dias, Dias e Nobre, 2007). Além disso, como será discutido a seguir, o elevado percentual de comunicantes examinados no município possivelmente aumenta as chances das mulheres serem diagnosticadas, tendo em vista a observação de que no Brasil os homens comparecem menos aos serviços de saúde por razões culturais ou de trabalho (Gomes, Nascimento e Araújo, 2007). De qualquer modo, acreditamos que na sociedade brasileira de modo geral, o pressuposto de que as mulheres seriam mais protegidas da infecção por levarem uma vida mais restrita no lar não nos parece adequado, pois apesar das menores taxas de empregabilidade e de rendimentos inferiores aos dos homens, a população feminina tem apresentado importante aumento da inserção no mercado de trabalho do país (Brasil, 2013).

Para avaliar a qualidade dos serviços de hanseníase em Mossoró, selecionamos como indicadores operacionais o percentual de cura nas coortes e o percentual de comunicantes examinados, além do percentual de casos novos com grau de incapacidade avaliado, já discutido. O percentual de cura manteve-se em níveis considerados regulares pelo Ministério da Saúde (entre 75 e 89,9%), com percentual maior que 85% em 10 dos 13 anos da série estudada. Destaca-se que do total de casos novos notificados pelo município no período (1.396), 4,4% receberam alta por transferência para outro município, o que reduz o percentual de curados. É preocupante o percentual de 3% de abandono dentre as altas registradas entre 2001 e 2013, o que segundo a coordenadora municipal do programa provavelmente reflete uma atualização dos registros realizada em 2013 (informação verbal)²³.

O número de contatos examinados foi superior ao número de contatos registrados nas coortes em seis dos 13 anos avaliados, atingindo percentuais maiores que 100%. Considerando o total de casos novos notificados no período,

²³ Informação fornecida pessoalmente por Mércia Cristina Freitas de Souza em 07 de julho de 2016.

foram registrados 3,2 contatos por cada paciente, uma média inferior àquela registrada no Ambulatório Souza Araújo (Fiocruz/RJ), que foi de 4,4 contatos por caso índice (Düppre *et al.*, 2008). Desse modo, embora possamos considerar que o exame de comunicantes é uma atividade realizada rotineiramente no município, não podemos interpretar esse indicador com base nos parâmetros do Ministério da Saúde, que classifica como “bom” um percentual igual ou maior que 90% de contatos examinados.

5.1.2 Distribuição espacial da endemia no município

O mapeamento dos coeficientes médios de detecção da doença na área urbana de Mossoró mostrou que 81,5% dos bairros apresentaram coeficientes de detecção considerados altos, muito altos ou hiperendêmicos. Apesar disso, mais da metade dos casos notificados estavam concentrados em apenas quatro dos 27 bairros do município (14,8%). Observamos que essas áreas são as mesmas identificadas com o mapeamento de casos por GPS realizado anteriormente por Dias, Dias e Nobre (2005) e por Queiroz *et al.* (2010).

Os bairros mais endêmicos (Santo Antônio, Barrocas, Bom Jardim e Belo Horizonte) localizam-se no trajeto da antiga linha de ferro, uma associação observada também com relação à distribuição espacial da endemia nos municípios do Rio Grande do Norte e do Ceará (Nobre *et al.*, 2015; Kerr-Pontes *et al.*, 2004). Certamente a transmissão da hanseníase nada tem a ver com a proximidade das ferrovias, mas esse fato nos faz pensar que as áreas mais endêmicas refletem um passado relativamente distante, uma vez que essas estradas de ferro estão fora de uso nesses estados há mais de 50 anos.

Como comentamos anteriormente o primeiro incremento populacional importante do município ocorreu nas primeiras décadas do século XX²⁴. Segundo Pinheiro (2006), durante muitos anos Mossoró desenvolveu-se principalmente no sentido norte-sul, pois o rio Apodi-Mossoró dificultava o crescimento no eixo leste-oeste, o que só ocorreu a partir da década de 1970. A estrada de ferro que corta a cidade foi inaugurada em 1915 e também seguia o mesmo trajeto norte-sul, ligando o município de Areia Branca no litoral norte do Estado ao município de Souza na

²⁴ Vide item 1.6.2

Paraíba. Desse modo os bairros surgidos nas décadas de 1920-30 desenvolveram-se nesse eixo principal, registrando-se “uma verdadeira disputa entre os comerciantes para instalar os seus armazéns e depósitos ao longo da linha férrea” (Felipe, 1982 *apud* Pinheiro, 2006, p. 63).

Desse modo observamos que os bairros mais endêmicos para a hanseníase em Mossoró localizam-se especialmente em áreas bastante antigas do município. A hipótese de importação das primeiras fontes de infecção através dos movimentos migratórios para os seringais, ocorridos na mesma época em que esses bairros surgiram nos parece esclarecedora, mas se essa associação é verdadeira, por que essas antigas áreas continuam como as mais endêmicas do município até os dias atuais? Sendo a doença transmitida diretamente de um indivíduo para outro, pelas vias aéreas superiores, e não tendo havido isolamento dos casos infectantes no município, era de se esperar que a mobilidade dos doentes provocasse a disseminação da doença para todas as áreas urbanas de modo semelhante.

Em outro contexto é interessante notar que apesar de serem alvo de intensas ações de controle, os primeiros “focos” da endemia no Brasil continuam notificando a grande maioria dos casos do país²⁵. Do mesmo modo, o Distrito de Cebul nas Filipinas, altamente endêmico para hanseníase na década de 1940 (Doull *et al.*, 1942), não vem demonstrando sinais de redução da transmissão, apesar de um bom programa de controle e do uso da PQT há décadas (Scheelbeek *et al.*, 2013).

Como vimos anteriormente, a transmissão da hanseníase ainda é um tema complexo, sobre o qual ainda pairam muitas dúvidas. Apesar de sabermos que os indivíduos comunicantes de pacientes com altas cargas bacilares constituem o principal grupo de risco (Sales *et al.*, 2011), não temos certeza sobre as portas de entrada e de saída do bacilo no corpo humano; ainda temos dúvidas sobre a participação de animais ou vetores na transmissão da doença e não entendemos totalmente o papel do ser humano como reservatório do *M. leprae*, especialmente no que diz respeito à transmissão do bacilo por indivíduos assintomáticos (Mensah-Awere *et al.*, 2015).

A existência de áreas geográficas específicas onde a transmissão da doença mantém-se ativa durante décadas ou mesmo séculos, nos faz lembrar a teoria dos

²⁵ Vide item 1.4.2

miasmas que antecederam os estudos de Pasteur (Karamanou *et al.*, 2012). Apesar da explicação não fazer nenhum sentido nos dias atuais, não podemos deixar de considerar que o *M. leprae* é capaz de sobreviver no meio ambiente por longos períodos de tempo, especialmente no solo e na água, mesmo quando exposto a diferentes condições climáticas (Bratschi *et al.*, 2015), portanto teoricamente poderiam existir áreas ambientais contaminadas pelo bacilo. Desikan (1977) demonstrou que a umidade relativa do ar em torno de 77% era provavelmente um fator importante para a manutenção da viabilidade do *M. leprae* fora do organismo humano por períodos prolongados. Turankar *et al.* (2016) isolou do solo, ao redor da casa de pacientes, cepas viáveis de *M. leprae* com o mesmo genótipo dos bacilos encontrados naqueles casos. Apesar dessas observações, até o momento nenhum estudo comprovou a contaminação de seres humanos a partir do ambiente.

Devemos considerar também que as áreas reconhecidamente endêmicas são alvos naturais para o desenvolvimento mais constante de ações de controle, como as campanhas de detecção, aumentando as chances de diagnóstico para a população desses locais. Tendo em vista que a hanseníase é uma doença de evolução silenciosa, espera-se que a busca ativa promova um aumento na detecção de casos oligossintomáticos (ILEP, 2001).

De fato, como vimos anteriormente, os picos de detecção da hanseníase registrados em Mossoró e no Rio Grande do Norte são nitidamente ligados à execução de estratégias de controle²⁶. No Brasil, o aumento do acesso da população aos serviços de saúde e a descentralização das ações de controle da epidemia para a atenção básica, contribuíram diretamente para o incremento da detecção de casos no país entre 1980 e 2003 (Penna *et al.* 2008). No município de Duque de Caxias/RJ, Cunha *et al.*, (2007) observaram que a descentralização do atendimento aos pacientes e a realização de campanhas de diagnóstico causaram o aumento da detecção da hanseníase. O mesmo impacto foi observado em Aracajú/SE onde ocorreu importante aumento na notificação da doença paralelamente à descentralização das ações de controle para a rede básica de saúde (Raposo e Nemes, 2012).

²⁶ Vide Figura 6 e Figura 7

Apesar dessas considerações, em Mossoró os profissionais da ESF vêm sendo rotineiramente treinados nas ações de controle da hanseníase, em todas as regiões do município, como discutimos anteriormente²⁷. Além disso, é importante observar que o primeiro mapeamento de casos por GPS realizado no município em 2004, incluiu os casos notificados entre 1998 e 2002, um período em que o programa de controle era centralizado, menos atuante e quando houve apenas uma campanha de diagnóstico, executada em toda a área urbana. Destaca-se que naquela época o mapeamento já revelava uma grande aglomeração de casos nos mesmos bairros classificados como hiperendêmicos atualmente (Dias, Dias e Nobre, 2005).

Belda (1981) relacionou a alta concentração de casos de hanseníase em São Paulo/SP na década de 1970 com o surgimento de conglomerados populacionais periféricos, causados pelas intensas e constantes correntes migratórias para o município. Uma situação semelhante pode ter ocorrido em Mossoró, pois esses bairros concentram uma população de baixa renda que vive em domicílios precários, como demonstrado por Queiroz *et al.* (2010). O menor custo da moradia possivelmente atraiu e aglutinou muitos migrantes com poucas condições financeiras, que procuraram o município desde o início o século XX até a década de 1970. Andrade, Sabroza e Araújo (1994), estudaram a distribuição da hanseníase por setores censitários de São Gonçalo/RJ encontrando resultados semelhantes aos nossos, com maior concentração de casos nas áreas centrais e mais antigas do município.

No presente trabalho não tivemos o objetivo de analisar as condições de moradia dessa população, mas não podemos deixar de comentar a nossa experiência com a realização de visitas domiciliares nesses bairros endêmicos, que nos deixaram a impressão de haver um padrão comum a muitas das residências visitadas. Na sua maioria as casas são pouco ventiladas, construídas lado a lado, sem espaço entre as construções e sem janelas laterais, com pouca iluminação. Durante o ano a temperatura do município varia entre 26 e 37°C, mas a umidade relativa do ar é bastante alta, especialmente à noite, quando varia entre 78 e 95% (Brasil, 2016d). Muito frequentemente os dormitórios não têm janelas e mantêm-se úmidos e escuros mesmo durante o dia. As pequenas vilas são comuns, onde várias

²⁷ Vide segundo parágrafo da página 124

residências são construídas em espaços pequenos e diversos moradores transitam pelos mesmos becos. Desse modo, é possível que a transmissão da hanseníase seja facilitada nesses ambientes, favorecida pela aglomeração de moradores em pequenos espaços fechados, podendo haver ou não a contribuição do ambiente como fonte adicional de bacilos viáveis.

É curioso observar na literatura o comentário recorrente de que não se compreende a ligação entre pobreza e hanseníase, como afirmado por Mensah-Awere *et al.* (2015, p. 161): “We do not understand how poverty acts as a risk factor for *M. leprae* transmission”, pois durante as nossas visitas a diversas casas de pacientes e de seus familiares, nos deparamos repetidamente com situações que nos parecem extremamente favoráveis para a transmissão da doença.

Em Bangladesh, um país hiperendêmico para a hanseníase, as condições de moradia da população pobre não parecem muito diferentes, pois segundo Feenstra *et al.* (2013, p. 427) a maioria das habitações é composta por uma a cinco casas separadas, feitas de bambu e barro, funcionando como quartos separados ao redor de um pátio, onde geralmente duas a quatro pessoas dividem o mesmo dormitório e diferentes pessoas, com ou sem conexão familiar, vivem muito próximas. Na Cidade do Porto (Portugal) a expansão urbana desordenada e as condições de moradia semelhantes foram consideradas explicações suficientes para a expansão da tuberculose no final do século XIX e início do século XX, sendo reconhecido que “o problema da habitação era o nó da questão social, pela pequenez, sujidade, falta de ar e falta de luminosidade” (Charles Picot *apud* Vieira, 2016, p. 114).

Diante do exposto, supomos que a concentração de casos nesses bairros reflita as precárias condições de moradia, que possivelmente mantêm-se inadequadas há décadas. Acreditamos que melhoria das condições socioeconômicas da população e conseqüentemente das suas condições de moradia, sejam mudanças essenciais para o bloqueio da transmissão da hanseníase em Mossoró, e possivelmente em outras áreas endêmicas do Brasil e do mundo.

5.2 IDENTIFICAÇÃO DE FOCOS DE TRANSMISSÃO RECENTE

5.2.1 Casos detectados nas escolas

Segundo Lara e De Vera (1936) a primeira descrição sobre as manifestações iniciais da hanseníase em crianças foi feita por Chiyuto (1933), que descreveu lesões hipocrômicas pouco definidas, mais facilmente visíveis quando observadas à distância e com boa iluminação. A partir de então alguns autores relataram uma frequência muito elevada da doença em filhos de pais com hanseníase, mesmo quando eram separados logo após o nascimento (Wayson, 1936; Clouston, 1936). Por isso acreditava-se haver sempre uma grande susceptibilidade à doença nessa faixa etária. Coube a Souza-Campos modificar esse conceito, descrevendo a hanseníase nodular infantil como uma manifestação clínica observada em crianças com alta resistência contra o *M. leprae* (Fernandez, 1941).

De fato a maioria das crianças parece desenvolver uma boa resposta imune à hanseníase, não apenas na forma nodular infantil, mas de modo geral, pois o predomínio de formas paucibacilares é a regra nesse grupo etário. Selvasekar *et al.* (1999) descreveram as características da doença em 794 crianças entre 0 e 14 anos diagnosticadas na Índia, observando que 98% dos casos tinham formas PB, sendo 80% com lesão única. Jain *et al.* (2002) analisaram 306 casos em menores de 15 anos de idade, reportando que 86,6% tinham formas paucibacilares²⁸. No Brasil, Imbiriba *et al.* (2008) estudaram as características da hanseníase na infância em 474 casos diagnosticados em Manaus entre 1998 e 2005, observando que 70,7% foram classificados como PB. Moreira, Batos e Tawil (2014) verificaram que 65,7% de 290 crianças diagnosticadas com hanseníase em Salvador, apresentavam formas paucibacilares.

O elevadíssimo percentual de formas paucibacilares observado nos estudos da Índia pode estar ligado ao modo de detecção desses casos, tendo em vista que os estudos brasileiros foram realizados com dados do SINAN e incluíram crianças diagnosticadas por detecção passiva e ativa, enquanto os trabalhos da Índia foram realizados em unidades de tratamento financiadas por ONGs internacionais, num

²⁸ O predomínio foi de formas BT (66,3%), seguido pela forma TT (20%). Os autores não reportam casos com forma indeterminada.

período em que os inquéritos epidemiológicos para detecção da hanseníase por busca ativa eram realizados rotineiramente naquele país²⁹.

O exame de escolares para o diagnóstico de casos de hanseníase é uma estratégia adotada pelos programas de controle da endemia há décadas. O maior estudo mundial foi publicado por Ganapati *et al.* (1976) compilando os resultados de quatro inquéritos epidemiológicos que somavam o exame de 182.747 escolares em Bombaim (Índia). Nesses inquéritos foram diagnosticados 1.265 casos de hanseníase, com taxas de detecção³⁰ entre 0,24 e 0,69%. Dentre os casos diagnosticados 94,3% apresentavam formas “não-lepromatosas” e 75,3% dos casos tinham lesão única.

No Brasil, o estudo com o maior número de observações foi publicado por Talhari, Torrecila e Talhari (1987) que examinaram 100.939 escolares no Estado do Amazonas, diagnosticando 107 casos novos de hanseníase, com taxa de detecção de 1 caso para cada 1.000 examinados. Dentre os casos detectados 74,7% eram paucibacilares. Ferreira (2008) diagnosticou 68 casos novos de hanseníase entre 16.623 alunos da rede municipal de ensino de Paracatu/MG, com taxa de detecção de 0,4%, registrando formas PB em 75% dos casos. Barreto *et al.* (2012) examinaram 1.592 escolares no Estado do Pará e diagnosticaram 63 casos novos de hanseníase, atingindo a surpreendente taxa de detecção de 4%. Nesse estudo o percentual de formas PB foi de 71,4%.

Na nossa experiência em Mossoró a taxa de detecção da hanseníase entre os escolares examinados foi de 1,3%. Todos os casos diagnosticados apresentavam formas paucibacilares e tinham grau zero de incapacidade. Embora a taxa de detecção tenha sido mais alta no sexo feminino (1,8% *versus* 0,7%) e na faixa etária dos 11 aos 15 anos de idade (2% *versus* 0,8%), essas diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 6). Dentre os casos novos 77,8% eram meninas e a maioria tinha entre 11 e 15 anos (72,2%), mas não houve diferença significativa com relação aos casos detectados na faixa etária dos seis aos 10 anos de idade (Tabela 7).

²⁹ Vide item 1.3 (Hanseníase no mundo)

³⁰ Embora no texto original os autores utilizem o termo “prevalence rates”, o artigo deixa claro que são casos novos detectados durante a atividade de busca ativa.

Na infância a incidência da hanseníase é semelhante entre os sexos (Fine, 1982), uma observação confirmada por alguns autores (Selvasekar *et al.*, 1999; Imbiriba *et al.*, 2008; Ferreira, 2008), enquanto outros reportaram predomínio de casos no sexo masculino (Ganapati *et al.*, 1976; Jain *et al.*, 2002; Singal, Sonthalia e Pandhi, 2011), ou no feminino (Talhari, Torrecila e Talhari, 1987; Barreto *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2016). Com relação ao período da infância em que a doença é mais frequente, existe concordância entre os estudos, pois a grande maioria aponta para o predomínio de casos entre 10 e 14 anos de idade (Selvasekar *et al.*, 1999; Imbiriba *et al.*, 2008; Ferreira, 2008; Singal, Sonthalia e Pandhi, 2011; Santos *et al.*, 2016).

Acreditamos que o maior percentual de casos no sexo feminino observado no nosso estudo e o fato de não haver diferenças estatísticas na detecção por faixas etárias, podem ter sido favorecidos pela composição da nossa amostra, uma vez que examinamos um número superior de meninas em relação aos meninos e de crianças na faixa etária dos seis aos 10 anos em relação àquelas entre 11 e 15 anos de idade. Essas particularidades podem ter ocorrido também em outros estudos de busca ativa da hanseníase na infância, pois muitos autores reportam apenas as características dos casos detectados sem detalhar a população examinada. Assim como no nosso estudo, Ferreira (2008) encontrou um maior percentual de casos em escolares do sexo feminino, porém sem significância estatística.

Embora a nossa investigação em escolares tenha resultado numa taxa de detecção inferior à observada por Barreto *et al.* (2012) no Pará, consideramos alarmante o percentual de 1,3% de casos de hanseníase entre as crianças examinadas em Mossoró. Ressaltamos que o Ministério da Saúde classifica o coeficiente de detecção da hanseníase em menores de 15 anos de idade como hiperendêmico quando é igual ou maior que 10 casos novos para cada 100.000 habitantes (Brasil, 2016b), uma proporção 100 vezes menor do que a taxa de detecção que encontramos no município. Apesar disso, é preciso lembrar que as escolas incluídas na nossa pesquisa foram selecionadas em bairros reconhecidamente hiperendêmicos, e que os nossos resultados não podem ser extrapolados para a população do município, uma vez que utilizamos amostragem não probabilística. De qualquer modo, os nossos achados nos levam a deduzir que a transmissão da hanseníase mantém-se bastante ativa em Mossoró.

As atividades para detecção ativa da hanseníase podem resultar não apenas em importante aumento do número de casos em crianças, mas também em diagnósticos falso-positivos³¹, uma situação aceitável segundo alguns autores, pois o risco de tratar algumas pessoas desnecessariamente seria melhor do que ter casos com incapacidade física no futuro (Tiendrebéogo *et al.*, 1999). Para outros, o diagnóstico falso-positivo de hanseníase pode ser desastroso, tendo em vista as dificuldades psicossociais enfrentadas desnecessariamente por esses indivíduos (ILA, 2002). Como vimos, em algumas campanhas realizadas na Índia foram detectados muitos casos de hanseníase com lesão única (90% ou mais), gerando dúvidas se seriam realmente casos de hanseníase ou não (Sansarricq, 1999).

Para reduzir a possibilidade de diagnósticos falso-positivos na nossa busca ativa, foram estabelecidos critérios diagnósticos cuidadosos, como a demonstração de nítida hipoestesia térmica nas lesões e a adoção do teste de histamina incompleto como critério diagnóstico para a hanseníase indeterminada. Além disso, todos os casos foram avaliados por dois médicos experientes em hansenologia.

Para o Ministério da Saúde do Brasil um dos sinais cardinais para o diagnóstico da hanseníase é a presença de “lesão(ões) e/ou área(s) da pele com **alteração** [grifo nosso] da sensibilidade térmica e/ ou dolorosa e/ou tátil” (Brasil, 2016b, p. 6). Esse critério diagnóstico é um pouco diferente daquele adotado internacionalmente e definido como: “anesthetic skin lesions” (ILA, 2002, p. S23) ou “skin lesion consistent with leprosy and with **definite sensory loss** [grifo nosso]” (WHO, 2016). Se por um lado o termo “alteração” é vago e não define exatamente uma diminuição da sensibilidade cutânea, por outro o critério de “anestesia” ou “perda definida de sensibilidade” não nos parece adequado para o grau de hipoestesia encontrado nas lesões, principalmente na hanseníase indeterminada. Para essa forma da doença consideramos mais adequada a descrição encontrada no relatório da oficina de trabalho sobre o diagnóstico e os aspectos clínicos da hanseníase, realizada na Holanda durante o XIII Congresso Internacional:

“The earliest skin lesion (indeterminate form) appears as one or few hypopigmented and sometimes erythematous macules. They are flat, without infiltration, and with rather ill-defined margins, and **some sensory loss** [grifo nosso].” (ILA, 1989, p. 286.)

³¹ Tradução adaptada do termo “overdiagnosis” utilizado no texto original

Desse modo, apesar da doença apresentar características peculiares que permitem o diagnóstico com base no exame clínico, o teste da sensibilidade cutânea precisa ser cuidadosamente realizado pelo examinador, especialmente nos casos de hanseníase paucibacilar com manifestações iniciais.

Wayson (1936) destacava que a diminuição da sensibilidade térmica nas lesões de hanseníase precede o distúrbio da sensibilidade tátil e descrevia o teste com tubos com água a 0°C e 50°C como mais adequado para o diagnóstico de crianças com lesões iniciais da doença. No Brasil, desde a publicação do “Manual de Leprologia” (1960) recomenda-se que o diagnóstico seja feito com bases clínicas e que inclua a realização do teste térmico com tubos de ensaio contendo água fria e quente (mais ou menos a 45° C), uma orientação que se repetiu em todos os guias de controle da hanseníase publicados posteriormente pelo Ministério da Saúde (Brasil, 1973; Brasil, 1984; Brasil, 2001; Brasil, 2002; Brasil, 2007b). A partir do guia publicado em 2001 encontramos a recomendação de que “na impossibilidade de fazer-se o teste com água quente e fria, pode-se utilizar um algodão embebido em éter como procedimento alternativo” e em 2007 encontramos a afirmativa que “a sensibilidade térmica é a mais precocemente alterada e o monofilamento verde pode ser utilizado para o exame” (Brasil, 2007b, p. 75).

Collina, Villarroel e Tierra-Criollo (2011) demonstraram que tubos de ensaio contendo água na temperatura de 45,5°C a 44°C atingem na sua superfície externa uma temperatura de 41,3°C a 37,2°C e promovem uma temperatura máxima de 35,8°C na superfície cutânea. Apesar dessas diferenças os autores concluem que a temperatura da água recomendada para o teste pelo Ministério da Saúde é adequada para a avaliação do comprometimento sensitivo cutâneo nas lesões de hanseníase, e que o tempo de contato com a pele deve ser de 5 a 10 segundos para que a sensação de calor possa ser claramente percebida.

Villarroel *et al.* (2007a) utilizaram um equipamento capaz de controlar o estímulo térmico cutâneo entre 0°C e 50°C para quantificar os limiares da sensibilidade ao calor e ao frio em lesões de hanseníase, comparando-os com áreas de pele sã no mesmo paciente e com lesões cutâneas de outras etiologias. Os autores verificaram uma diferença significativa entre os limiares necessários para a percepção do calor e do frio nas lesões de hanseníase, quando comparadas às

áreas da pele são e às lesões de pacientes com outros diagnósticos dermatológicos, concluindo que o aumento do limiar de sensibilidade cutânea ao calor e ao frio, apresentou sensibilidade de 90,2% e 92,7% respectivamente para o diagnóstico da hanseníase com especificidade de 100% em ambos os testes.

Outros autores, como Srinivasan e Stump (1998), confirmam que na hanseníase o comprometimento da sensibilidade térmica precede o comprometimento da sensibilidade dolorosa e tátil, de modo que consideramos inadequada a definição do Ministério da Saúde citada anteriormente que adota como critério diagnóstico a alteração da “sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil” (Brasil, 2016b, p. 6).

Em outro estudo, Villarroel *et al.* (2007b) avaliaram a sensibilidade cutânea aos monofilamentos de Semmes–Weinstein em lesões de hanseníase e de outras etiologias, comparando os resultados com os limiares para sensibilidade ao calor e ao frio. No grupo de pacientes com hanseníase 41,4% (34/82) perceberam o toque dos monofilamentos de 0,05 g ou 0,2 g nas lesões, enquanto no grupo de 26 pacientes com outras patologias um paciente com diagnóstico de micose não percebeu o toque do monofilamento de 0,2 g na lesão (3,8%). A sensibilidade da pele normal (controle) estava preservada ao toque de 0,05 g em 99% dos pacientes, no entanto em dois indivíduos o limiar da percepção do toque na pele sã foi 0,2 g (1,8%). Dentre 34 casos de hanseníase com sensibilidade preservada aos monofilamentos de 0,05 ou 0,2 g na lesão cutânea, 76,5% tinham diminuição da sensibilidade ao calor e 82,4% ao frio. Os autores concluíram que o teste das lesões cutâneas com monofilamentos apresenta sensibilidade de 81,7% e especificidade de 96,1% para o diagnóstico da hanseníase.

No nosso estudo o percentual de escolares com alguma lesão cutânea visualmente compatível com o diagnóstico de hanseníase foi de 37,3%. Dentre eles 74 crianças (14,3%)³² apresentaram diminuição da sensibilidade ao toque do monofilamento de 0,05 ou 0,2 g e foram encaminhadas para avaliação na Unidade Básica de Saúde. Dentre 69 crianças examinadas na UBS, 37 (53,6%) apresentaram sensibilidade normal ao teste térmico com água a 45°C e foram

³² O número de crianças com lesões cutâneas e diminuição da sensibilidade aos monofilamentos corresponde a 5,3% do total examinado.

liberadas³³. Desse modo, não encontramos uma boa correlação entre o teste com o monofilamento verde e o teste térmico, ao contrário do que foi proposto no “Caderno de Atenção Básica” (Brasil, 2007b).

Salientamos que no nosso estudo o exame dos escolares foi realizado inicialmente por 47 alunos de medicina, que embora tivessem sido treinados não tinham experiência anterior com o diagnóstico da hanseníase. Destacamos que a escola é um ambiente onde há muitos estímulos, que dificultam a concentração da criança e podem interferir nos resultados do teste; além disso, os examinadores compunham um grupo heterogêneo, ávido por detectar um caso da doença. Adicionalmente, devemos considerar os achados de Villaroel *et al.* (2007b), que registraram dois pacientes que não percebiam o toque do monofilamento de 0,5 g em áreas de pele sã e o relato de um caso de micose com as mesmas características. Desse modo, concordamos com esses autores quando afirmam que “os monofilamentos de Semmes-Weinstein têm validade adequada como um instrumento de triagem para o diagnóstico de formas cutâneas da hanseníase e na seleção de pacientes para um exame mais detalhado” (*ibid.*, p. 102).

Considerando as 32 crianças com diminuição da sensibilidade térmica nas lesões cutâneas ou com respostas duvidosas ao teste, em 13 casos (40,6%) as lesões eram máculas hipocrômicas, sugerindo o diagnóstico de hanseníase indeterminada, e nas outras 19 (59,4%) a lesão dermatológica era uma placa. Nas lesões maculosas foi realizado o teste da histamina, que foi incompleto em oito casos (61,5%) confirmando o diagnóstico da doença. Em outras cinco crianças com máculas (38,5%), o teste da histamina foi completo e o diagnóstico de hanseníase foi descartado. Nessas crianças chegamos ao diagnóstico clínico de hipocromia residual, eczemátide, xerodermia e nevo hipocrômico (dois casos).

Dentre as 19 crianças com lesões em placa, 10 apresentavam lesões dermatológicas compatíveis com hanseníase onde havia nítida diminuição da sensibilidade térmica, o que nos fez confirmar o diagnóstico da doença com bases clínicas. Nas demais nove crianças com lesões em placa, embora houvesse um teste de sensibilidade duvidoso, as lesões tinham aspecto típico de outra patologia dermatológica. Nesse grupo realizamos biópsia em quatro pacientes, que foram

³³ Vide Figura 14

conclusivas de esclerodermia em placa, granuloma anular (dois casos) e cicatriz. Nos outros cinco casos, concluímos pelo diagnóstico clínico de liquenificação por atrito (dois casos), psoríase, *tinea corporis* e cicatriz. Os casos de psoríase, granuloma anular e micose superficial foram tratados com regressão das lesões.

O uso da histamina no diagnóstico da hanseníase foi publicado inicialmente nas Filipinas por Rodriguez e Plantilla (1933). Segundo eles, a utilização do teste foi inspirada nas observações feitas por Lewis em 1927 de que a histamina promovia um eritema na pele dependente de um reflexo nervoso local e que a vasodilatação estava ausente quando os nervos cutâneos eram seccionados. Os autores testaram a substância nas lesões de hanseníase, comprovando a sua utilidade no diagnóstico diferencial da doença:

“The flush is always absent in the depigmented macule of leprosy. When the histamine prick is made just outside the border, a flare develops on the normal skin but stops sharply at the border and does not extend into the macule. When the prick is made just inside the border, the flare is prevented from appearing even on the bordering normal skin” (Rodriguez e Plantilla, 1933, p. 52a).

Os autores justificavam a utilização do teste como forma de minimizar a influência da opinião do médico na acurácia do diagnóstico, uma vez que não havia um teste sorológico para detectar a doença num estágio inicial e que não se dispunha de métodos para demonstrar a presença do *M. leprae* com facilidade. Oitenta e cinco anos depois essas afirmativas permanecem atuais. A experiência com o diagnóstico das crianças em Mossoró nos trouxe grande preocupação, tendo em vista os casos com manifestações iniciais e discretas, que às vezes causam certa angústia frente à responsabilidade de confirmar o diagnóstico ou descartá-lo. Essa inquietação é amenizada quando encontramos na literatura afirmações como as de Fine *et al.* (1986, p. 614):

“It may be said that difficulties in diagnosing leprosy before the onset of typical peripheral nerve damage are widely recognized but rarely admitted — widely recognized insofar as leprologists have experienced and often discuss difficulties in concluding whether one or another lesion is indeed attributable to *Mycobacterium leprae*; rarely admitted insofar as most publications end up grouping people as either "cases" or "non-cases" with no reference to any uncertainty in deciding upon the diagnosis.”

Desse modo, para nós o teste da histamina foi essencial como critério diagnóstico complementar, não apenas pela dificuldade na realização do teste sensitivo em algumas crianças, mas especialmente pelas características da hanseníase indeterminada, onde a hipoestesia cutânea é mais discreta. Por esse motivo consideramos que a histamina deveria estar disponível em todos os locais que trabalham com o diagnóstico da hanseníase, ou no mínimo, nos serviços responsáveis pela elucidação das dúvidas diagnósticas.

Certamente o comprometimento dos filetes nervosos cutâneos na hanseníase é uma característica peculiar da doença e a hipoestesia nas lesões é um critério diagnóstico essencial. No entanto, Natrajan, Katoch e Katoch (2001) descreveram uma série de 30 pacientes com áreas circunscritas de hipoestesia na pele, nas quais os resultados do exame histopatológico e da imunohistoquímica foram compatíveis com o diagnóstico de hanseníase em apenas um terço dos casos. Ponnighaus e Fine (1989) testaram a sensibilidade cutânea em lesões de hanseníase utilizando um dispositivo à pilha que aquecia uma das extremidades à 40°C. Os autores verificaram a presença de anestesia térmica em apenas 42 de 100 casos em que a biópsia havia sido conclusiva ou compatível com hanseníase tuberculoide. Por outro lado a anestesia térmica estava presente em seis de 25 casos sem evidência histopatológica da doença (24%). O estudo concluiu que o teste térmico apresentava uma sensibilidade de 49,2% e especificidade de 68% para o diagnóstico da hanseníase³⁴.

Na extensa revisão da literatura mundial sobre a doença realizada em 2002 durante a oficina de trabalho que ficou conhecida como o “Fórum de Paris”, o grupo responsável pela revisão sobre “Diagnóstico e Classificação” afirmou que: “it is clear that hyposthetic lesions are occasionally seen in conditions other than leprosy, such as chronic dermatitis, which may lead to some overdiagnosis” (ILA, 2002, p. S24). Outra observação importante é o fato da necrobiose lipoídica causar lesões dermatológicas que podem ser hipoestésicas ou anestésicas, constituindo-se num importante diagnóstico diferencial da hanseníase tuberculoide (Mann e Harman, 1984).

³⁴ Destaca-se que o teste foi realizado para verificar **anestesia** térmica, como descrito pelos autores: “loss of thermosensation was recorded as present if individuals could not discriminate between hot and cold within the lesions but did so on normal skin” (Ponnighaus e Fine, 1989, p.21). Desse modo, deduzimos que a hipoestesia não foi considerada como sinal de comprometimento parcial da sensibilidade cutânea.

Assim, está claro que a presença de “lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ ou dolorosa e/ou tátil” (Brasil, 2016b, p. 6) é de fato extremamente indicativa do diagnóstico de hanseníase, mas o uso desse critério isoladamente, especialmente por profissionais sem experiência no diagnóstico diferencial da doença, certamente pode gerar diagnósticos falso-positivos. Embora o diagnóstico dos nossos casos tenha sido definido com base nos achados do exame clínico, tentamos aumentar a acurácia diagnóstica realizando biópsia cutânea, raspado intradérmico para pesquisar o DNA do *M. leprae* por PCR, e coleta de sangue da polpa digital para identificação de anticorpos anti-PGL-I.

A histopatologia é vista geralmente como um exame poderoso para confirmar um diagnóstico clínico, mas na hanseníase frequentemente os achados são inconclusivos. Porichha *et al.* (1993) analisaram os aspectos histopatológicos de 482 casos de hanseníase diagnosticados clinicamente por hansenólogos experientes, constatando que as biópsias foram conclusivas em 72,2% dos casos e compatíveis com o diagnóstico clínico em 14,1%; no entanto em 13,7% dos pacientes o exame histopatológico não evidenciou sinais da doença. Quando as lesões são iniciais a correlação da clínica com a patologia pode ser ainda mais difícil, destacando-se o trabalho de Fine *et al.* (1986), que compararam a opinião de três diferentes patologistas acerca de 200 casos detectados num inquérito epidemiológico que examinou toda a população do Distrito de Karonga (Malawi). Os autores chamam atenção para o elevado percentual de biópsias (entre 11,5% e 38,5%) em que os achados histopatológicos foram classificados apenas como “compatível com hanseníase”³⁵. Dentre 82 casos em que os clínicos não tiveram dúvidas do diagnóstico³⁶, os patologistas encontraram elementos de certeza³⁷ em 63% a 83% das biópsias. Esse estudo concluiu que o uso da histopatologia para o diagnóstico das formas iniciais da hanseníase não é simples, mesmo quando os exames são analisados por profissionais com muitos anos de experiência. Concordamos com os autores, que consideraram estranho o fato dos diagnósticos duvidosos serem tão raramente citados na literatura.

Nos nossos casos evitamos realizar a biópsia em uma criança na qual a lesão localizava-se na face e em outra que não concordou com o procedimento. Dentre 16

³⁵ No texto original: “consistent with but not pathognomonic of leprosy”

³⁶ No texto original: “leprosy was considered certain or extremely likely”

³⁷ No texto original: “strong or definite evidence of leprosy”

pacientes estudados a probabilidade histopatológica para hanseníase foi considerada alta ou média³⁸ em sete casos (43,8%), um percentual inferior ao encontrado por Barbieri *et al.* (2014) que estudaram 66 pacientes atendidos na Fiocruz/RJ, com lesão única suspeita de hanseníase PB, encontrando 71,2% de probabilidade histopatológica alta ou média para a doença³⁹. Acreditamos que a menor correlação clínico-histopatológica dos nossos casos pode ser explicada pelo momento muito precoce em que foram detectados. Nos pacientes com baixa probabilidade histopatológica para hanseníase, Barbieri *et al.* (*op. cit.*) encontraram 25% com PCR positiva para o *M. leprae*. Nos nossos pacientes com essas características a PCR foi positiva em 33,3%.

A pesquisa de anticorpos específicos contra o bacilo foi positiva em 37,5% dos nossos casos, um percentual esperado tendo em vista que a positividade do teste ML Flow em casos paucibacilares é de 40% (Bührer-Sékula *et al.*, 2003). No entanto, devemos ressaltar que o pequeno número de pacientes que compõem o nosso estudo, especialmente quando dividido em subgrupos, gera resultados percentuais com intervalos de confiança muito amplos, o que não nos permite chegar a conclusões no que diz respeito à correlação clínico-patológica, aos resultados da PCR nem à positividade da sorologia, dificultando a comparação dos nossos dados com os da literatura.

Como comentamos anteriormente a afirmativa de Rodriguez e Plantilla (1933) de que a acurácia do diagnóstico depende essencialmente da experiência do médico continua atual, um fato que tem implicações na descentralização do programa e na execução das atividades de busca ativa de casos. Certamente concordamos que a progressiva consolidação do SUS vem promovendo um imenso avanço para o controle da hanseníase no Brasil (Penna *et al.*, 2008; Penna, Grossi e Penna, 2013). É muito interessante verificar que a organização das “Campanhas de Luta Contra a Lepra”, executadas na década de 1950⁴⁰ praticamente não difere da estrutura atual das ações de controle, com o diagnóstico e tratamento sendo realizado por médicos clínicos em unidades básicas de saúde. A realização desse sonho de 50 anos é o reflexo de um trabalho árduo e contínuo realizado no país nas últimas décadas, no

³⁸ Vide definição dos critérios histopatológicos no item 3.2.6.5

³⁹ Para análise dos nossos resultados utilizamos a classificação histopatológica proposta por esses autores (Barbieri *et al.*, 2014)

⁴⁰ Vide item 1.4.3.2

entanto o encaminhamento dos casos mais complicados ou difíceis de diagnosticar para o médico especialista é uma realidade que precisa ser mantida em mente pelos gestores da saúde pública municipal, estadual e nacional.

A descentralização não deve e não pode ser sinônimo da desestruturação de unidades de referência para a hanseníase, que precisam manter-se capacitadas para atender aos encaminhamentos não apenas das dúvidas diagnósticas, mas das reações hansênicas complicadas, das recidivas e dos casos com necessidade de reabilitação cirúrgica (Brasil, 2016b).

Em alguns casos de escolares atendidos em Mossoró, a nossa experiência como dermatologista facilmente apontava para outro diagnóstico nosológico apenas pelo aspecto das lesões. Nesses casos a sensibilidade térmica foi testada tão somente para seguir rigorosamente a metodologia definida para a pesquisa, mas certamente em outras situações o teste não seria feito nos casos de psoríase, liquenificação por atrito e cicatrizes. Também é certo que em todos esses casos o teste de sensibilidade era apenas duvidoso, ao contrário dos casos de hanseníase que apresentavam nítido comprometimento sensitivo. No entanto, esses achados nos trouxeram a oportunidade de discutir possíveis dificuldades enfrentadas pelo médico generalista no momento de definir o diagnóstico de um caso suspeito.

No momento atual, em que os indicadores epidemiológicos não mostram nenhuma tendência de declínio da endemia em Mossoró, a busca ativa em escolares é uma estratégia importante e que deve ser repetida periodicamente. Os casos em crianças provavelmente continuarão surgindo nos próximos anos, e certamente o diagnóstico precoce é a melhor arma para a prevenção de incapacidades físicas e de casos multibacilares no futuro. Tendo em vista que a execução dessa atividade demanda um grande esforço, a estratégia de realiza-la em áreas hiperendêmicas pré-selecionadas também nos parece adequada para o município. No entanto, é preciso considerar que praticamente todos os bairros de Mossoró apresentaram coeficientes médios de detecção preocupantes, portanto acreditamos que uma busca ativa mais ampla, englobando todas as escolas, possa ser feita utilizando-se amostragem probabilística, de modo que os resultados possam representar a endemia entre as crianças de todo o município.

Destacamos que o exame dos escolares pode e deve ser feito pelos profissionais da ESF, mas consideramos essencial que um especialista esteja disponível para esclarecer as dúvidas diagnósticas, colaborando com a capacitação contínua dessas equipes.

5.2.2 Exame de comunicantes

O Plano de Ações Estratégicas de Eliminação da Hanseníase e Outras Doenças Negligenciadas, lançado pelo Ministério da Saúde em 2012, previa a realização de “busca ativa de casos em escolares e nos seus contatos intradomiciliares” (Brasil, 2012), estabelecendo que após a confirmação do diagnóstico de hanseníase, os comunicantes deveriam ser convocados para o exame dermatológico nas UBS. No entanto, tendo em vista a nossa experiência anterior com realização de visitas domiciliares para exame de comunicantes (Moura *et al.*, 2013) decidimos adotar essa estratégia, além de expandir o exame para comunicantes extradomiciliares e para contatos sociais.

No nosso estudo a média de comunicantes intradomiciliares registrados (4,2 por cada caso) foi maior que a média registrada pelo município no SINAN entre 2001 e 2013 (3,2 contatos por caso)⁴¹ e semelhante à média de 4,4 contatos por paciente, registrada por Düppre *et al.* (2008). Essa média foi mais elevada para os comunicantes extradomiciliares (9,7 por caso), o que é esperado uma vez que as relações pessoais geralmente envolvem um número maior de pessoas fora do domicílio. No total, dentre os contatos próximos registramos uma média de 14 comunicantes para cada caso, semelhante à média reportada por Durães *et al.* (2005) que examinaram comunicantes intradomiciliares e extradomiciliares de 20 casos de hanseníase, registrando uma média de 12,7 comunicantes por caso índice. Considerando os contatos sociais, a nossa média foi de 17,9 comunicantes por cada caso, um valor inferior ao encontrado por Moet *et al.* (2006), que avaliaram os comunicantes (domiciliares, extradomiciliares e sociais) de 1.037 casos de hanseníase, registrando em média 21 comunicantes para cada caso índice.

O predomínio significativo do sexo feminino entre os contatos examinados, tanto entre os comunicantes intradomiciliares como extradomiciliares pode estar

⁴¹ Vide página 129

ligado à maior dificuldade de encontrar os homens em casa durante as nossas visitas, embora essas tenham sido agendadas também em finais de semanas e em feriados. Nas escolas, o exame foi sempre realizado durante o horário de trabalho, mas também houve um percentual significativamente maior das mulheres entre os examinados. Nesse grupo examinamos 68,5% das mulheres e apenas 43,4% dos homens registrados. De um modo geral esses resultados podem estar ligados ao fato dos homens se preocuparem menos com a saúde, identificando-se pouco com as atividades de promoção à saúde (Gomes, Nascimento e Araújo, 2007).

A nossa amostra de contatos próximos foi composta principalmente por indivíduos na faixa etária de 20 a 39 anos (32,5%), o que reflete a proporção de 36,2% desse grupo etário na população de Mossoró (IBGE, 2010). Dentre os contatos sociais a amostra foi composta principalmente por indivíduos entre 40 e 59 anos de idade (68,3%) o que pode significar melhor adesão desses indivíduos ao exame dermatológico, como reflexo da maior preocupação com a saúde nessa faixa etária. Além disso, esse percentual provavelmente está relacionado à média de idade dos profissionais das escolas, uma informação não levantada pela pesquisa.

Apesar das repetidas visitas a cada família, muitas vezes agendadas por telefone, não foi possível examinar mais do que 67,2% dos contatos próximos registrados (83,3% dos intradomiciliares e 60,2% dos extradomiciliares). Essa dificuldade também foi encontrada por Durães *et al.* (2005) que em visitas domiciliares conseguiram examinar apenas 69,7% dos seus contatos. Ressalta-se que a população do nosso estudo reside em áreas periféricas de Mossoró, onde a violência é um problema frequente, o que infelizmente limitou os horários para as visitas domiciliares. Com relação aos contatos sociais não conseguimos examinar mais do que 62,7% dos registrados. Dentre os 86 profissionais não examinados nas oito escolas, 25 estavam ausentes por licença médica ou férias (10,9% dos registrados), enquanto os demais 61 profissionais (26,4% do total) não tiveram interesse em realizar o exame.

O percentual de contatos avaliados no estudo foi semelhante ao reportado por Düppre *et al.* (2008), que conseguiram examinar 69% dos comunicantes registrados no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz/RJ, um centro nacional de referência em hanseníase. Desse modo, consideramos muito elevado o parâmetro

do Ministério da Saúde, que considera “bom” um percentual maior ou igual a 90% dos contatos intradomiciliares examinados (Brasil, 2016b, p. 16). No nosso estudo esse resultado só foi obtido no grupo dos comunicantes intradomiciliares do sexo feminino (92,5%). Entendemos que as ações de controle da hanseníase fazem parte das atribuições da atenção básica, e que as equipes da ESF realizam visitas domiciliares rotineiramente, uma oportunidade para o exame dos comunicantes, mas a nossa experiência nos faz considerar o parâmetro “bom” como uma meta difícil de ser atingida.

No Brasil, em 2015 o percentual de contatos examinados foi de 78,2% e nos estados variou entre 51,9% em Roraima a 95% no Paraná (Brasil, 2016a). Lembramos que em Mossoró, entre 2001 e 2013 o número de contatos registrados no SINAN foi menor que o número de examinados⁴², portanto alertamos para a possibilidade desse erro ocorrer também em outros municípios e estados, gerando taxas de controle de comunicantes elevadas, porém irreais.

Entre 2013 e 2015, o percentual de casos novos de hanseníase detectados no Brasil por exame de comunicantes variou entre 7,0 e 7,4% (Brasil, 2016a), um percentual possivelmente muito baixo quando levamos em consideração a estimativa de Fine *et al.* (1997) de que 15 a 30% dos casos incidentes ocorrem em comunicantes.

Nos estudos científicos, a taxa de detecção da hanseníase a partir do exame de contatos é variável, registrando-se percentuais mais baixos quando o exame é realizado apenas no momento da detecção do caso índice, como reportado por Bazan-Furini *et al.* (2011) que diagnosticaram 11 casos entre 311 comunicantes domiciliares examinados (3,5%) e Santos *et al.* (2013) que tiveram uma taxa de detecção de 4,9% com a avaliação inicial de 7.012 contatos. Nos estudos de coorte, as taxas de detecção são mais elevadas, como reportado por Sales *et al.* (2011), que identificaram 452 casos novos entre 6.158 comunicantes (7,3%), acompanhados em média por 16,9 anos e por Araújo *et al.* (2016) que diagnosticaram sete casos novos entre 104 comunicantes intradomiciliares acompanhados por 5 a 7 anos (6,7%).

⁴² Vide item 4.1

A taxa de detecção mais baixa (2%) do nosso estudo talvez esteja relacionada à inclusão dos contatos sociais, pois quando esse grupo é excluído da análise o nosso percentual de casos novos entre contatos próximos aumenta para 3,75%. Em um estudo semelhante, Ganapati e Revankar (1978) examinaram 930 contatos familiares de 190 crianças diagnosticadas em inquéritos escolares na Índia, detectando 41 casos novos (4,4%). Moet *et al.* (2006), que incluíram os contatos sociais no seu estudo, encontraram 159 casos novos entre 21.867 contatos examinados, com taxa de detecção de 0,73%.

Devemos considerar ainda que todos os nossos “casos índices”⁴³ eram crianças com formas paucibacilares, portanto não eram fonte de infecção para os seus comunicantes, uma situação diferente da maioria dos trabalhos que analisam a detecção em contatos. Matos *et al.* (1999) acompanharam uma coorte de 670 contatos por 5 anos, verificando que os contatos de casos índices MB tinham 2,5 vezes mais chances de adoecer do que os contatos de formas PB. Do mesmo modo, Santos *et al.* (2013) encontraram uma frequência maior da doença entre comunicantes de pacientes com IB elevado. Apesar dessas considerações, no Sri Lanka, Madarasingha e Senaviratne (2011) examinaram 311 comunicantes domiciliares de 100 crianças, com predomínio de formas TT ou BT (96%), encontrando 25 casos novos da doença (8%), o que os autores justificaram pela possível exposição desses contatos a outras fontes de infecção.

O fato dos nossos casos índices não transmitirem a doença também explica o diagnóstico de casos novos apenas entre os comunicantes extradomiciliares, com taxa de detecção elevada (6%). Nesse contexto a denominação dos nossos casos em escolares como “casos índices” e dos seus contatos com formas MB como “comunicantes” poderia ser invertida, se estivéssemos adotando a definição usada por Vijayakumaran *et al.* (1998)⁴⁴. De qualquer modo os nossos resultados mostram claramente a importância do exame de comunicantes extradomiciliares.

Beers *et al.* (1999a) foram os primeiros autores a expandir o conceito de comunicantes para além do domicílio, verificando que o risco de adoecer era maior para os vizinhos de pessoas com hanseníase do que para a população em geral; além disso, observaram que os vizinhos de casos MB apresentavam risco maior do

⁴³ Vide item 3.2.2.2

⁴⁴ Esses autores consideram como “caso índice” apenas casos de hanseníase com formas MB

que os comunicantes intradomiciliares de casos PB. Moet *et al.* (2006) reportaram uma maior incidência da hanseníase entre vizinhos de casos do que entre os vizinhos dos vizinhos, associando o risco de adoecimento à distância física do caso índice.

No Brasil, Ferreira (2008) estudou 68 casos de hanseníase em escolares dos quais 26,5% informavam ter tido um vizinho com a doença. Esse dado é muito semelhante ao encontrado por Santos *et al.* (2016) que estudaram 145 casos em menores de 15 anos, verificando que 25% referiam contato com outro caso da doença na vizinhança, escola ou no seu ciclo de amizades. Moura *et al.* (2013) não encontraram diferenças na detecção de casos novos entre comunicantes intradomiciliares e vizinhos de casos índices. No entanto, no nosso trabalho os vizinhos foram incluídos no grupo dos comunicantes extradomiciliares apenas quando conviviam com os nossos casos índices e não apenas pela distância física.

Encontramos uma taxa de detecção mais elevada em comunicantes sem cicatriz de BCG ($p=0,035$), uma associação demonstrada rotineiramente nos estudos de hanseníase. A primeira afirmativa sobre o efeito protetor da vacina BCG contra a hanseníase foi feita por Convit (Bluth e Fonte, 1958). Esse estudo, conduzido na Venezuela, comparou a incidência da hanseníase entre indivíduos vacinados e não vacinados, observando que o “coeficiente de morbidade” no grupo vacinado era nove vezes menor, e que entre os indivíduos vacinados que adoeceram não houve registro de formas contagiosas (Convit, 1956).

Segundo Düppre (1998) a maioria dos estudos publicados sobre o tema confirmou o efeito protetor da vacina, especialmente para formas multibacilares. Essa autora comparou a presença de cicatriz vacinal do BCG com a ocorrência da hanseníase em 620 comunicantes de casos MB, acompanhados por 10 anos, observando um risco três vezes maior para desenvolver hanseníase no grupo sem cicatriz vacinal. No nosso estudo, a taxa de detecção foi 0,9% nos comunicantes com cicatriz de BCG e de 5,3% no grupo sem cicatriz vacinal. Em Manaus, uma avaliação da ocorrência de hanseníase em 112.744 estudantes da rede pública, concluiu que a vacina BCG administrada no primeiro mês de vida conferia uma proteção de 74% contra a hanseníase e de 93% contra as formas multibacilares da doença (Cunha *et al.*, 2004).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda uma dose de reforço do BCG para todos os comunicantes de hanseníase, exceto para aqueles que já apresentam duas cicatrizes da vacina (Brasil, 2016b), uma conduta tomada por nós durante o trabalho de campo. Mais recentemente alguns autores vêm propondo a utilização do BCG combinado à quimioprofilaxia, como estratégia para reduzir o risco de adoecimento entre contatos de hanseníase (Richardus *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2014b).

Verificamos um percentual mais elevado de sorologia positiva ao ML Flow nos nossos contatos próximos em relação aos contatos sociais, o que se justifica pelo fato da hanseníase (atual ou pregressa) ter sido mais comum nesse grupo de indivíduos, traduzindo maior exposição à infecção. No entanto, vale ressaltar que a doença foi muito mais frequente nos comunicantes extradomiciliares (13%) do que nos intradomiciliares (3,3%), enquanto a positividade ao teste foi bastante semelhante entre esses grupos (10,3% e 11,1% respectivamente). Acreditamos que esse resultado esteja ligado à alta endemicidade da doença dos bairros selecionados para a pesquisa, onde praticamente todos os contatos próximos residiam. Esse resultado é semelhante ao de Calado *et al.* (2005) que usaram o ML Flow para testar 1.849 comunicantes e não encontraram diferenças no percentual de positividade entre os contatos domiciliares e peridomiciliares⁴⁵ (15,8% *versus* 15,6%). Com relação aos nossos contatos sociais, observamos que 68,3% dos examinados nas escolas eram profissionais de nível superior, que embora trabalhassem nos bairros, não residiam naquela área, tendo possivelmente uma menor exposição ao *M. leprae*.

Barreto *et al.* (2012) examinaram 256 comunicantes intradomiciliares de escolares com a doença no Estado do Pará, encontrando sorologia positiva em 41,8%, um percentual bastante superior ao encontrado nos demais estudos brasileiros, provavelmente pelo fato da pesquisa ter sido conduzida em áreas extremamente endêmicas. Wambier *et al.* (2016) encontraram anticorpos anti-PGL-I em 20% de 320 comunicantes analisados, observando relação com a carga bacilar

⁴⁵ Calado *et al.* (2005) definem os contatos peridomiciliares como aqueles que moravam em outro domicílio construído no mesmo terreno do domicílio do caso índice. Tendo em vista que segundo os autores esses indivíduos geralmente eram da mesma família que o caso índice, acreditamos que esse grupo de contatos assemelha-se ao nosso grupo de comunicantes extradomiciliares no sentido de frequentarem o domicílio do caso índice ou terem os seus domicílios frequentados por ele.

do caso índice, pois o teste foi positivo em 18% dos contatos de pacientes com baciloscopia negativa, e em 88% dos comunicantes de casos com IB elevado (4+).

Com relação às demais variáveis incluídas no estudo, Andrade *et al.* (2008) testaram o ML Flow em 2.840 comunicantes, encontrando 20,5% de positividade, que foi estatisticamente mais elevada nos contatos do sexo masculino, nos indivíduos com mais de 15 anos de idade e nos comunicantes de casos índices MB. Nos contatos de casos PB a positividade ao teste foi de 10,8%, um percentual semelhante ao encontrado no nosso estudo. Dúpree *et al.* (2012) avaliaram a sorologia em 2.135 comunicantes, dos quais 16% apresentaram resultado positivo, ocorrendo associação com o tipo de contato (maior nos intradomiciliares), o sexo feminino, a faixa etária dos 15-35 anos e o IB elevado do caso índice. Em ambos os estudos os autores não encontraram associação entre a presença de cicatriz de BCG e a positividade ao teste. No nosso estudo não encontramos diferenças da sorologia em relação ao sexo, mas houve diferenças significativas na maior positividade de indivíduos com menos de 15 anos (10,7%) e nos adultos jovens (20-39 anos; 9,3%). Nós também não verificamos diferenças com relação à cicatriz de BCG.

Além de detectar casos novos, o exame de comunicantes confirmou que a hanseníase é uma doença frequente em Mossoró, pois 1,4% dos contatos sociais e 9,7% dos contatos próximos relataram ter tido hanseníase no passado. Adotando os critérios de ter sido diagnosticado com forma MB (atual ou pregressa) e de ter convivido com o menor antes do tratamento, identificamos pelo menos uma possível fonte de infecção entre os contatos de oito dos nossos 17 casos índices (47%), especialmente entre os comunicantes extradomiciliares (88,8%). Em uma pesquisa semelhante à nossa, Ferreira (2008) identificou possíveis fontes de infecção para 47% de 68 escolares diagnosticados com hanseníase, observando que a maioria dessas fontes (56,3%) eram vizinhos dos casos.

No nosso estudo, todas as possíveis fontes de infecção informaram compartilhar a mesa de refeições com o caso índice e oito compartilhavam a sala de televisão, mas apenas uma dormia no mesmo quarto. Na maioria dos casos a frequência do convívio semanal com o menor foi estimada em quatro ou mais dias (66,7%) por até 4 horas diárias (55,6%) e a maioria desses comunicantes relatou

nunca trocar beijos e abraços com as crianças (55,6%), mas esses resultados não foram estatisticamente significativos em relação aos demais comunicantes considerados possíveis fontes de infecção.

Em geral o tempo de convivência desses indivíduos com os casos índices antes da PQT/MB foi bastante longo (9 ± 5 anos), mas é impossível estimar o tempo de evolução desses casos antes do tratamento. De qualquer modo, é interessante notar que o tipo de convívio com o menor parece ter sido mais “prolongado” do que “íntimo”, como classicamente se descreve a convivência necessária para a transmissão do bacilo. Apenas uma das possíveis fontes de infecção residia na mesma casa que o caso índice e compartilhava o dormitório.

Certamente não se pode afirmar que essas crianças se contaminaram a partir dos casos MB identificados nos seus comunicantes, mas devemos considerar que nenhuma delas tinha um grande círculo de contatos sociais, e que entre os profissionais das escolas identificamos apenas dois casos de hanseníase PB, curados há sete e 12 anos antes da pesquisa. Além disso, examinamos 83,3% dos contatos intradomiciliares dessas crianças, identificando apenas dois casos tratados anteriormente, de modo que consideramos os comunicantes extradomiciliares como a origem mais provável da infecção pelo *M. leprae* para os nossos casos índices.

Na investigação sobre a origem da hanseníase para essas crianças, excluímos da análise um caso MB que havia sido tratado antes do convívio com o menor. No entanto, um estudo realizado na Índia acompanhou uma coorte de indivíduos que se tornaram comunicantes após a conclusão da PQT do caso índice, mas surpreendentemente esses comunicantes apresentaram chances quatro vezes maiores do que a população geral para desenvolver hanseníase. Diante desses resultados os autores questionam: “Does this mean that the source of the infectious *M. leprae* is not the index case directly but, rather, the environment of the household?” (Vijayakumaran *et al.*, 1998, p. 129).

Todos esses fatos nos levam a concluir que a transmissão da hanseníase ocorre no domicílio. Essa afirmativa, talvez ousada, nasce das inúmeras observações feitas por diversos autores. A contaminação pelo *M. leprae* na infância está claramente comprovada de diversas formas. A elevada frequência de lesões iniciais da hanseníase na infância levou os hansenólogos do início do século XX a

considerarem essa faixa etária como a mais susceptível à doença. O alto percentual de crianças diagnosticadas é notório em todas as pesquisas em escolares e a faixa etária predominante é sempre a mesma, entre 10 e 15 anos de idade. Do mesmo modo, a soroprevalência ao PGL-I é mais elevada em crianças e adolescentes em todos os estudos realizados. Além disso, o maior risco de adoecimento entre os comunicantes domiciliares dos portadores da doença é indiscutível.

No nosso estudo essas características da endemia apareceram muito claramente: um alto percentual de crianças diagnosticadas com hanseníase, uma frequência elevada da doença entre comunicantes que frequentavam o mesmo domicílio e a identificação de possíveis fontes de infecção entre esses indivíduos.

Então, quais são os fatores ligados ao domicílio que favorecem a contaminação pelo *M. leprae*? A presença de um indivíduo com hanseníase MB provavelmente é essencial, mas não parece suficiente para explicar o elevado nível de transmissão da doença entre comunicantes.

No Reino Unido, num período de três anos Lockwood e Reid (2001) diagnosticaram 28 casos de hanseníase em indivíduos residentes na Inglaterra, dos quais 10 eram casos MB (incluindo sete “lepromatosos”). Embora todos fossem imigrantes, o tempo médio que esses pacientes moravam no país era de 7,7 anos e o intervalo médio desde o surgimento das lesões até o diagnóstico foi de 3,1 anos, mas nenhum comunicante foi detectado com a doença. Segundo esses autores, em média são diagnosticados 12 casos novos de hanseníase anualmente no Reino Unido, mas o último caso autóctone foi registrado em 1925. Nos Estados Unidos, entre 2009 e 2011 foram diagnosticados em média 56 casos de hanseníase por ano em americanos, no entanto a taxa média de incidência no país entre 1994 e 2011 foi de 0,45 casos por um milhão de habitantes (CDC, 2014).

Acreditamos que a transmissão da doença ocorra efetivamente na presença de dois fatores: um doente MB e um domicílio favorável. Provavelmente essa combinação precisa ocorrer, como um semeador que encontra um terreno fértil. Certamente uma grande quantidade de sementes lançadas num terreno infértil pode originar um broto raquítico, mas mesmo poucas sementes quando lançadas num terreno muito fértil germinarão com prosperidade. Se vários semeadores se

concentrarem num terreno fértil, espera-se que uma grande quantidade de brotos vigorosos surja rapidamente.

Os grandes movimentos migratórios geralmente ocorrem por questões econômicas e promovem o encontro de muitos indivíduos que passam a se aglomerar em habitações precárias. Quando essa população tem origem em áreas endêmicas para a hanseníase, possivelmente algumas fontes de infecção se concentrarão no novo ambiente. Encontram-se aí vários semeadores num terreno muito fértil, o que possivelmente ocorreu durante as correntes migratórias nos ciclos econômicos do Brasil. A participação do ambiente como meio de sobrevivência do *M. leprae* ainda será alvo de muitas discussões científicas, mas explicaria o terreno extremamente fértil para endemia nas regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil.

Certamente a pobreza favorece outras condições que possivelmente contribuem com o adoecimento, como higiene inadequada, falta de saneamento básico, parasitoses intestinais e nutrição deficiente. No entanto, a pobreza da população brasileira nos estados hiperendêmicos para a hanseníase não parece suficiente para justificar sozinha a grande concentração de casos. Um interessante campo de pesquisa seria o estudo das condições ambientais no interior do domicílio, uma área inexplorada na hansenologia.

Talvez em Mossoró essa conjunção de fatores tenha ocorrido, onde bairros que se formavam rapidamente, compostos por aglomerados populacionais de baixa renda, receberam fontes de infecção pelo *M. leprae*. A infecção, transmitida de geração a geração, de comunicante a comunicante, continua sendo potencializada pelos domicílios pequenos, pouco arejados e úmidos. É oportuno lembrar o modo de expansão de Natal na mesma época:

“[...] houve a abertura de ruas largas em xadrez, facilitando a penetração dos ventos dominantes, com exigências de recuos para insolação e ventilação das habitações [...] para tanto foi necessária a remoção de mais de trezentas cabanas e choupanas para a abertura deste novo espaço.” (Ferreira, 2001).

Destaca-se que até a década de 1970 a capital continuou se expandindo através de conjuntos habitacionais construídos de forma padronizada e com recuo entre as residências (Silva, 2001). Certamente não são mais essas as condições dos domicílios nos bairros pobres de Natal atualmente, de onde temos visto surgir alguns

casos de hanseníase. Consideramos pouco provável que a endemia não vá eclodir nessa área da cidade tão logo o prolongado tempo de incubação se cumpra e/ou as autoridades de saúde se preocupem em realizar campanhas de detecção.

Outros fatores importantes que mantêm o ciclo de transmissão da hanseníase são a falta de educação básica e o preconceito com a doença, que retardam o diagnóstico de alguns pacientes. No nosso estudo esses elementos foram observados, e acreditamos que o relato desses casos possa nos trazer lições adicionais.

Dentre os contatos do caso 1, encontramos um comunicante tratado há cinco anos para hanseníase PB, que residia na mesma casa onde diagnosticamos uma paciente com hanseníase virchowiana. Tendo em vista que os sinais da doença não preocupavam a paciente e que essa forma da doença tem evolução bastante arrastada, é possível que ela também tenha sido a fonte de infecção para o caso anterior. Se isso for verdade significa que a paciente está transmitindo o *M. leprae* há mais de cinco anos. Novamente essas impressões são vagas, mas o caso ilustra bem a importância da educação em saúde dos comunicantes. Não basta examinar e vacinar os contatos, é necessário discutir a doença, educar sobre os sinais e sintomas e alertar para a importância do diagnóstico precoce. No caso dessa família, talvez ações desse tipo, executadas quando o caso PB foi diagnosticado há cinco anos, tivessem apressado o diagnóstico tanto do comunicante MB como da criança detectada na escola.

Os casos 2 e 3 evidenciam a questão do preconceito com a hanseníase, que ainda é muito presente na atualidade. Em ambos os exemplos os familiares do caso índice desconheciam o fato do menor estar convivendo com um portador da doença, provavelmente porque o diagnóstico foi deliberadamente mantido em sigilo, o que é ainda mais evidente no caso 2 onde a tia do caso índice morava nos fundos da casa da paciente em tratamento. No caso 3, pela descrição dos episódios reacionais, provavelmente em algum momento a mãe do caso índice teve conhecimento de que o vizinho estava doente, mas não soube que era hanseníase.

No caso 4 observamos a negligência com o diagnóstico, pois a lesão encontrada na avó do caso índice era uma placa muito evidente e totalmente anestésica, no entanto não a incomodava. Esse caso mostra a importância das

atividades educativas para a comunidade como um todo, especialmente nas áreas mais endêmicas. Essas ações precisam ser realizadas periodicamente, utilizando diferentes estratégias, visando atingir diferentes grupos populacionais. Outro aspecto importante observado nesse caso e nos casos 1 e 3, é a falta de conhecimento dessas pessoas sobre a variabilidade clínica da doença. No caso 1 os familiares conviveram com um caso PB e não suspeitaram do caso MB nem do segundo caso PB, no caso 3 o paciente que teve uma forma MB não suspeitou da lesão PB na filha. No caso 4, a paciente convivia constantemente com a amiga que teve hanseníase MB, no entanto ambas não atentaram que a lesão em placa, tão diferente do caso anterior, fosse um sinal da mesma doença.

Acreditamos que ninguém poderia identificar melhor um caso novo do que um indivíduo doente, contanto que o conhecimento lhe fosse transmitido. Certamente o exame de comunicantes é uma arma importantíssima no controle da hanseníase, mas acreditamos que essa atividade deva ir além do exame dermatológico e da vacinação. Concordamos com a recomendação do Ministério da Saúde de que os comunicantes extradomiciliares sejam incluídos na rotina do exame de contatos na hanseníase (Brasil, 2016b), não apenas para buscar fontes de infecção, mas como atividade importante para aumentar a detecção de casos. Apesar dos contatos sociais serem apontados como um grupo importante na transmissão da doença (Feenstra *et al.*, 2013), na prática surgem dificuldades para selecionar aqueles que devem ou não ser examinados, o que nos faz discordar que esse grupo seja rotineiramente avaliado. Lockwood *et al.* (2015) lembram que o exame de contatos sociais envolve questões éticas mais complexas, uma vez que os pacientes podem preferir manter o seu diagnóstico em sigilo para a sociedade.

Segundo o Ministério da Saúde após um período de cinco anos, “os contatos devem ser liberados da vigilância, devendo, entretanto, serem esclarecidos quanto à possibilidade de aparecimento, no futuro, de sinais e sintomas sugestivos da hanseníase” (Brasil, 2016b, p. 8). Acreditamos que essas informações devam ser transmitidas detalhadamente ao comunicante no primeiro dia de comparecimento à unidade de saúde, garantindo o seu retorno precoce, independentemente da difícil tarefa de examinar todos os contatos anualmente por cinco anos. Essa opinião está baseada nos achados de Düppre (1998) que constatou que a probabilidade de se encontrar casos de hanseníase no primeiro exame de comunicantes é três vezes

maior do que durante o seguimento. Do mesmo modo, Araújo *et al.* (2016) verificaram que além dos casos detectados no primeiro exame, 68% dos casos incidentes em comunicantes surgiram no primeiro ano de seguimento e 15% no segundo ano.

5.3 HANSENÍASE MULTIBACILAR POR GRUPOS POPULACIONAIS

Como discutimos anteriormente, após a publicação de Chiyuto (1934) sobre as lesões iniciais da hanseníase em crianças, diversos casos passaram a ser diagnosticados nessa faixa etária. Essas observações geraram a hipótese de que a infecção pelo *M. leprae* ocorre precocemente na vida, podendo levar ao aparecimento de sintomas, evoluir para cura espontânea ou permanecer latente para eclodir muitos anos depois (Cochrane, 1934). Essas ideias eram discutidas a partir de observações isoladas, sem embasamento epidemiológico, uma vez que não se dispunha de informações precisas sobre a endemia.

Os extensos inquéritos epidemiológicos realizados nas Filipinas por Doull *et al.* (1936) e por Guinto e Rodriguez (1941) geraram dados valiosos que permitiram calcular taxas de incidência específicas por faixa etária e sexo, úteis para comparar a endemia em diferentes locais. A partir de então, a distribuição da doença por formas clínicas e por grupos populacionais passou a ser discutida com base nesses e em outros inquéritos epidemiológicos, que revelaram importantes variações no padrão de adoecimento em diferentes populações. Destaca-se o trabalho conduzido pelo grupo consultor em hanseníase da Organização Mundial de Saúde, que utilizou amostragem aleatória para estudar a doença na República dos Camarões, Nigéria e Tailândia, com ênfase na sua distribuição por idade, sexo e grupos étnicos (Bechelli, Dominguez e Patwary, 1966). No entanto, foi o detalhado estudo realizado por Irgens (1980) que tornou-se referência para os estudos epidemiológicos sobre a hanseníase. Esse autor observou as características da doença durante o seu declínio na Noruega, analisando 8.231 casos notificados no país entre 1851 e 1920. O estudo definiu muitos dos indicadores epidemiológicos adotados até hoje para

monitorar a endemia, alguns deles já discutidos nesse trabalho quando analisamos a tendência da hanseníase em Mossoró e no Brasil⁴⁶.

No nosso estudo observamos que os coeficientes médios de detecção por faixa etária em Mossoró são mais elevados do que aqueles registrados para o Brasil como um todo, o que é esperado tendo em vista que os valores dos coeficientes anuais de detecção no município entre 2001 e 2013 oscilaram entre 30,7 e 92,8 CN/100 mil hab., enquanto no país os valores foram mais baixos, entre 15,6 e 28,6 CN/100 mil habitantes. Apesar dessa diferença, as curvas do coeficiente médio de detecção por faixa etária são muito semelhantes entre o município e o país, pois ambas foram ascendentes ao longo da vida, atingindo um pico de detecção na população com 60 ou mais anos de idade.

A curva dos coeficientes em Mossoró difere um pouco daquela registrada para o Brasil, pois no município observa-se elevação do coeficiente nas faixas etárias de 5-9 e de 10-14 anos, seguida por queda na faixa de 15-19 anos de idade para então assumir a mesma ascensão contínua registrada para o país. Nos idosos as curvas também são um pouco diferentes, pois em Mossoró o valor máximo é observado na faixa etária dos 60-64 anos seguido por uma queda bastante acentuada, enquanto no Brasil a queda após o pico é mais suave. No município e no país a queda do coeficiente é abrupta na faixa etária de 80 ou mais anos de idade.

O clássico estudo de Irgens (1980) mostrou que durante o declínio da endemia na Noruega o pico de incidência da hanseníase, que ocorria na faixa etária de 15-29 e 30-49 anos no período de 1851-1860, passou a ocorrer na faixa etária de 50 ou mais anos de idade no período de 1901-1920. Ao mesmo tempo ocorreu um aumento relativo no percentual de casos novos no grupo etário com 50 anos ou mais, que passou de 20% dos casos novos no primeiro período para 45% no último. Esses resultados levaram à conclusão que quando a transmissão da doença diminui na população, os casos remanescentes ocorrem em indivíduos infectados tardiamente na vida ou naqueles em que a doença surge após longos períodos de incubação. Desse modo, o aumento do percentual de casos em idosos passou a ser considerado um indício de declínio da endemia. Resultados semelhantes foram

⁴⁶ Vide item 5.1

observados em outros países como Estados Unidos, Portugal e Japão (Irgens, 1981; Irgens e Skjaerven 1985; Irgens, Melo Caeiro e Lechat, 1990).

Os nossos resultados foram muito semelhantes aos encontrados no estudo de Larrea, Carreño e Fine (2012) que analisaram a hanseníase no México entre 1989 e 2009, observando uma ascensão contínua do coeficiente de detecção desde a infância para atingir um pico na faixa etária dos 60 aos 79 anos de idade, o que também foi explicado pelos autores como um padrão de declínio da endemia. A mesma distribuição por faixa etária foi observada por Lee, Nishikiori e Fine (2015), que analisaram o declínio da endemia na Coreia do Sul entre 1977 e 2013, observando picos de detecção entre 70-79 e 80-89 anos de idade. Esses autores também atribuíram a maior detecção em idosos à diminuição da transmissão da doença na população. Essa justificativa é lógica e pode ser claramente observada quando o percentual dos casos novos por faixa etária é analisado durante o declínio da endemia, ocorrendo tanto um aumento na idade média de adoecimento como um aumento no percentual de idosos entre os casos novos. Mas os autores desses estudos parecem não enxergar que os coeficientes de detecção já eram mais elevados nos idosos, mesmo durante os períodos em que a transmissão da doença na população era mais intensa⁴⁷, um fato que parece não encontrar espaço na literatura frente ao dogma nascido dos estudos de Irgens (1980).

Em outros estudos mais antigos, realizados em locais onde a transmissão da hanseníase encontrava-se ativa, o pico de incidência ocorreu em diferentes faixas etárias. Nas Filipinas os picos de incidência ocorreram nas faixas etárias de 10-14 e de 15-20 anos de idade (Doull *et al.* 1946). Na República do Congo, um inquérito epidemiológico mostrou que a maior incidência ocorria na população de 30-39 anos de idade (Browne, 1965). Na República de Vanuatu (na Oceania), a incidência foi maior na faixa etária de 30-44 anos (Ratard e Bravo, 1978).

Diante desses resultados, parece claro que a doença atinge preferencialmente indivíduos mais jovens ou mais idosos de acordo com as oportunidades de exposição ao bacilo, que certamente são maiores para as crianças quando a endemicidade é mais alta e a transmissão mais ativa. Essa observação é a regra em todos os estudos que comparam o nível de endemicidade com o

⁴⁷ Nossa observação se refere aos primeiros anos de cada estudo, que correspondem aos períodos de 1996-2000 no México, 1989-1993 na Coreia e 2002-2005 no nosso estudo no Brasil.

percentual de casos novos entre as faixas etárias, o que nos fez concluir que a endemia não vem apresentando sinais de declínio em Mossoró, ao contrário do Brasil como um todo⁴⁸. No entanto, uma questão inquietante é o deslocamento do pico de detecção observado na Noruega durante o declínio da endemia, o que não foi observado nos estudos mais recentes realizados no México (Larrea, Carreño e Fine, 2012), na Coreia do Sul (Lee, Nishikiori e Fine, 2015) e no Japão (Koba *et al.*, 2009).

Acreditamos que a hanseníase é uma doença relativamente mais frequente nos idosos do que nas demais faixas etárias, por questões que independem da endemicidade local. Essa hipótese encontra respaldo na relação que aparentemente existe entre o pico de detecção registrado nos diferentes estudos e a expectativa de vida da população onde os mesmos foram conduzidos. Na Noruega, o pico de detecção foi registrado na faixa etária de 15-29 anos quando a expectativa de vida na Europa era de apenas 36,3 anos (Riley, 2005); no final do século XIX, quando o pico de detecção passou a ser observado na população com 50 ou mais anos de idade, a expectativa de vida na Noruega havia aumentado para 50 anos (NIPH, 2016).

Na República do Congo, o pico de detecção entre 30-39 anos de idade foi registrado entre 1957 e 1958 quando a expectativa de vida era de 41 anos (1960). Na República de Vanuatu o pico de detecção entre 30-44 anos (1957-76) coincide com uma expectativa de vida de 46,5 anos (1960). No México, o pico de detecção na faixa etária dos 60-79 anos (1989-2009) ocorreu num período em que a expectativa de vida aumentou de 70,4 (1989) para 76,5 anos (2009). Na Coreia do Sul o pico de detecção foi registrado na população entre 70-89 anos entre 1973 e 2013, quando a expectativa de vida passou de 63,2 em 1973 para 81,5 anos em 2013 (The World Bank, 2016).

Não conseguimos informações sobre a expectativa de vida nas Filipinas entre 1933 e 1936, mas segundo Riley (2005) na Ásia de maneira geral, a expectativa de vida passou de 28,6 anos em 1913 para 41,6 anos em 1950. É digno de nota o fato dos estudos realizados em Cordova e Talysai terem incluído a busca ativa de casos através de visitas domiciliares, com possível aumento na detecção entre crianças.

⁴⁸ Vide item 5.1.1

De qualquer modo os picos de detecção observados entre 10 e 20 anos de idade foram registrados numa população onde a expectativa de vida provavelmente era curta. Como vimos anteriormente, a detecção de casos em menores de 15 anos em Mossoró também é bastante elevada, correspondendo a 10% ou mais dos casos novos detectados em seis dos 13 anos estudados⁴⁹. Essa observação em relação ao município também está provavelmente ligada às atividades de busca ativa através do exame de comunicantes e da campanha nas escolas realizada como parte desse trabalho, e explicam a elevação do coeficiente médio de detecção no município nas faixas etárias de 5-9 e de 10-14 anos, que não aparecem na curva do coeficiente nacional.

Finalmente, no nosso estudo o pico de detecção observado no Brasil na faixa etária de 65-69 anos teve como base a população de 2007, quando a expectativa de vida no país era de 72,4 anos. Ressaltamos que em Mossoró o pico de detecção situou-se numa faixa etária menos idosa (60-64 anos), o que poderia estar ligado à menor expectativa de vida da Região Nordeste, que em 2007 era de 69,7 anos (IBGE, 2008). Concordamos com a ideia de Cochrane (1934), que a infecção ocorre precocemente na vida levando ao adoecimento de crianças dentre as quais muitas apresentarão cura espontânea, mas que o microrganismo pode permanecer viável no interior de um granuloma como descrito na tuberculose, podendo entrar em atividade e provocar a doença muitos anos depois.

Acreditamos que o *M. leprae* seja um bacilo paciente, capaz de aguardar algumas dezenas de anos até que surjam as condições favoráveis para a sua multiplicação no hospedeiro e que a ruptura do equilíbrio imune entre ele e o ser humano pode ser facilitada pelo envelhecimento. Desse modo, quanto maior a longevidade maior seria o número de indivíduos que adoeceriam quando idosos. Obviamente a morte reduz a incidência da doença nesse grupo e justificaria a queda do coeficiente de detecção após o pico naqueles estudos que registram a incidência em faixas etárias que vão além da expectativa de vida, como o nosso, ao contrário daqueles onde os grupos etários são coincidentes, como se observa no estudo Irgens (1980) para o período de 1901-1920 e de Lee *et al.* (2015) na Coreia do Sul.

⁴⁹ Vide Tabela 3

Para confirmar essas hipóteses são necessários estudos epidemiológicos mais aprofundados, que comparem essas informações adequadamente entre as diferentes populações, assim como estudos de imunologia que analisem a resposta imune dos idosos ao bacilo de Hansen. Apesar disso, devemos considerar o conhecimento já adquirido, pois sabemos que o *Mycobacterium leprae* multiplica-se muito lentamente, levando de 12 a 14 dias para dividir-se (Fine, 1982), o que promove períodos de incubação longos, que variam de 3 a 10 anos (Britton e Lockwood, 2004). Em alguns casos reportados observa-se uma incubação extremamente prolongada, como no caso observado em um chimpanzé em que o período de incubação foi estimado em 30 anos (Suzuki *et al.*, 2010). Em humanos, a ocorrência de intervalos tão longos entre a infecção e a eclosão da doença não são comprovados, mas poderiam justificar uma frequência maior da hanseníase em idades mais avançadas.

Com o aumento da idade o sistema imune sofre um processo conhecido como imunossenescência, com diminuição importante da resposta celular e humoral. Esse processo leva à diminuição da eficácia das vacinas, à dificuldade para combater as infecções, à diminuição na velocidade de cicatrização das feridas e ao aumento na incidência de doenças como osteoporose e câncer (Chou e Effros, 2013). Observa-se diminuição da capacidade quimiotática dos neutrófilos aumentando o tempo necessário para atingirem o local da infecção, além de diminuição na sua capacidade fagocítica e de produção de reativos intermediários do oxigênio e nitrogênio. As células NK apresentam menor atividade citotóxica, enquanto monócitos e macrófagos apresentam diminuição da fagocitose e da expressão de moléculas do MHC, essenciais para a apresentação antigênica (Panda *et al.*, 2010).

Embora o número de linfócitos T permaneça constante durante o envelhecimento, a involução do timo provoca diminuição de células T naive e diminuição de receptores importantes para o reconhecimento de novos antígenos. Observa-se inversão da relação entre células T CD4/CD8 e mudança no perfil de citocinas do padrão Th1 para Th2 após ativação de linfócitos T, com consequente aumento da produção de IL-10, IL-4 e TGF- β e diminuição na produção de IL-2, IFN- γ e IL-12 (Heppner *et al.*, 2013). A quantidade das células precursoras de linfócitos B

está diminuída e a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos gera menor diversidade de anticorpos (Weng, Akbar e Goronzy, 2009).

Desse modo, todas as etapas necessárias para a defesa do indivíduo contra o *M. leprae* parecem estar comprometidas com o envelhecimento, como a redução da fagocitose e da apresentação antigênica, diminuição da produção de radicais livres pelos macrófagos, diminuição da ativação de células T com produção de citocinas que inibem a formação do granuloma. Portanto, teoricamente existem explicações lógicas para uma maior incidência da hanseníase nos idosos. Além da resposta imune, em média a temperatura corporal nos idosos é 0,4°C mais baixa que nos jovens (Heppner *et al.*, 2013), o que parece favorecer a multiplicação do bacilo de Hansen (Shepard e Habas, 1967).

Com relação aos coeficientes de detecção por sexo, nosso estudo encontrou praticamente os mesmos valores para ambos os sexos até a faixa etária dos 15-19 anos de idade, com razões de sexo de 0,9; 1,1; 1,0 e 1,0 nos grupos de 0-4, 5-9, 10-14 e 15-19 anos de idade. A partir de então a doença predomina no sexo masculino, especialmente a partir dos 60 anos de idade. É também muito interessante notar a distribuição dos coeficientes de detecção por faixa etária, sexo e classificação operacional, que mostram aspectos muito semelhantes no gráfico de Mossoró e do Brasil. Em ambos, observa-se que o pico de detecção do coeficiente geral reflete a detecção de casos MB no sexo masculino, enquanto os coeficientes de detecção nas mulheres (MB e PB) e nos homens PB atingem valores mais baixos e semelhantes entre si. Em Mossoró observa-se também que a detecção em menores de 15 anos de idade corresponde aos casos PB, com coeficientes semelhantes em ambos os sexos.

Embora exista consenso sobre o fato das crianças apresentarem predominantemente formas PB (Oliveira e Diniz, 2016), sem diferenças de incidência entre os sexos (Lockwood e Britton, 2004), os estudos não são tão conclusivos com relação aos adultos. Em uma das primeiras edições do “International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases” encontra-se um artigo de John Lowe sobre o predomínio da hanseníase no sexo masculino, onde o autor aponta as dificuldades para se chegar a conclusões sobre o assunto:

“It may be that leprosy affects both sexes equally but that fewer cases among women are detected. If, however, the disease is really less frequent among them it would be interesting to know why. Is it because they are less susceptible, or because they are merely less exposed to infection because of their conditions of living? [...] The question is a difficult one.” (Lowe, 1934, p. 57)

Esse autor analisou os dados de 26 países onde a hanseníase era endêmica, observando que em 20 deles havia predomínio de homens entre os doentes, na razão de 2:1. Apesar de discutir possíveis causas que poderiam favorecer uma maior detecção de casos no sexo masculino, como a dificuldade de acesso das mulheres ao diagnóstico, o autor defende que essas diferenças seriam reais e as compara com o predomínio de homens entre as mortes por tuberculose, que não sofriam influência de fatores operacionais. O estudo conclui que as diferenças de comportamento levavam os homens à maior exposição ao bacilo com maiores taxas de adoecimento.

Nos inquéritos epidemiológicos de Doull *et al.* (1942) foi registrada uma taxa de incidência de 1,58 casos por 1.000 habitantes para os homens e de 0,84 para as mulheres, com razão de sexo de 1,88. Os coeficientes por faixa etária mostraram picos de incidência em ambos os sexos entre 10-15 e 15-20 anos de idade, porém com razões de sexo de 1,5 e 1,8 respectivamente. Ao longo do século XX o predomínio de casos no sexo masculino foi confirmado em diversos países do mundo, por diversos autores, exceto em alguns países da África (Fine, 1982).

Segundo a OMS, em 2014 a maioria dos casos diagnosticados no mundo ocorreu em homens (62,3%), com percentuais diversos entre as Regiões de Saúde: 84% na República do Mali; 82% na República Dominicana; 72,1% na Malásia; 69,3% no Sudão; 66,5% na República da União de Myanmar; 56,8% na Tailândia; 53,9% em Cuba e 53,7% na República de Kiribati (Oceania). Percentuais abaixo de 50% foram observados mais raramente, como 49,9% no Paquistão e 38% na União de Comores. (WHO, 2015). No Brasil, 55,8% dos casos novos de 2015 foram diagnosticados no sexo masculino (Brasil, 2016a), uma tendência verificada por nós em toda a série histórica nacional dos coeficientes anuais de detecção.⁵⁰

⁵⁰ Vide Tabela 14

Além do aumento no percentual de idosos durante o declínio da endemia na Noruega, Irgens (1980) constatou um aumento no percentual de homens entre os casos remanescentes, o que foi justificado pelo fato das mulheres levarem uma vida mais restrita ao lar, onde as oportunidades de infecção passam a ser muito raras. Desse modo, o predomínio de homens entre os casos novos de hanseníase passou a ser associado também a um padrão de eliminação da endemia. Tendo em vista que a forma MB tem período de incubação mais longo e continua sendo observada por muitos anos após a transmissão cessar, essa foi também a explicação para a associação entre o sexo masculino e a hanseníase MB, e entre essa forma da doença e a população de idosos.

No entanto, as justificativas acima não parecem suficientes para explicar os nossos resultados, que mostraram que no Brasil os homens apresentam chances duas vezes maiores do que as mulheres para a hanseníase MB. A explicação de que essa associação estaria ligada à diminuição da transmissão esbarra no fato dessa associação ter sido significativa em todos os estados brasileiros, independente do seu nível de endemicidade. Por exemplo, a razão de chances para a hanseníase MB nos homens em relação às mulheres foi semelhante nos estados do Rio Grande do Sul e Mato Grosso (OR=1,84; IC95%=1,52-2,22 e OR=1,87; IC95%=1,72-2,05 respectivamente), enquanto no mesmo período os coeficientes médios de detecção desses estados foram de 1,7 CN/100 mil hab. no RS e de 28,6 CN/100 mil hab. em MT. Outro exemplo é a semelhança entre Minas Gerais e Tocantins com razões de chances para essa associação respectivamente de 2,22 (IC95%=2,11-2,33) e 2,25 (IC95%=2,11-2,41), apesar da grande diferença entre os coeficientes médios de detecção desses estados (11,8 e 84,8 CN/100 mil hab. respectivamente). Além disso, os gráficos dos coeficientes de detecção por sexo, faixa etária e classificação operacional, são muito semelhantes para os dados do Brasil como um todo e de Mossoró⁵¹, o que também sugere que existam outros motivos para essa associação além do nível de endemicidade local.

Outra explicação que vem sendo dada para o predomínio de homens entre os casos novos notificados no Brasil e para a associação desse sexo com a hanseníase MB é a diferença de valores e comportamento entre os sexos, que levaria os homens a não procurarem as unidades de saúde com a mesma

⁵¹ Vide Figura 19 e Figura 23

frequência das mulheres (Brasil, 2011). De fato, é reconhecido que os homens buscam menos os serviços de atenção básica por dificuldades com os horários de trabalho, por acreditarem que não vão adoecer e pelo medo de descobrirem que têm algum problema grave de saúde (Gomes, Nascimento e Araújo, 2007). Desse modo, a negligência com a própria saúde e a menor adesão às campanhas de detecção da hanseníase poderiam retardar o diagnóstico e favorecer a evolução para formas MB, o que possivelmente acontece. No entanto, verificamos que a razão de sexo para a hanseníase MB aumenta progressivamente com a idade mesmo no grupo de pacientes detectados com grau zero de incapacidade⁵², permanecendo constante ao longo da vida para os casos PB, o que sugere maior predisposição do sexo masculino para as formas MB, mesmo quando detectado precocemente.

Observamos ainda que os coeficientes médios de detecção passaram a ser mais elevados no sexo masculino após a faixa etária dos 15-19 anos de idade⁵³, ocorrendo o mesmo com o coeficiente de detecção da hanseníase MB⁵⁴. Essa observação é semelhante aos estudos das Filipinas uma vez que os autores verificaram a maior razão de sexo nessa faixa etária (15-20 anos de idade). Outra observação desses autores foi de que quanto mais próxima da adolescência tivesse ocorrido a exposição ao bacilo, menor era o tempo de incubação para a hanseníase “lepromatosa”, o que os levou a afirmar que: “it may be that some secondary factor more common to adolescents than to young children is necessary to bring a latent infection to light” (Doull *et al.*, 1946, p. 101).

Acreditamos que a associação entre a hanseníase e o sexo masculino esteja mais ligada à interferência de fatores biológicos do que comportamentais. Tem se demonstrado que os hormônios sexuais podem interferir no desenvolvimento da resposta imune. Enquanto a testosterona estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias associadas à resposta Th-2 (como IL-10 e IL-4), o estrógeno é considerado um mediador pró-inflamatório, estimulando a produção do TNF, IFN- γ e a resposta de células T CD4 antígeno-específica. Estas observações podem estar ligadas ao fato dos homens apresentarem maior incidência de doenças parasitárias, e as mulheres maior incidência de doenças autoimunes (Snider *et al.*, 2009) e

⁵² Vide Figura 24

⁵³ Vide Figura 22

⁵⁴ Vide Figura 23

portanto, a uma intensidade menor da resposta celular nos homens com menor grau de defesa contra o *M. leprae*.

Travi *et al.* (2002) demonstraram que hamsters machos infectados experimentalmente com *Leishmania (Viannia) panamensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis* apresentaram lesões maiores e mais graves, taxa mais elevada de metástases cutâneas e maior carga parasitária do que as fêmeas infectadas do mesmo modo. A maior gravidade das lesões nos machos quando comparada à das fêmeas foi associada com maior expressão intralesional de IL-4, IL-10 e TGF- β . Fêmeas previamente tratadas com testosterona apresentaram lesões significativamente maiores do que os machos e do que as fêmeas não tratadas, enquanto machos tratados com estrogênios desenvolveram lesões menores do que aqueles não tratados. Além disso, os machos em idade pré-puberal apresentaram lesões menores e menos severas do que os machos adultos.

A paracoccidiodomicose é uma doença com incidência 10 vezes maior nos homens do que nas mulheres, embora se tenha demonstrado que ambos os sexos adquirem a infecção na mesma proporção. Estudos com infecção experimental mostraram que células esplênicas de camundongos machos, estimuladas com paracoccina produzem altas concentrações de citocinas do padrão Th2 em contraste à produção de citocinas do padrão Th1 pelas células de fêmeas. Adicionalmente células esplênicas de fêmeas tratadas com testosterona produziram mais IL-10 e menos IFN- γ no que as células de fêmeas e machos não tratados. Em contraste, células esplênicas de machos castrados e posteriormente tratados com estradiol apresentaram níveis mais altos de IFN- γ e níveis mais baixos de IL-10 em resposta ao estímulo com paracoccina, quando comparados aos machos não tratados. O estudo mostrou que os macrófagos peritoneais de camundongos fêmeas fagocitaram e destruíram o fungo mais prontamente e produziram mais óxido nítrico do que os camundongos machos (Pinzan *et al.*, 2010).

A resistência ou susceptibilidade à infecção por micobactérias também parece ser influenciada pelos hormônios sexuais. Demonstrou-se que macrófagos peritoneais de camundongos fêmeas mostram atividade mais potente contra bactérias do Complexo *Mycobacterium avium* do que os macrófagos de camundongos machos (Yamamoto, 1990). A administração intravenosa de

Mycobacterium marinum em camundongos mostrou que enquanto todas as fêmeas sobreviveram por mais de 80 dias após a inoculação, a sobrevivência média dos machos foi de apenas 27 dias. Os animais machos desenvolveram lesões muito mais graves do que as fêmeas nas orelhas, pés, cauda e pulmões, observando-se menor mobilização de macrófagos para o local da infecção do que nas fêmeas. A administração de testosterona a estes animais aumentou significativamente o número de micobactérias viáveis nos pulmões e nos rins em comparação aos animais que receberam placebo. Os autores concluíram que a testosterona tem um papel importante na maior susceptibilidade de camundongos machos à infecção pelo *M. marinum* (Yamamoto *et al.*, 1991).

Finalmente, a infecção experimental de camundongos com *Mycobacterium lepraemurium*, uma espécie de micobactéria que causa uma doença semelhante à hanseníase em ratos e camundongos⁵⁵, resultou em cargas bacilares significativamente mais elevadas nos machos do que nas fêmeas (Brown e Glynn, 1987). O mesmo foi observado por Bini *et al.* (2014) em animais infectados experimentalmente com o *M. tuberculosis*, uma vez que camundongos machos apresentaram acometimento mais extenso dos pulmões com cargas bacilares significativamente mais elevadas do que fêmeas e machos previamente gonadectomizados. Além disso, a taxa de mortalidade nos machos após quatro meses de infecção foi de 60% enquanto 75% das fêmeas sobreviveram.

Além de estudos experimentais com animais de laboratórios, demonstrou-se que células mononucleares isoladas de homens e estimuladas com lipopolissacárides de *Escherichia coli* produziram uma maior quantidade de fator de TNF e IL-10 do que as mesmas células isoladas de mulheres. Do mesmo modo, a expressão de receptores Toll-like (TLR4) foi significativamente maior em homens do que em mulheres, sugerindo que essas diferenças na resposta imune estão ligadas ao dimorfismo sexual observado nas doenças infecciosas (Temple *et al.*, 2008).

Neena *et al.* (2003) estudaram a função ovariana de 86 mulheres com hanseníase MB entre 20-40 anos de idade, verificando que 35% delas relatavam irregularidades menstruais e que 50% das pacientes casadas tinham infertilidade. Os autores relatam que todas as pacientes apresentavam aumento significativo nos

⁵⁵ No texto original – “leprosy-like disease”

níveis de LH e FSH em relação ao grupo controle, e que em sete casos (8,1% do total e 58,3% das inférteis) o aumento desses hormônios aproximava-se dos observados após castração. Nesse artigo toda a discussão questiona se a hanseníase MB poderia ter sido causa das alterações hormonais, mas o contrário não é cogitado pelos autores.

Tendo em vista a impossibilidade de multiplicação do *M. leprae in vitro* e as dificuldades para a realização de estudos com animais de laboratório, procuramos observar se havia diferenças na carga bacilar entre homens e mulheres diagnosticados com hanseníase. Os nossos resultados comprovaram que IB nos pacientes do sexo masculino foi significativamente mais elevado do que no sexo feminino, especialmente na faixa etária dos 20-39 anos de idade. Embora tenhamos observado maiores diferenças do IB entre os sexos nos pacientes com grau de incapacidade 1 ou 2, demonstrando que a demora no diagnóstico possivelmente contribui para o aumento da carga bacilar nos homens, o IB permaneceu significativamente mais elevado nos homens mesmo no grupo de pacientes com diagnóstico mais precoce (com grau zero de incapacidade). Analisando apenas o grupo de pacientes classificados como MB, as maiores diferenças no IB entre os sexos ocorreram nos homens entre 20-59 anos de idade.

Acreditamos que os “fatores secundários” questionados por Doull *et al.* (1946), comum aos adolescentes e que promovem a eclosão da doença na faixa etária dos 10-20 anos de idade, sejam os hormônios sexuais. Nas mulheres é possível que o estrógeno facilite o surgimento de lesões do polo tuberculoide em locais onde o bacilo encontrava-se latente e passa a ser reconhecido pela imunidade celular. Nos homens é provável que a testosterona facilite a multiplicação bacilar por inibir a resposta imune celular, o que promoveria lentamente o aumento da carga bacilar e da eclosão da doença nas faixas etárias subsequentes.

Certamente essas ideias precisam ser testadas através de estudos que levem em consideração a interferência hormonal na resposta imune ao *M. leprae*, mas consideramos simplista a explicação de que a associação entre a hanseníase e o sexo masculino ocorre apenas pelas diferenças de comportamento em relação ao gênero.

5.4 BUSCA ATIVA DA HANSENÍASE MULTIBACILAR EM IDOSOS

Assim como os bairros de Santo Antônio e Barrocas, o bairro do Belo Horizonte também apresenta um alto nível de violência e áreas dominadas pelo tráfico de drogas, o que restringiu os horários para o desenvolvimento do trabalho de campo. Mesmo assim a estratégia foi executada sem muitas dificuldades, durante um período de três semanas, facilitada pela participação dos agentes comunitários de saúde e pela receptividade da população de idosos.

Embora as mulheres com 60 ou mais anos de idade correspondam a 55,9% da população de idosos do bairro (IBGE, 2010), não conseguimos informações precisas sobre a população coberta pela ESF, o que dificulta a interpretação sobre o predomínio do sexo feminino entre os participantes da pesquisa (62,7%). O menor percentual de indivíduos com 80 ou mais anos de idade quando comparado aos grupos de 60-64, 65-69 e 70-79 anos justifica-se pela maior mortalidade nessa faixa etária.

A procedência desses indivíduos confirma as observações feitas sobre os movimentos populacionais no Estado⁵⁶, tendo Mossoró como o destino de migrantes de outros municípios do semiárido, pois embora 86,9% dos idosos fossem naturais do Estado, apenas 46,3% era natural de Mossoró, verificando-se ainda que 83,5% deles residem no município há pelo menos 30 anos. Confirmamos a elevada frequência da doença nos habitantes do bairro, uma vez que 3,2% dos participantes referiam ter tido hanseníase no passado. Nesse grupo a idade média no momento do diagnóstico foi de $59,3 \pm 11,7$ anos⁵⁷.

O teste ML Flow foi positivo em cinco indivíduos (1%), sendo fortemente positivo em quatro deles (0,8%). A análise do percentual de testes positivos com relação às variáveis: sexo, faixa etária, tempo de residência no município e história pregressa de hanseníase não mostrou diferenças significativas. É interessante observar que houve diferença com relação ao estado de nascimento, uma vez que 4,5% dos idosos nascidos em outros estados apresentaram teste positivo contra apenas 0,5% dos norte-rio-grandenses; no entanto o número de casos positivos é muito pequeno para que se discuta essa diferença.

⁵⁶ Vide item 1.6.2

⁵⁷ Dentre 13 indivíduos tratados há menos de 15 anos, localizamos a notificação de 10 no SINAN (77%).

A pesquisa levou ao diagnóstico de dois casos novos de hanseníase multibacilar, com taxa de detecção de 0,4%: um deles era natural e procedente de Mossoró e o outro, natural da Paraíba e residente em Mossoró há mais de 30 anos.

O ML Flow não é um teste diagnóstico para hanseníase, e a sua positividade significa apenas a presença de anticorpos contra um antígeno presente no *M. leprae*. Embora outros glicopeptídeos lipídicos (PGL) estejam presentes na cápsula de micobactérias como *M. lepraemurium*, *M. intracellulare* e *M. scrofulaceae*, Brennan e Barrow (1980) demonstram que o PGL-I é um antígeno específico do bacilo de Hansen, reagindo com soro de pacientes com hanseníase virchowiana e de tatus infectados com o *M. leprae*, mas não com o soro de tatus não infectados nem de pacientes com tuberculose ou infecção por outras micobactérias.

Posteriormente verificou-se que o principal determinante antigênico do PGL-I é o seu açúcar terminal, que passou a ser sintetizado e conjugado à albumina através de um radical fenol, daí o nome “glicolípido fenólico”, sendo usado para a detecção de anticorpos específicos contra o *M. leprae* por técnica de ELISA e por testes rápidos, entre eles o Dipstick e o ML Flow ou teste de fluxo lateral (Bührer-Sékula, 2008). A presença de anticorpos anti-PGL-I é observada em pessoas infectadas pelo *M. leprae* que podem ou não desenvolver a hanseníase, mas em indivíduos doentes existe forte correlação entre os níveis de anticorpos anti-PGL-I e a carga bacilar. Por esse motivo, a sensibilidade do teste é maior para casos de hanseníase MB do que PB, com positividade média respectivamente de 78% e 23% entre os estudos (Moura *et al.*, 2008).

A sorologia anti-PGL-I tem se mostrado útil no monitoramento de doentes durante a PQT (Cho *et al.*, 2001), como instrumento auxiliar no diagnóstico de casos MB difíceis (Oliveira *et al.*, 2008), para otimizar a classificação operacional de doentes (Grossi *et al.*, 2008), na identificação precoce de recidivas (Wu *et al.*, 2002) e para identificar comunicantes com maior risco de adoecer (Düppre *et al.*, 2012). No entanto, são raríssimos os estudos de soroprevalência na população geral, tendo em vista a sua pouca utilidade como medida de controle, uma vez que apenas uma parcela dos indivíduos com sorologia positiva desenvolve a doença (Bührer-Sékula *et al.*, 2003). Os inquéritos sorológicos em escolares são um pouco mais comuns.

Fine *et al.* (1988) foram os primeiros a realizar um inquérito sorológico populacional em Malawi (África) envolvendo 6.002 indivíduos. A frequência da soropositividade aumentou rapidamente na população entre 0-10 anos de idade, atingindo um platô entre 20-30 anos, para então cair progressivamente até os 80 anos de idade. Após considerar diferentes possibilidades para explicar o fenômeno, os autores concluíram que o modelo teórico mais provável era o de uma exposição constante ao bacilo durante a vida, ocorrendo soroconversão nos primeiros anos seguida por negativação na maioria dos indivíduos. Após a queda do nível de anticorpos, indivíduos reexpostos à infecção não voltariam a se tornar positivos, ao contrário dos expostos inicialmente após a infância. Diante desses resultados, os autores recomendam que a idade seja considerada como uma variável importante nos estudos de sorologia. A soroprevalência foi maior nas mulheres em todas as faixas etárias, o que seria explicado por uma maior tendência dos homens para a sororreversão. Não houve diferenças na soroprevalência em indivíduos com ou sem cicatriz de BCG.

Bagshawe *et al.* (1990) realizaram um inquérito sorológico incluindo 960 indivíduos (95% da população) da Vila Kalo em Papua Nova Guiné, que foi repetido após 2 anos. A soroprevalência que foi de 15% entre indivíduos saudáveis no primeiro exame aumentou para 23% no segundo, embora 67% dos indivíduos positivos tenham negativado. A população com menos de 20 anos de idade apresentou soroprevalência mais elevada (20,6%) quando comparada aos indivíduos mais velhos (7%). Entre os dois estudos, 82% dos casos de soroconversão ocorreram na faixa etária de 0-20 anos de idade. O estudo concluiu que a infecção pelo *M. leprae* ocorre precocemente na vida levando à soroconversão, no entanto a maioria dos indivíduos apresenta boa resistência e queda no nível de anticorpos, enquanto poucos evoluem para doença. Os autores afirmam que nessa comunidade a sorologia não foi útil para prever o desenvolvimento da doença. Esses resultados estão de acordo com o modelo teórico proposto por Fine *et al.* (*op. cit.*).

Em outra comunidade do mesmo país, Baumgart *et al.* (1993) estudaram a sorologia anti-PGL-I em escolares, observando que após a introdução da PQT houve redução da soroprevalência em crianças com aumento na idade média dos soropositivos; para esses autores a infecção subclínica é comum na infância e a

soropositividade tem pouca especificidade no desenvolvimento da doença. Na Indonésia, Beers *et al.* (1999b) estudaram a soroprevalência ao PGL-I entre 2.835 escolares, observando que em áreas hiperendêmicas a soropositividade nas crianças variava de 26 a 28% enquanto nas áreas de baixa endemicidade o percentual de positivos era apenas 7%. No Brasil, Bühler-Sékula *et al.* (2008) estudaram a sorologia anti-PGL-I entre 7.073 crianças entre 10-14 anos de idade, nos estados de Espírito Santo, Minas Gerais e Santa Catarina, encontrado uma positividade entre 8,5% e 17,4% ao teste rápido⁵⁸. Nesse estudo os autores não encontraram correlação entre a soroprevalência e a endemicidade local.

No nosso estudo, a positividade ao ML Flow em apenas 1% dos indivíduos testados parece baixa, especialmente se consideramos que entre os comunicantes domiciliares e extradomiciliares dos casos detectados nas escolas, verificamos uma positividade em torno de 10%. No entanto, devemos lembrar que entre os contatos sociais dos escolares a soropositividade foi de apenas 2,3%, e que os idosos participantes da pesquisa não eram comunicantes de hanseníase. Além disso, se a dinâmica de soroprevalência na população de fato ocorrer como proposto por Fine *et al.* (1988), espera-se que a sorologia seja positiva em um pequeno percentual muito pequeno dos indivíduos idosos, como constatado por esses autores em Malawi. Ressaltamos que a maior parte da população do estudo reside no município há mais de 30 anos e muito provavelmente foi exposta ao *M. leprae* anteriormente com soroconversão seguida por negatificação.

Apesar disso, consideramos intrigante o fato de quase todos os idosos com sorologia positiva (80% dos testes positivos) apresentarem ML Flow classificado como 3+ ou 4+. Tendo em vista que existe forte correlação entre a sorologia anti-PGL-I e a carga bacilar (Lyon *et al.*, 2008), esses indivíduos foram examinados clinicamente em busca de sinais de hanseníase e submetidos à coleta de material para baciloscopia. Esses resultados serão discutidos individualmente.

No caso 1 o diagnóstico clínico de hanseníase era evidente tanto pela presença das lesões cutâneas, como pela anestesia nos pés e garra de artelhos. O elevado IB no esfregaço do raspado dérmico e os achados típicos da doença na histopatologia também não ofereceram dificuldades e justificam a grande quantidade

⁵⁸ Nesse estudo foi utilizado o Dipstick ao invés do ML Flow

de anticorpos específicos detectados pelo ML Flow. No entanto, podemos considerar as manifestações clínicas relativamente discretas para o médico da atenção básica, que pode facilmente confundir o diagnóstico de hanseníase com o de outras erupções cutâneas, como ocorreu nesse caso. Possivelmente o diagnóstico de hanseníase nesse caso seria feito mais cedo ou mais tarde, mas ressaltamos a importância da busca ativa realizada nas residências e da administração da PQT/MB como importantes instrumentos para bloquear a transmissão do *M. leprae* por esse paciente. Ressaltamos que o mesmo é dono de um pequeno comércio, tendo contato diário com diversas pessoas, inclusive crianças.

No caso 2, não havia manifestações clínicas da hanseníase exceto pela possível infiltração da região frontal e do dorso, no entanto, mesmo que essas áreas possam ser consideradas infiltradas, não chamariam atenção de nenhum profissional da atenção básica. Também é interessante observar que a baciloscopia foi negativa em ambos os lóbulos auriculares, o que não é exatamente o esperado para um paciente com infiltração difusa da região frontal pelo bacilo. A pele do cotovelo foi biopsiada apenas porque a baciloscopia foi positiva nesse local, mas a histopatologia mostrou infiltrado difuso da derme com múltiplos bacilos, e a PCR do raspado dérmico revelou grande quantidade de cópias do genoma do *M. leprae*. Nesse caso, a busca ativa com o ML Flow foi ainda mais importante, pois sem esse tipo de estratégia esse paciente não seria diagnosticado nesse momento. Questionamos se esse paciente vinha transmitindo bacilos pelo fato de uma das suas comunicantes ter sido tratada para hanseníase PB há 5 anos, e outra ter apresentado ML Flow positivo. Alternativamente todos podem ter sido infectados por outro indivíduo.

Recentemente muito se tem discutido sobre o impacto da PQT no controle da doença no mundo (Richardus e Habbema, 2007). Acredita-se que a transmissão continua ativa, facilitada pelas lacunas no conhecimento sobre genética, imunologia e sobre o papel de reservatórios na transmissão do bacilo (Mensah-Awere *et al.*, 2015). Após examinar esse paciente (caso 2), acreditamos que esses “reservatórios humanos” são possivelmente o maior desafio para os programas de controle da endemia. Como detectá-los? Por quanto tempo permanecem sem apresentar manifestações clínicas? Quantos indivíduos são contaminados a partir deles? Que mecanismos imunopatológicos são capazes de permitir essa evolução da doença?

Segundo Medzhitov, Schneider e Soares (2012), o sistema imune pode proteger o indivíduo dos efeitos nocivos das doenças infecciosas não apenas através da resistência e destruição do seu agente etiológico, mas também através de um mecanismo de tolerância, uma estratégia de defesa que reduz o impacto negativo da infecção no hospedeiro sem afetar a carga parasitária. Essa tolerância pode funcionar através da reparação tecidual contínua ou adaptação dos mecanismos fisiológicos do hospedeiro, evitando os danos causados pelos patógenos e/ou pelo sistema imune.

Consideramos que essa seja uma boa explicação para a multiplicação silenciosa do *M. leprae* nesses casos, e que os estudos dos mecanismos de tolerância imunológica possam indicar novas áreas de pesquisa sobre a doença e talvez novas estratégias de controle. No entanto, parece que nada é muito novo na hansenologia, como se pode constatar nessa observação feita há quase um século:

“The disease is closely analogous to tuberculosis in many respects; but the causative organism is peculiar in that, though it is a parasite, it seems in many instances to establish an almost perfect commensalism with the tissues. This is illustrated by the type of case, **not infrequently seen** [grifo nosso], in which there is little clinical evidence of the infection, but on examination innumerable bacilli are found wherever a scraping is taken; a balance seems to have been reached between the body and the bacillus whereby the latter lives and multiplies but causes little or no damage to the host” (Cochrane, 1934, p. 385-386)

Do ponto de vista clínico essa multiplicação oculta pode dar origem a uma infiltração difusa e progressiva, difícil de ser reconhecida, como também vem sendo observado há décadas:

“The onset of lepromatous leprosy is insidious [...] In these cases, in spite of the large numbers of bacilli infiltrating the skin and mucous membranes, the tissue reaction is at first so mild that the lesions present may be extensive and **yet remain unrecognized** [grifo nosso].” (Muir, 1953, p. 231)

“Sometimes, **without any clinical manifestation** [grifo nosso] of the disease, one may find bacilli in the lymph nodes of contact persons, without any symptom of the disease. There, the reticulo-endothelial system fights against the bacilli.” (Azulay, 1971, p. 244)

Portanto, que estratégias de controle podem ser eficazes contra a transmissão de uma a doença que pode ter fontes de infecção “invisíveis”?

Não estamos nos referindo às complexas discussões sobre a existência de portadores sãos do *M. leprae*, que geralmente são embasadas na demonstração de fragmentos de DNA por PCR (Araújo *et al.*, 2016). Se essa quantidade de bacilos é suficiente ou não para infectar outro indivíduo é um assunto que provavelmente ainda vai gerar muitas discussões acaloradas e inconclusivas. Mas aqui estamos nos referindo a esses pacientes com hanseníase multibacilar, baciloscopia positiva e pouca ou nenhuma manifestação clínica. Se a existência desses casos é reconhecida há praticamente um século, por que esse tema nunca aparece nas discussões sobre as medidas de controle da endemia?

Nos casos 3 e 4 a baciloscopia foi negativa em todos os sítios de coleta, as biópsias realizadas em áreas de possível infiltração também não encontraram evidências da doença, então, por que apresentam sorologia tão elevada? Nesses indivíduos a PCR foi positiva no raspado dérmico em ambos os casos e no muco nasal em um deles, mas o número de cópias do genoma (6, 14 e 16) foi muito inferior ao encontrado nos dois casos MB (9.108 e 46.945 cópias no raspado dérmico). O que significam esses resultados? A PCR positiva não é critério diagnóstico para hanseníase e o genoma do bacilo pode ser detectado até em esqueletos medievais (Schuenemann *et al.*, 2013).

No entanto, esse nível de anticorpos não é um resultado esperado para idosos sem a doença, pelo menos um percentual de 0,8% de sorologia fortemente positiva não parece ser esperado diante de uma positividade total de 1%. Há poucas publicações que discutem os resultados da sorologia positiva com relação aos resultados semi-quantitativos do ML Flow, e não encontramos publicações que discutam esses resultados na população geral. Silva *et al.* (2008) apresentam esses resultados na sorologia de 60 pacientes com hanseníase e 72 pacientes com outras patologias (hepatite, SIDA, tuberculose, pênfigo foliáceo, paracoccidioidomicose e psoríase), encontrando 70% de positividade no grupo com hanseníase e 6,9% no grupo controle. Esses autores obtiveram resultados de 3+ ou 4+ apenas no grupo de doentes com hanseníase.

No nosso estudo, entre 19 comunicantes dos escolares com sorologia positiva, encontramos apenas um em que o ML Flow foi considerado como 3+, uma paciente de 58 anos de idade com hanseníase virchowiana⁵⁹. No Instituto de Medicina Tropical da UFRN o soro de 408 comunicantes de pacientes de diferentes municípios foi testado com o ML Flow, dos quais 73 foram positivos (17,8%); dentre esses apenas 4 testes foram classificados como 3+ (5,4% dos positivos; 1% do total), 2 deles desenvolveram hanseníase MB posteriormente (informação verbal)⁶⁰. No Ambulatório Souza Araújo (Fiocruz/RJ), dentre 1.108 comunicantes que realizaram o ML Flow, 181 foram positivos (16,3%). Entre esses casos apenas 4 testes foram classificados como 3+ (2% dos positivos; 0,36% do total) e dois deles apresentaram hanseníase MB posteriormente à coleta (informação verbal)⁶¹.

Desse modo, entendemos que é necessário acompanhar os indivíduos apresentados como “casos 3 e 4” pela possibilidade real de desenvolverem a doença. Fornecemos a esses pacientes informações detalhadas sobre possíveis sinais da hanseníase e agendamos novo exame clínico e coleta de nova sorologia após 6 meses. No entanto, dentre todas as observações feitas nessa tese, para nós esse é o resultado mais intrigante. Voltando ao início do século XX, encontramos a seguinte observação:

“I am aware that many believe that there is another class of abortive case in endemic areas, namely, persons who harbor the leprosy bacilli in deep foci and never show any external lesion. Such cases, if they exist, are more closely analogous to the undetected tuberculosis infections, but they do not come into the present discussion because they are never recognized [!].”
(Cochrane, 1934, p. 387)

Supomos que a sorologia é o instrumento pelo qual esses casos podem ser reconhecidos e o único modo disponível para detectar casos de hanseníase MB com manifestações mínimas da doença ou pessoas com alta probabilidade para desenvolvê-la. Não estamos propondo a realização de inquéritos sorológicos populacionais, que apresentariam pouca utilidade (Fine *et al.*, 1988) nem estamos discutindo se a sorologia positiva nos contatos em geral deva ser usada como triagem para indivíduos com maiores chances de adoecer, como questionado por

⁵⁹ Vide Figura 17D

⁶⁰ Informação fornecida por Francianne Amorim em 04/08/2016

⁶¹ Informação fornecida por Nádia Cristina Düppre em 30/08/16

Penna *et al.* (2016). Estamos nos referindo a continuar buscando indivíduos com sorologia **fortemente positiva** em grupos populacionais onde a hanseníase MB é mais frequente, como nos idosos do sexo masculino. Acreditamos que a realização de outros estudos desse tipo, especialmente de estudos multicêntricos no Brasil, pode continuar revelando resultados surpreendentes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As estratégias para bloquear a transmissão da hanseníase devem incluir necessariamente a busca ativa para detecção e tratamento de casos multibacilares e a modificação do ambiente favorável à propagação da doença.

O exame de escolares para detecção da hanseníase é uma atividade importante para o tratamento precoce de casos, prevenindo o surgimento de incapacidades físicas e de formas multibacilares no futuro. No entanto, essa busca ativa precisa ser desenvolvida com muito cuidado para evitar erros diagnósticos, o que pode ser reduzido se a atividade na escola limitar-se à triagem de casos suspeitos, que devem ser confirmados por profissionais experientes, nas unidades de saúde. Além disso, para que essa estratégia tenha maior impacto no controle da endemia é necessário que seja acompanhada do exame dos comunicantes para a identificação das possíveis fontes de infecção.

Destacamos a experiência de diversos grupos brasileiros na realização de pesquisas operacionais em hanseníase (Ramos *et al.*, 2006), que podem validar a estratégia nacional através de estudos mais aprofundados sobre a utilidade e a melhor metodologia para desenvolver essa atividade auxiliar para o controle da endemia no Brasil.

O exame de contatos deve incluir a educação em saúde, especialmente com o alerta para as diferentes manifestações da doença. Nesse sentido, a produção de material educativo com fotos de lesões suspeitas de hanseníase é uma estratégia que pode ser muito importante para que esses indivíduos se mantenham atentos ao aparecimento de lesões suspeitas no futuro, em si próprios ou em indivíduos do seu círculo de convivência.

A busca ativa de casos multibacilares precisa ser ampliada além do exame de comunicantes. O nosso trabalho mostrou que existe associação entre essa forma da doença, o sexo masculino e os idosos, e que a maior ocorrência da hanseníase MB nesses indivíduos não se verifica apenas em áreas com declínio da transmissão, haja vista termos constatado o mesmo padrão da doença no município de Mossoró, onde os coeficientes são hiperendêmicos e a transmissão parece manter-se

bastante ativa. Acreditamos que nos estudos realizados onde a hanseníase estava em declínio, constatou-se apenas que a doença continua surgindo por mais tempo entre os indivíduos mais susceptíveis, ou seja, nos homens e nos idosos. No entanto, independentemente das causas que justifiquem essa associação, a busca de casos nesses grupos populacionais pode acelerar a detecção, o tratamento e consequentemente o bloqueio das fontes de infecção pelo *M. leprae*.

Assim como outros autores, constatamos no nosso trabalho que os homens participaram menos das atividades de promoção à saúde do que as mulheres, pois conseguimos examinar menos comunicantes do sexo masculino tanto nas residências como nas escolas, e a maioria dos idosos que se recusaram a participar da pesquisa eram homens. Por esse motivo, acreditamos que a pesquisa de anticorpos específicos contra o *M. leprae* deva ser um exame disponibilizado durante outras atividades de saúde direcionadas ao sexo masculino, podendo ser oferecido em conjunto à dosagem do PSA nas campanhas de prevenção do câncer de próstata e à pesquisa de anticorpos para diagnóstico da SIDA. Estamos cientes de que extensos inquéritos sorológicos populacionais não oferecem vantagens para o controle da hanseníase, mas ressaltamos que a investigação de indivíduos com sorologia fortemente positiva, em grupos populacionais específicos, pode ser uma arma potente para a detecção de indivíduos já doentes, porém oligossintomáticos.

No momento atual, em que se acumulam os artigos científicos questionando o impacto da PQT na transmissão da hanseníase, acreditamos que os programas de controle da endemia precisam se voltar para a detecção de casos multibacilares. Supomos que o maior desafio sejam os indivíduos nos quais a multiplicação do *M. leprae* ocorre sem manifestações clínicas ou com manifestações praticamente imperceptíveis. A frequência com que esse fenômeno ocorre e a possibilidade de ser mais comum em idosos são questões muito interessantes, que podem inspirar importantes pesquisas para o estudo e controle da endemia.

Ao contrário do início do século XX quando Cochrane (1934) afirmava que esses pacientes nunca eram identificados, hoje os antígenos sintéticos estão disponíveis para ensaios sorológicos imunoenzimáticos e os testes rápidos podem ser facilmente aplicados na pesquisa de campo, mas infelizmente não dispomos deles com facilidade na nossa prática diária. No entanto, vale a pena lembrar que no

nosso país o Ministério da Saúde disponibiliza rotineiramente testes rápidos para SIDA, leishmaniose, sífilis, hepatite B, hepatite C e malária (Brasil, 2016e), além de ter investido R\$ 4,8 milhões recentemente para a distribuição do teste de gravidez na atenção básica (Brasil, 2016g).

A segunda estratégia, essencial para bloquear a transmissão da hanseníase é eliminar as condições ambientais que favorecem a infecção e o adoecimento. Não é por acaso que os casos de hanseníase em Mossoró se concentrem em bairros antigos, com moradias inadequadas e adensamento populacional. Também não é por acaso que mesmo na presença de casos MB a transmissão da doença não se estabeleça em países como a Inglaterra e os Estados Unidos. Na Noruega e em outros países, a endemia entrou em declínio mais de meio século antes do aparecimento das sulfonas, e embora alguns casos MB tenham surgido ainda por muitos anos, a transmissão cessou; possivelmente porque o ambiente necessário para a transmissão (o domicílio) foi modificado, reformado, higienizado, ampliado, arejado.

Desse modo, nos entristece concluir esse raciocínio verificando que o nosso objetivo de “bloquear a transmissão da hanseníase em Mossoró” provavelmente está longe de ser alcançado, exceto se o governo se ocupar da reforma urbana e arquitetônica dos bairros endêmicos, ou da melhoria das condições econômicas da população, o que por si só culminaria na reforma dos domicílios, pois ninguém vive nas condições de habitação que presenciamos, exceto na impossibilidade de transformá-las.

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade e nessa longa caminhada a história nos mostrou que o bloqueio da transmissão só foi alcançado onde houve importantes mudanças sociais e econômicas. Acreditamos que esse fato precisa ser afirmado repetidamente ao invés de permanecer como uma conjectura pouco provável nas discussões científicas. A eliminação da hanseníase baseada na antibioticoterapia é um sonho difícil de ser alcançado numa infecção que mantém os seus segredos e possivelmente os seus reservatórios.

Obviamente a PQT foi um avanço incalculável e os indicadores epidemiológicos dão sinais de declínio da endemia no Brasil, mas além do trabalho de milhares de profissionais que diagnosticaram e trataram milhares de pacientes

nas últimas décadas, destaca-se a redução significativa do coeficiente de detecção em municípios onde o Programa Bolsa-Família foi implantado (Nery *et al.*, 2014).

O Brasil progrediu muito desde as “Campanhas de Combate à Lepra”; a função dos guardas sanitários passou a ser dos ACS, o tratamento descentralizado nas “unidades mistas” passou a ser feito nas UBS e os médicos generalistas passaram a fazer parte da ESF. É preciso lutar pela manutenção e melhoria dessa estrutura de saúde pública oferecida gratuitamente à população. A descentralização das ações de controle da hanseníase é um caminho essencial para a detecção de casos novos, prevenção das incapacidades físicas e diminuição da transmissão. O conhecimento sobre a doença precisa continuar sendo repassado tanto para os profissionais de saúde como para a população, e a vigilância de contatos precisa ser reforçada, expandida e mais fortemente associada à educação em saúde.

Esperamos que o exame sistemático de homens e de idosos possa apressar a detecção de casos MB no Brasil e contribuir efetivamente com a diminuição da transmissão. Esses passos são essenciais para identificar e destruir as sementes da endemia, mas temos esperanças de que as discussões sobre os determinantes sociais das doenças sejam seriamente aprofundadas no Brasil e culminem com a destruição dos terrenos tão férteis e ainda tão abundantes para a propagação da hanseníase no nosso país.

7 PERSPECTIVAS

Uma das perspectivas de continuidade desse trabalho é a realização de novas campanhas de diagnóstico nas escolas. Em 2015 o município desenvolveu essa atividade como parte das ações de controle coordenadas pelo programa nacional. Foram examinados 1.846 escolares e detectados 23 casos novos de hanseníase, com taxa de detecção de 1,25%, semelhante a que encontramos na pesquisa. Embora a SMS tenha incluído escolas fora da área hiperendêmica, esses resultados não foram devidamente analisados, nem a busca das fontes de infecção foi realizada.

Temos discutido com a Secretaria Municipal de Saúde a possibilidade de realizar em 2017 uma campanha que envolva todas as escolas do município, utilizando amostragem aleatória estratificada. O objetivo é estimar a prevalência da hanseníase em crianças de toda a área urbana, o que servirá como base para a busca de fontes de infecção entre comunicantes domiciliares e extradomiciliares, além de mapear novas áreas de transmissão recente. A aquisição de testes sorológicos para os contatos está confirmada através do Instituto de Medicina Tropical da UFRN.

Outra perspectiva importante para a continuidade dos estudos sorológicos no município é utilizar a campanha de vacinação de idosos de 2017 para a coleta de amostras de sangue. Esse estudo poderá trazer novas informações sobre a soroprevalência de anticorpos anti-PGL-I nesses indivíduos, podendo ser útil para a detecção de casos oligossintomáticos de hanseníase MB.

Tendo em vista a publicação pelo Ministério da Saúde da Nota Informativa Conjunta Nº 01/2016 (anexo 4), fruto do presente trabalho, que alerta para o exame sistemático de hanseníase na população masculina e em idosos, discutiremos com a SMS de Mossoró a inserção de atividades complementares de busca ativa de casos nesses grupos populacionais, não como uma perspectiva de pesquisa, mas como parte integrante das ações de rotina para o controle da endemia no município.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agrícola, E. Serviço Nacional de Lepra - Relatório das suas atividades no ano de 1944. Arquivos do Serviço Nacional de Lepra 1945; 1:9.
- Amorim, FM, Nobre ML, Ferreira LC, Nascimento LS, Miranda AM, Monteiro GR, Dupnik KM, Duthie MS, Reed SG, Jeronimo SM. Identifying leprosy and those at risk of developing leprosy by detection of antibodies against lid-1 and lid-ndo. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(9): e0004934.
- Andrade, ARC, Grossi MAF, Bühner-Sékula S, Antunes, CMF. Soroprevalência do teste ML Flow em contatos de hanseníase de Minas Gerais. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41(Suppl 2): 56-59.
- Andrade, VLG, Sabroza, PC, Araújo, AJG. Fatores associados ao domicílio e à família na determinação da hanseníase, Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública 1994; 10 (Suppl. 2): S281-S292.
- Andrade, VLG. Evolução da Hanseníase no Brasil e Perspectivas para sua Eliminação como Problema de Saúde Pública. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Saúde Pública] – Escola Nacional de Saúde Pública; 1996.
- Araújo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IM. Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. Clin Infect Dis. first published online August 23, 2016 doi: 10.1093/cid/ciw570
- Araújo S, Lobato J, Reis E de M, Souza DO, Gonçalves MA, Costa AV 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; 107 (Suppl 1): 55-9.
- Arelaro, LRG. O ensino fundamental no Brasil: avanços, perplexidades e tendências. Educ. Soc. 2005; 26 (92): 1039-66.
- Azulay RD. Histopathology of skin lesions in leprosy. Int J Lepr 1971; 39(2 Pt 2): 244-9.
- Bagshawe AF, Garsia RJ, Baumgart K, Astbury L. IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-I and clinical leprosy: two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. Int J Lepr 1990; 58(1): 26-30.
- Baptista L. Novos Rumos para o Problema da Profilaxia da Lepra. Rev Bras Leprol. 1959; 27(1): 3-8.
- Barbieri RR, Sales AM, Illarramendi X, Moraes MO, Nery JAC, Moreira SJM et al. Diagnostic challenges of single plaque-like lesion paucibacillary leprosy. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2014; 109(7): 944-7.
- Barreto, J B. "Problemas Nacionais: I – Lepra". Arquivos de Higiene 1935; 5(1): 119-130.
- Barreto JG, Guimarães LS, Frade MAC, Rosa PS, Salgado CG. High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region. Mem Inst Oswaldo Cruz 2012; 107 (Suppl 1): 60-7.

- Baumgart KW, Britton WJ, Mullins RJ, Basten A, Barnetson RS. Subclinical infection with *Mycobacterium leprae*--a problem for leprosy control strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 Jul; 87(4): 412-5.
- Bazan-Furini, R, Motta ACF, Simão JCL, Tarquínio DC, Marques Jr W, Barbosa MH. Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(5): 536-40.
- Bechelli LM. Simpósio sobre a epidemiologia e a profilaxia da lepra (1933-1953). *Rev Bras Leprol* 1954; 22(3-4): 157-230.
- Bechelli LM, Dominguez VM, Patwary KM. WHO epidemiologic random sample surveys of leprosy in Northern Nigeria (Katsina), Cameroon and Thailand (Khon Kaen). *Int J Lepr* 1966; 34(3): 223-43.
- Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr* 1999a; 67(2): 119-28.
- Beers S, Hatta M, Klatser PR. Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-I among school children as an indicator of leprosy endemicity. *Int J Lepr* 1999b; 67(3): 243-9
- Belda W. Aspectos da hanseníase na área urbana do Município de São Paulo: Hanseníase indiferenciada, 1963-1977. *Hans Int* 1981; 6(1): 23-50.
- Bini EI, Mata Espinosa D, Marquina Castillo B, Barrios Payán J, Colucci D, Cruz AF et al. The Influence of Sex Steroid Hormones in the Immunopathology of Experimental Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93831.
- Bluth A, Fonte J. Correspondence. Concerning convit's report on BCG. *Int J Lepr* 1958; 26(2): 149-55.
- Brandsma JW, Yoder L, MacDonald M. Leprosy acquired by inoculation from a knee injury. *Lepr Rev* 2005; 76: 175–79.
- Brasil. Conselho de Ministros. Decreto nº 968, de 7 de maio de 1962 - Baixa as normas técnicas especiais para o Combate à Lepra no País e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília, n. 968, 09 maio 1962.*
- Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Lepra. Guia para o controle da lepra. [S.l.: s.n.]; 1973.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Guia para o controle da hanseníase. 2. ed. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1984.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Controle da Hanseníase – Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro: DNDS/NUTES; 1989.
- Brasil. Ministério da Saúde. 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.
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 814 de 26 de julho de 2000. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. [portaria na

- internet] Diário Oficial da União 27 jul 2000. [acesso 10 ago 2016]; Seção 1. Disponível em:
<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/07/2000&jornal=1&pagina=26&totalArquivos=176>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle da hanseníase na atenção básica: guia prático para profissionais da equipe de saúde da família. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Hanseníase – Taxas anuais de detecção, 1986 a 2003. [documento na internet]; 2003 [acesso em 15 maio 2016]. Disponível em:
http://189.28.128.100/dab/docs/eventos/2a_mostra/situacao_epidemiologica_hanseníase_brasil.pdf
- Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Decreto Federal n.6.168 de 24 de julho de 2007. Regulamenta a Medida Provisória n.373, de 24 de maio de 2007, que dispõe sobre a concessão de pensão às pessoas atingidas pela hanseníase. Diário Oficial da União. Brasília, 25 de julho de 2007; 2007a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde: dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma e tuberculose. Cadernos de Atenção Básica, n. 21. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2007b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.125 de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. [portaria na internet] Diário Oficial da União 15 out 2010. 2010a [acesso em 10 jun 2016]; Seção 1. Disponível em
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3125_07_10_2010.html
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Hanseníase. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2010b: 20-3.
- Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de gestão da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Hanseníase – CGPNCH: jan 2009 a dez de 2010 / Brasília; 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. 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 das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015. [documento na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [acesso em 19 jun 2016]. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_2011_2015.pdf
- Brasil. Portal Brasil [homepage na internet]. Cresce participação da mulher no mercado de trabalho. Ministério do Trabalho e Emprego. 2013. [acesso em 26 jun 2016]. Disponível em <http://www.brasil.gov.br/governo/2013/03/cresce-participacao-da-mulher-no-mercado-de-trabalho>

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portal da Saúde [homepage na internet]. Situação Epidemiológica – Dados. **2016a**. [acesso em 12 jul 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hanseniose/11298-situacao-epidemiologica-dados>
- Brasil. 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. [documento na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; **2016b**. [acesso em 05 jun 2016]. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniose-4fev16-web.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hanseníase, verminoses e tracoma têm cura: a experiência de uma campanha integrada. Boletim Epidemiológico **2016c** [periódico na internet]; 47 (21): 1-10. [acesso em 20 jun 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/12/2015-038---Campanha-publica--o.pdf>
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pesca e Abastecimento. Instituto Nacional de Meteorologia [homepage na internet]. Estação Apodi. Parâmetros mensais. **2016d** [acesso em 24 ago 2016]. Disponível em <http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=tempo/graficos>
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais [homepage na internet]; **2016e**. [acesso em 10 set 16]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pagina/testes_rapidos
- Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATAUS) [website na internet]. Acesso à informação. Tabnet. Epidemiológicas e Morbidade. Acompanhamento da Hanseníase. Casos Novos por Modo Detecção e Ano Avaliação (2013 a 2015). **2016f** [acesso em 02 jun 2015]. Disponível em <http://datasus.saude.gov.br/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 323 de 4 de março de 2016. Autoriza o repasse de recursos, em parcela única, para Municípios, referente aos Testes Rápidos de Gravidez do Componente Pré-Natal da Rede Cegonha. [portaria na internet] Diário Oficial da União 07 mar 2016. **2016g** [acesso em 10 set 16]. Seção 1. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=72&data=07/03/2016>
- Bratschi MW, Steinmann P, Wickenden A, Gillis TP. Current knowledge on *M. leprae* transmission: a systematic literature review. *Lepr Rev* 2015; 86: 142–55.
- Brennan PJ, Barrow WW. Evidence for species-specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1980; 48(4): 382-7
- Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004; 363: 1209–19.
- Brown IN, Glynn AA. The *Ity/Lsh/Bcg* gene significantly affects mouse resistance to *Mycobacterium lepraemurium*. *Immunology* 1987; 62: 587-91.
- Browne SG. The age of onset of leprosy. *Int J Lepr* 1965; 33(3 Pt 1): 267-72
- Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Complications due to nerve damage. In: *Leprosy*. 3a ed. Singapore: Longman Singapore Publishers Ltd.; 1990.

- Bührer-Sékula S, Beers S, Oskam L, Lecco R, Madeira ES, Dutra MAL et al. A relação entre soroprevalência de anticorpos contra o glicolípido fenólico-I entre crianças em idade escolar e endemicidade da hanseníase no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008; 41(Suppl 2): 81-8.
- Bührer-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol* 2003; 41(5): 1991–5.
- Bührer-Sékula S. Sorologia PGL-I na hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop* 41 (Suppl 2): 3-5, 2008.
- Calado, KLS, Vieira, AG, Durães SMB, Bührer-Sékula S, Oliveira MLWDR. Positividade sorológica antiPGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. *An Bras Dermatol* 2005; 80(Suppl 3): S301-6
- Carvalho ER, Rocha HAL. Estudos Epidemiológicos. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará. [documento na internet] 2013; [acesso em 05 set 16] Disponível em: <http://www.epidemiologia.ufc.br/files/05estudosepidemiologicos.pdf>.
- CDC (Center for Disease Control and Prevention) [homepage na internet]. Incidence of Hansen's Disease — United States, 1994–2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2014; 63(43): 969-972. [acesso em 07 set 16] Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6343a1.htm>
- Chiyuto S. Early leprotic changes in children and their bearing on the transmission and evolution of the disease. *Mo Bull, Bu of Health, Manila* 1933; 13: 5-48.
- Cho SN, Cellona RV, Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Balagon MV, Abalos RM et al. Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 138-42.
- Chou JP, Effros RB. T cell replicative senescence in human aging. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 1680–98.
- Cicco, Januário. Como se higienizaria Natal: algumas considerações sobre seu saneamento. Natal: Atelier Typ. M. Victorino; 1920.
- Clouston, TM. Children of lepers at Nauru. *Int J Lepr* 1936; 4(4): 437-40
- Cochrane, RG. The epidemiology and prevention of leprosy. *Int J Lepr* 1934; 2(4): 385-94.
- Collina DD, Villarreal MF, Tierra-Criollo CJ. Thermal record of the test tubes method used for small fibers assessment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Dec; 69(6): 932-7.
- Convit, J. Studies of leprosy in the german ethnic group of Colonia Tovar, Venezuela V. the morbidity rates in BGG-vaccinated and unvaccinated groups during five years. *Int J Lepr* 1956; 24(3): 269-74
- Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 967-77.
- Cunha MD, Cavaliere FAM, Hércules GM, Duraes SMB, Oliveira MLW, Matos HJ. The impact of leprosy elimination strategy on an endemic municipality in Rio de Janeiro State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2007; 23(5): 1187-97.

- Cunha SS, Rodrigues LC, Pedrosa V, Dourado IM, Barreto ML, Pereira SM. Neonatal BCG protection against leprosy: a study in Manaus, Brazilian Amazon. *Lepr Rev* 2004; 75(4): 357–66
- Desikan, KV. Viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. *Lepr Rev* 1977; 48: 231-5.
- Dias MCFS, Dias GH, Nobre ML. Distribuição espacial da hanseníase no município de Mossoró/RN, utilizando o Sistema de Informação Geográfica (SIG). *An Bras Dermatol* 2005; 80 (Suppl 3): s289–s294.
- Dias MC, Dias GH, Nobre ML. The use of Geographical Information System (GIS) to improve active leprosy case finding campaigns in the municipality of Mossoro, Rio Grande do Norte State, Brazil. *Lepr Rev* 2007; 78: 261–9.
- Doull JA, Guinto RS, Rodriguez JN, Bancroft H. The incidence of leprosy in Cordova and Talisay, Cebu, P.I. *Int J Lepr* 1942; 10(1): 107-30.
- Doull JA, Guinto RS, Rodriguez JN, Bancroft H. Risk of attack in leprosy in relation to age at exposure. *Int J Lepr* 1946; 14(1): 96-103.
- Doull JA, Rodriguez JN, Guinto R, Plantilla FC. A field study of leprosy in Cebu. *Int J Lepr* 1936; 4(2): 141-70.
- Düppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, Struchiner C, 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.
- Düppre NC, Camacho LA, Sales AM, Illarramendi X, Nery JA, Sampaio EP 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: e1711.
- Düppre, NC. Efetividade do BCG-ID em comunicantes de pacientes com as formas multibacilares de hanseníase. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública] – Escola Nacional de Saúde Pública; 1998.
- Durães SMB, Guedes LS, Cunha MD, Cavaliere FAM, Oliveira MLWDR. Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *An Bras Dermatol* 2005; 80 (Suppl 3): S295-300.
- Farias, HTM. Contra as Secas – A engenharia e as origens de um planejamento territorial no nordeste brasileiro (1877-1938). Dissertação [Mestrado em Arquitetura]. Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2008.
- Feenstra SG, Nahar Q, Pahan D, Oskam L, Richardus JH. A qualitative exploration of social contact patterns relevant to airborne infectious diseases in northwest Bangladesh. *J Health Popul Nutr.* 2013; 31(4): 424-34.
- Fernandez, JMM. Cicatriz residual da lepra tuberculóide infantil. *Rev. Bras. Lepr* 1941; 9(4): 337-348
- Ferreira J, Bernardi CDV, Gerbase AC. An Analysis of Leprosy Incidence by Patient Age and The Clinical Form of the Disease. *Bulletin Pan. Am. Health Organization* 1984; 18(4): 400-3.

- Ferreira, ABH. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 2. ed. revista e aumentada. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1986.
- Ferreira, ALA; Dantas, GAF. Os “indesejáveis” na cidade: as representações do retirante da seca (Natal, 1890-1930). Scripta Nova (Universidad de Barcelona). *Revista Electrónica de Geografía y Ciencias Sociales* [periódicos na internet] 2001; 94: 96. [acesso em 12 mar 2015] Disponível em: <http://www.ub.es/geocrit/sn-94-96.htm>
- Ferreira, IN. Busca ativa de hanseníase na população escolar e distribuição espacial da epidemia no município de Paracatu - MG (2004 a 2006). Brasília. Tese [Doutorado em Ciências da Saúde] – Universidade de Brasília; 2008.
- Fine PE. Leprosy: what is being “eliminated”? *Bull World Health Organ* 2007; 85(1): 2.
- Fine PEM, Job CK, McDougall AC, Meyers WM, Ponnighaus JM. Comparability among histopathologists in the diagnosis and classification of lesions suspected of leprosy in Malawi. *Int J Lepr* 1986; 54(4): 614-25.
- Fine PEM, Ponnighaus JM, Burgess P, Clarkson JA, Draper CC. Seroepidemiological studies of leprosy in Northern Malawi based on an enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. *Int J Lepr* 1988; 56(2): 243-54
- Fine PEM, Sterne JAC, Ponnighaus JM, Bliss L., Sauti J, Chihana A. et al. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am. J. Epidemiol.* 146(1997): 91-102
- Fine, PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-88.
- Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz). Instituto Oswaldo Cruz [homepage na internet]. Ensino no IOC - Bolsas Fiocruz/Capes 'Brasil sem Miséria' 2012 [acesso em 05 mai 2016]. Disponível em <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=331>
- Gallo MEN, Ramos LAN, Albuquerque ECA, Nery JAC, S AM. Alocação do paciente hanseniano na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. *An. Bras.Dermatol* 2003; 78(4): 415-424.
- Ganapati R, Naik SS, Acharekar MY, Pade SS. Leprosy endemicity in Bombay: an assessment through surveys of municipal schools. *Lepr Rev* 1976; 47(2): 127-31.
- Ganapati R, Revankar CR. Associated cases in the families of school children with leprosy. *Lepr Rev.* 1978 Mar; 49(1): 43-6.
- Garbino JA. O paciente com suspeita de hanseníase primariamente neural. *Hansen Int.* 2007; 32: 203-6.
- Ghorpade A. Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 494–499.
- Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saude Publica.* 2007 Mar; 23(3): 565-74.
- Grossi, MAF, Leboeuf, MAA, Andrade ARC, Lyon S, Antunes CMF, Bühner-Sékula S. A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41 (Supl 2); 34-8.

- Guinto RS, Rodriguez JN. A field study of leprosy in Talisay, Cebu, Philippines. *Int J Lepr* 1941; 9(2): 149-66
- Heppner HJ, Cornel S, Peter W, Philipp B, Katrin S. Infections in the elderly. *Crit Care Clin.* 2013; 29: 757-74.
- IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). [homepage na internet]. Séries Históricas e Estatísticas. Esperança de vida ao nascer por sexo. 2008. [acesso 10 ago 16] Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=CD107&t=esperanca-vida-nascer-sexo>
- IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) [homepage na internet]. Cidades. Rio Grande do Norte – RN. Censo Demográfico 2010. [acesso em 07 jul 16]. Disponível em: <http://cod.ibge.gov.br/2XL>
- IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) [homepage na internet]. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060. Atualizado em 31/10/2013, incluindo novas informações. [acesso em 15/04/16]. 2013. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_t ab.shtm
- ILA (International Leprosy Association). The Cairo Congress number. *Int J Lepr* 1938; 6(3): 371-6.
- ILA (International Leprosy Association). Classification. Sixth International Congress of Leprosy. *Int J Lepr* 1953; 21(4): 504-507.
- ILA (International Leprosy Association). Reports of the Workshop Committees. Workshop 6: Diagnosis and clinical aspects. *Int.J Lepr* 1989; 57(1 Suppl 1): 286-7
- ILA (International Leprosy Association). ILA Technical Forum. The diagnosis and classification of leprosy. *Int J Lepr* 2002; 70 (Suppl 1): 23-31.
- ILEP (The International Federation of Anti-Leprosy Association). ILEP Technical Bulletin. The interpretation of epidemiologic indicators in leprosy. [documento na internet] 2001; 3-9. . [acesso em 18 set 2015] Disponível em: <http://www.ilepfederation.org/wp-content/uploads/2015/08/Epidemiological-indicators.pdf>
- Imbiriba EB, Hurtado-Guerrero JC, Garnelo L, Levino A, Cunha Mda G, Pedrosa.V. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in Manaus (Northern Brazil), 1998-2005. *Rev Saude Publica.* 2008;42: 1021-6
- Irgens LM. Leprosy in Norway: an epidemiological study based on a national patient registry. *Leprosy Rev* 1980; 51(Suppl 1): 1-130.
- Irgens LM. Epidemiological aspects and implications of the disappearance of leprosy from Norway; some factors contributing to the decline. *Leprosy Rev* 1981; 52(Suppl 1): 147-65.
- Irgens LM. The discovery of *Mycobacterium leprae*. A medical achievement in the light of evolving scientific methods. *Am J Dermatopathol.* 1984; 6(4): 337-43.
- Irgens LM, Skjaerven R. Secular trends in age at onset, sex ratio, and type index in leprosy observed during declining incidence rates. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 695-705.

- Irgens LM, Melo Caeiro F, Lechat MF. Leprosy in Portugal 1946–80: epidemiologic patterns observed during declining incidence rates. *Lepr Rev* 1990; 61: 32-49.
- Jain S, Reddy RG, Osmani SN, Lockwood DN, Suneetha S. Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, India: clinical presentation and the role of household contacts. *Lepr Rev*. 2002;73(3): 248-53.
- Job CK, Harris EB, Allen JL, Hastings RC. Thorns in armadillo ears and noses and their role in the transmission of leprosy. *Arch Pathol Lab Med*,1986; 110:1025–1028.
- Kang TJ, Chae GT. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 31: 53–58.
- Karamanou M, Panayiotakopoulos G, Tsoucalas G, Kousoulis AA, Androutsos G. From miasmas to germs: a historical approach to theories of infectious disease transmission. *Infez Med*. 2012; 20(1): 58-62.
- Kerr-Pontes LR, Montenegro AC, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 262–9.
- Koba A, Ishii N, Mori S, Fine PE. The decline of leprosy in Japan: patterns and trends 1964-2008. *Lepr Rev*. 2009 Dec; 80(4): 432-40.
- Lara CB, De Vera, B. Clinical observations with reference to leprosy in children of lepers. *Int J Lepr* 1936; 4(3): 349-62
- Larrea MR, Carreño MC, Fine PEM. Patterns and trends of leprosy in Mexico: 1989–2009. *Lepr Rev* 2012; 83(2): 184–94.
- Lee J, KIM J, Nishikiori IN, Fine PE. The decline of leprosy in the Republic of Korea; patterns and trends 1977–2013. *Lepr Rev* 2015; 86(4): 316–27.
- Lockwood DN, Reid AJ. The diagnosis of leprosy is delayed in the United Kingdom. *QJM*. 2001; 94(4): 207-12.
- Lockwood DN, Sarno E, Smith WC. Classifying leprosy patients—searching for perfect solution? *Lepr Rev* 2007; 78:317-20.
- Lockwood DN, Shetty V, Penna GO. Hazards of setting targets to eliminate disease: lessons from the leprosy elimination campaign. *BMJ* 2014; 348: g1136.
- Lockwood DN, Krishnamurthy P, Pannikar V, Penna G. Reply to the role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. *Lepr Rev*. 2015 Mar; 86(1): 124-5.
- Lowe J. The sex incidence of leprosy. *Int J Lepr* 1934; 2(1): 57-72.
- Lyon S, Silva RC, Lyon AC, Grossi MA F, Lyon SH, Azevedo ML *et al*. Associação do teste sorológico ML Flow com a baciloscopia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008; 41(Suppl. 2): 23-26.
- Maciel RMT. De leprosários e preventórios à “hanseníase tem cura”: saldos de um passado que insiste em existir. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Ciências, Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento] – Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2014.

- Maciel, LR. Em proveito dos sãos, perde o lázaro a liberdade: uma história das políticas públicas de combate a lepra no Brasil (1941-1962). Rio de Janeiro. [Tese de Doutorado] – Universidade Federal Fluminense; 2007.
- Madarasingha NP, Senaviratne JK. A study of household contacts of children with leprosy. *Ceylon Med J* 2011 Sep; 56(3): 112-4.
- Magalhães MCC, Rojas LI. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* [periódico na Internet]; 2007; 16(2): 75-84. [acesso em 25 ago 2016]. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200002&lng=pt.
- Mann RJ, Harman RR. Cutaneous anaesthesia in necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol* 1984; 110(3): 323-5.
- Matos HJ, Duppre N, Alvim MFS, Vieira LMM, Sarno EM, Struchtner. Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991). *Cad Saúde Pública* 1999; 15(3): 533-42.
- Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO 2011. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(10): e1354.
- Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(4): e2655.
- Maurano, F. História da lepra no Brasil e sua distribuição geográfica. In: Serviço Nacional de Lepra (org.). *Tratado de Leprologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Imprensa do Serviço Nacional de Lepra; 1950.
- Medzhitov R., Schneider, D., Soares M.P. Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science*. 2012; 335(6071): 936-41
- Meisner SJ, Mucklow S, Warner G, Sow SO, Lienhardt C, Hill AV. Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 733–35.
- Mensah-Awere D, Bratschi MW, Steinmann P, Fairley JK, Gillis TP. Symposium Report: Developing Strategies to Block the Transmission of Leprosy. *Lepr Rev* 2015; 86(2): 156-64.
- Mira MT, Alcaïs A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT *et al.*,. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004;427:636-40.
- Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy. *J Infect Dis*. 2006; 193(3): 346-53
- Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, *at al.* On the Origin of Leprosy. *Science* 2005; 308(5724): 1040-2.
- Moreira SC, Batos CJ, Tawil L. Epidemiological situation of leprosy in Salvador from 2001 to 2009. *An Bras Dermatol*. 2014;89: 107-17.

- Moreira, T. As Campanhas de Hanseníase no Brasil. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] – Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz; 1997.
- Moura MLN, Dupnik KM, Sampaio GAA, Nóbrega PFC, Jeronimo AK, Nascimento-Filho JM *et al.* Active Surveillance of Hansen's Disease (Leprosy): Importance for Case Finding among Extra-domiciliary Contacts. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(3): e2093.
- Moura RS, Calado KL, Oliveira MLW, Bühner-Sékula S. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(Suppl 2): 11-8.
- Muir E. The sulphone treatment of leprosy. *Int. J. Lepr.* 1947; 15(3): 309-15
- Muir E. Examination of contacts in the control of leprosy. *Int J Lepr* 1953; 21(2): 231-4.
- Natrajan M, Katoch K, Katoch VM. Patients presenting with defined areas of sensory loss--a preliminary study. *Indian J Lepr.* 2001 Jan-Mar; 73(1): 17-26.
- Neena K, Ammini AC, Singh M, Pandhi RK. Ovarian function in female patients with multibacillary leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2003 Jun; 71(2): 101-5.
- Nery JS, Pereira SM, Rasella D, Penna MLF, Aquino R, Rodrigues LC, *et al.* Effect of the brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e3357 .
- Neto, MAS. Migração de Nordestinos para o Vale do Rio Branco (RR) entre 1890 e 1930. Monografia [Graduação em História] – Universidade Federal de Roraima; 2011.
- NIPH (Norwegian Institute of Public Health) [homepage na internet]. Life expectancy in Norway – fact sheet. [acesso em 20 jun 2016]. Disponível em <https://www.fhi.no/en/hn/cause-of-death-and-life-expectancy/life-expectancy-in-norway---fact-sh/>
- Nobre, ML. Contribuição ao Estudo da Hanseníase no Estado do Rio Grande do Norte. Dissertação [Mestrado em Dermatologia] – Universidade Federal Fluminense; 1998.
- Nobre ML. Relatório do Encontro Estadual do Programa de Controle da Hanseníase. Natal/RN: Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte; setembro de 2005.
- Nobre ML, Castro, CR, Jones E. Interferência das Campanhas Educativas sobre Hanseníase no Comportamento da Comunidade frente aos portadores da Doença. Abstracts of Congress for Papers and Posters. *Int J Lepr* 2002; 70(4): 33A.
- Nobre ML, Dupnik KM, Nobre PJ, Freitas De Souza MC, Düppre NC, Sarno EM *et al.* Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State—Brazil. *Lepr Rev.* 2015; 86(4): 335-44.
- Nobre, ML, Queiroz, MCAP, Guerra, KCCCF, Caldas JNAR, Nunes, JCS, Pinheiro, GKLO *et al.* Estratégia da Sociedade Brasileira de Dermatologia para Busca Ativa de Casos de Hanseníase. In: 7º Simpósio Brasileiro de Hansenologia. *Hansen Int* 2013; 38(Suppl 1): 89.
- Oliveira MBB, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. *An Bras de Dermatol* 2016; 91(2): 196-203
- Oliveira, MLW, Cavalière, FAM, Maceira, JMP, Bühner-Sékula S. O uso da sorologia como ferramenta adicional no apoio ao diagnóstico de casos difíceis de hanseníase

- multibacilar: lições de uma unidade de referência. Rev. Soc. Bras. Med. Trop; 2008; 41 (Suppl 2): 27-33.
- Opromolla, DVA. Terapêutica da Hanseníase. Medicina Ribeirão Preto 1997; 30(3): 345-50.
- Opromolla, DVA. Obituário (Dr. Celio de Paula Mota – 6/12/1919 a 6/12/1997). Hansen Int 1998; 23(1/2):82-84.
- Paim, JS. Reforma sanitária brasileira: avanços, limites e perspectivas. In: Matta GC; Lima JCF. Estado, sociedade e formação profissional em saúde - Contradições e desafios em 20 anos de SUS. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2008.
- Panda A, Qian F, Mohanty S, Duin D, Newman FK, Zhang L *et al.* Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. J Immunol 2010; 184(5): 2518-27.
- Pandya, SS. Anti-Contagionism in Leprosy, 1844-1897. Int J Lepr 1998; 66(3): 374-84.
- Pateo D, Pereira S. Da frequência da lepra nos focos familiares. Rev Bras Leprol 1936; 4: 241-259.
- Penna ML, Grossi MA, Penna GO. Country profile: leprosy in Brazil. Lepr Rev 2013; 84(4): 308-15.
- Penna ML, Oliveira ML, Carmo EH, Penna GO, Temporão JG. The influence of increased acesso to basic healthcare on the trends in Hansen's disease detection rate in Brazil from 1980 to 2006. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41(Suppl 2): 6–10.
- Penna ML, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2016 18; 10(5): e0004703
- Pinheiro KLCB. O Processo de Urbanização da Cidade de Mossoró: dos processos históricos à estrutura urbana atual. Monografia [Graduação em Arquitetura e Urbanismo] – Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2006.
- Pinto Neto JM, Villa TCS, Oliveira MHP, Barbeira, CBS. O controle dos comunicantes de hanseníase no Brasil: uma revisão da literatura. Hansen Int 2000; 25(2): 163-76.
- Pinzan CF, Ruas LP, Casabona-Fortunato AS, Carvalho FC, Roque-Barreira MC. Immunological Basis for the Gender Differences in Murine *Paracoccidioides brasiliensis* Infection. PLoS ONE 2010;.5(5): e10757. doi: 10.1371/journal.pone.0010757
- Ponnighaus JM, Fine PE. A comparison of sensory loss tests and histopathology in the diagnosis of leprosy. Lepr Rev. 1989; 60(1): 20-7.
- Porichha D, Misra AK, Dhariwal AC, Samal RC, Reddy BN. Ambiguities in leprosy histopathology. Int J Lepr 1993; 61(3): 428-32
- Prevedello FC, Mira MT. Leprosy: a genetic disease? An Bras Dermatol. 2007; 82: 451-9.
- Queiroz JW, Dias GH, Nobre ML, Sousa Dias MC, Araújo SF, Barbosa JD *et al.* Geographic information systems and applied spatial statistics are efficient tools to study Hansen disease (leprosy) and to determine areas of greater risk of disease. Am J Trop Med Hyg 2010; 82(2): 306-14.

- Rabello, E. A clinico-epidemiological classification of the forms of leprosy. *Int. J. Lepr.* 1937;5(3):343-56.
- Raposo MT, Nemes MIB. Assessment of integration of the leprosy program into primary health care in Aracaju, state of Sergipe, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2012; 45(2): 203-8.
- Ramos AN Jr, Heukelbach J, Gomide M, Hinders DC, Schreuder PA. Health systems research training as a tool for more effective Hansen's disease control programmes in Brazil. *Lepr Rev* 2006; 77(3): 175-88.
- Ratard RC, Bravo LL. The epidemiology of leprosy in the New Hebrides. *Lepr Rev.* 1978 Mar; 49(1): 31-42.
- Rees RJW, Young DB. The microbiology of leprosy. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.49-83.
- Richardus JH, Habbema, JDF. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev* 2007;Dec; 78(4): 330-7.
- Richardus RA, Alam K, Pahan D, Feenstra SG, Geluk A, *et al.* (2013) 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.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966; 34(3): 255-73.
- Riley JC. Estimates of Regional and Global Life Expectancy, 1800–2001. *Popul Dev Rev* 2005; 31(3): 537–43
- Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 11(6): 464-70.
- Rodriguez J, Plantilla FC. The histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy. *Int J Lepr* 1933; 1(1): 49-52b
- Rotberg A. A Fase III do controle da hanseníase começa no Brasil. *Hansen Int* 1977; 2(1): 1-4.
- Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JA, Sarno EN *et al.* Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(3): e1013.
- Sansarricq H. Leprosy elimination--urgent action required. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999 Mar; 67(1): 60-3.
- Santos AR, Suffys PN, Vanderborcht PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, *et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis* 2002; 186: 1687–91.
- Santos DS, Düppre NC, Sales AM, Nery JADC, Sarno EN, Hacker MA. Kinship and leprosy in the contacts of leprosy patients: Cohort at the Souza Araujo outpatient clinic, Rio de Janeiro, RJ, 1987–2010. *J Trop Med* 2013; 2013: 596316.

- Santos SD, Penna GO, Costa MCN, Natividade MS, Teixeira MG. Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; 111(6): 359-64.
- Sarno E, Nobre ML, Ilarramendi X. Revisiting the history of leprosy in Brazil / Revisitando a história da lepra no Brasil. In: Medcalf A, Saavedra M, Sá MR, Bhattacharya S. *Leprosy: a short history/Lepra (Hanseníase): uma breve história*. Hyderabad. Orient Blackswan; 2016.
- Scheelbeek PFD, Balagon MVF, Orcullo FM, Maghanoy A, Abellana J, Saunderson PR. A retrospective study of the epidemiology of leprosy in Cebu: an eleven-year profile. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2444.
- Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, Krause-Kyora B, Jäger G, Bos KI *et al*. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science* 2013; 341(6142): 179-83.
- Selvasekar A, Geetha J, Nisha K, Manimozhi N, Jesudasan K, Rao PS. Childhood leprosy in an endemic area. *Lepr Rev*. 1999; 70(1): 21-7.
- Shepard CC. The nasal excretion of *Mycobacterium leprae* in leprosy. *Int J Lepr*. 1962; 30:10-18.
- Shepard CC, McRae DH. A method for counting acid-fast bacteria. *Int. J. Lepr*. 1968;36(1):78-82.
- Shepard CC, Habas JA. Relation of infection to tissue temperature in mice infected with *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium leprae*. *J. Bacteriol*. 1967; 93(3): 790-6.
- Singal A, Sonthalia S, Pandhi D. Childhood leprosy in a tertiary-care hospital in Delhi, India: a reappraisal in the post-elimination era. *Lepr Rev* 2011; 82(3): 259–269
- Silva RC, Lyon S, Araos R, Lyon AC, Grossi MAF, Lyon SH *et al*. Comportamento dos testes sorológicos ML Flow e ELISA (PGL-I) em áreas endêmica e não endêmica de hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41 (Suppl 2): 19-22.
- Silva, AF. Migração e crescimento urbano: uma reflexão sobre a cidade de Natal, Brasil. *Revista Electrónica de Geografía y Ciencias Sociales*. Universidad de Barcelona [periódico na internet] 2001; 94(741). Número extraordinario dedicado al III Coloquio Internacional de Geocrítica (Actas del Coloquio) [acesso em 04 jul 2015]. Disponível em: <http://www.ub.edu/geocrit/sn-94-74.htm>
- Smith CS, Noordeen SK, Richardus JH Sansarricq H, Cole ST, Soares RC, *et al*. A strategy to halt leprosy transmission. *Lancet Infect Dis* 2014a; 14: 96–8
- Smith WC, Aerts A. Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. *Lepr Rev* 2014b; 85: 2–17.
- Smith, WC., Brakel, W, Gillis, T, Saunderson, P, Richardus, JH. The Missing Millions: A Threat to the Elimination of Leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(4): 1-4.
- Snider H, Lezama-Davila C, Alexander J, Satoskar AR. Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 106–13
- SNL (Serviço Nacional de Lepra). *Manual de Leprologia*. Rio de Janeiro: Imprensa do Serviço Nacional de Lepra; 1960.

- SNL (Serviço Nacional de Lepra). Tratado de Leprologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Imprensa do Serviço Nacional de Lepra; 1950.
- Souza, MAG. O Descobrimento e a Colonização Portuguesa no Brasil. Belo Horizonte: Itatiaia; 2000.
- Souza-Araújo HC. Contribuição à Epidemiologia e Prophylaxia da Lepra no Norte do Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1933 [periódico na internet]; 27: 165–337. [acesso em 15 dez 2015]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/mioc/v27n3/tomo27\(f3\)_165-337.pdf](http://www.scielo.br/pdf/mioc/v27n3/tomo27(f3)_165-337.pdf)
- Souza-Araújo, HC. A História da Lepra no Brasil: períodos colonial e monárquico (1500 a 1889). Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1946. V.1
- Souza-Lima, L. Present status of sulfone therapy at the Padre Bento Sanatorium. Int J Lepr 1948; 16(2): 127-37.
- Spencer JS, Brennan, PJ. The Role of Mycobacterium leprae Phenolic Glycolipid I (PGL-I) in Serodiagnosis and in the Pathogenesis of Leprosy. Lepr Rev 2011; 82: 344-57.
- Srinivasan H, Stump B. Leprosy diagnosis: a device for testing thermal sensibility of skin lesions in the field. Bull World Health Org, 1998; 67: 635–41
- Stinear TP, Brosch R. Leprosy in red squirrels. Science. 2016; 354(6313): 702-703
- Suzuki K, Udono T, Fujisawa M, Tanigawa K, Idani G, *et al.* Infection during infancy and long incubation period of leprosy suggested in a case of a chimpanzee used for medical research. J Clin Microbiol 2010 48: 3432–4.
- Talhari S, Grossi MA, Oliveira ML, Gontijo B, Talhari C, Penna GO. Hansen's disease: a vanishing disease? Mem Inst Oswaldo Cruz 2012; 107: 13–16
- Talhari S, Torrecila, MA, Talhari, A. A study of leprosy and other skin diseases in school children in the state of Amazonas, Brazil. Lepr. Ver 1987; 58(3): 233-7.
- Talhari, S, Andrade, ARC, Ramos, AMC, Talhari, C, Braga B, Gonçalves, H. Manifestações cutâneas e diagnóstico diferencial In Talhari S, Penna G , Gonçalves H , Oliveira, MLWR. Hanseníase. 5. ed. Rio de Janeiro: DiLivros; 2014.
- Temple SE, Pham K, Glendenning P, Phillips M, Waterer GW. Endotoxin induced TNF and IL-10 mRNA production is higher in male than female donors: Correlation with elevated expression of TLR4. Cell Immunol 2008; 251(2): 69–71.
- Thangaraj e Yawalkar, Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. Basle, Switzerland: Ciba-Geigy; 1986.
- The World Bank. World Development Indicators [homepage na internet]. Life expectancy at birth, total (years). [acesso em 24/04/2016]. Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>
- Tiendrebéogo A, Sow SO, Traore M, Sissoko K, Coulibaly B. Comparison of two methods of leprosy case finding in the circle of Kita in Mali. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1999 Sep; 67(3): 237-42.
- Travi, BL, Osório Y, Melby PC, Chandrasekar B, Arteaga L, Saravia, NG. Gender is a Major Determinant of the Clinical Evolution and Immune Response in Hamsters Infected with *Leishmania spp.* Infection and Immunity 2002; 70(5): 2288-96.

- Truman R. Leprosy in wild armadillos. *Lepr Rev.* 2005; 76(3): 198–20
- Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A *et al.* Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1626–1633
- Turankar RP, Lavania M, Singh M, Sengupta U, Siva Sai K, Jadhav RS. Presence of viable *Mycobacterium leprae* in environmental specimens around houses of leprosy patients. *Indian J Med Microbiol.* 2016; 34(3): 315-21.
- Vieira, IC. Expansão urbana, problemas habitacionais e disseminação da tuberculose em Portugal entre meados do século XIX e XX. *Urbana: Revista Eletrônica do Centro Interdisciplinar de Estudos sobre a Cidade – Campinas, SP* [periódico na internet]; 2016; 6(2/9): 102-130. [acesso em 28 ago 2016]. Disponível em: <http://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/urbana/article/view/8642618>
- Vogelsang TM. Gerhard Henrik Armauer Hansen, 1841-1912. *Int. J. Lepr.* 1978; 46(3-4): 257-332.
- Vijayakumaran P, Jesudasan K, Mozhi NM, Samuel JDR. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr* 1998; 66(2): 125-30
- Villa, MA. Vida e morte no sertão. História das secas no Nordeste nos séculos XIX e XX. São Paulo: Editora Ática; 2001.
- Villarroel M, Orsini M, Grossi MA, Antunes C. Impaired warm and cold perception thresholds in leprosy skin lesions. *Lepr Rev* 2007a; 78(2): 110–21
- Villarroel M, Orsini M, Lima R, Antunes C. Comparative study of the cutaneous sensation of leprosy-suspected lesions using SemmesWeinstein monofilaments and quantitative thermal testing. *Lepr Rev* 2007b; 78(2): 102–9
- Walsh GP, Meyers WM, Binford CH, Gerone PJ, Wolf RH, Leininger JR. Leprosy – a zoonosis. *Lepr Rev* 1981; 52: 77-83.
- Wambier CG, Wambier SPF, Furini RB, Simão JCL, Frade MAC, Foss NT. Factors associated with seropositivity for APGL-I among household contacts of leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49(1): 83-9
- Wayson, NE. The early diagnosis of leprosy. The first clinical findings observed in segregated children of leprous parents. *Int J Lepr* 1936; 4(2): 177-88
- Weaver E. Summary of the work of the Brazilian Federation of Societies for Assistance to Lepers. *Int. J. Lepr.* 1947;15(2):195-201.
- Weng NP, Akbar AN, Goronzy J. CD28– T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol.* 2009; 30(9): 306-12
- WHO (World Health Organization). Chemotherapy of leprosy for control programmes. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1982; 675: 1-33.
- WHO (World Health Organization). World Health Assembly. Elimination of leprosy: resolution of the 44th World Health Assembly (Resolution WHA 44.9.). Geneva: World Health Organization, 1991.
- WHO (World Health Organization). Global Strategy for the Elimination of Leprosy as a Public Health Problem. Geneva [s.n.]; 1994.

- WHO (World Health Organization). Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998; 874: 1-43.
- WHO (World Health Organization). Leprosy Global situation. Wkly Epidemiol Rec 2002; 1(77): 1–8
- WHO (World Health Organization). Global Leprosy Situation. Wkly Epidemiol Rec 2005; 34(80): 289–96.
- WHO (World Health Organization). Global leprosy situation, 2006. Wkly Epidemiol Rec 2006; 81(32): 309–16
- WHO (World Health Organization). Global leprosy update, 2013: reducing disease burden. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89(36): 389-400.
- WHO (World Health Organization). Global leprosy update, 2014: need for early case detection. Wkly Epidemiol Rec. 2015; 90(36): 461-74.
- WHO (World Health Organization) [homepage na internet]. Leprosy elimination. Diagnosis of leprosy. [acesso em 10 ago 2016] Disponível em: <http://www.who.int/lep/diagnosis/en/>
- Worth, RM. The disappearance of leprosy in a semi-isolated population (Niihau Island, Hawaii). Int J Lepr Other Mycobact Dis 1963; 31(1): 34-45.
- Wu Q, Yin Y, Zhang L, Chen X, Yu Y, Li Z *et al.* A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. Int J Lepr 2002; 70(1): 1-8.
- Yamamoto Y, Saito H, Setogawa T, Tomioka H (1991) Sex differences in host resistance to *Mycobacterium marinum* infection in mice. Infect Immun 59: 4089–96
- Yamamoto Y, Tomioka H, Sato K, Saito H, Yamada Y, Setogawa T. Sex differences in the susceptibility of mice to infection induced by *Mycobacterium intracellulare*. Am. Rev. Respir. Dis 1990; 142(2): 430-3.

9 ANEXOS

9.1 Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO NORTE /
UFRN CAMPUS CENTRAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE

Pesquisador: MAURICIO LISBOA NOBRE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 06189612.9.0000.5537

Instituição Proponente: Centro de Biociências

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 359.877

Data da Relatoria: 26/07/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa está bem estruturado e corresponde a um projeto de pesquisa de tese de Doutorado, com as seguintes instituições envolvidas: Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz (Rio de Janeiro), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Universidade Estadual do Rio Grande do Norte - UERN e o Instituto de Doenças Tropicais - UFRN. O estudo tem como finalidade o estudo de uma doença negligenciada como a hanseníase, e seu alvo será o Estado do RN, mais precisamente a cidade de Mossoró, onde vem sendo observada uma alta incidência desta doença e onde o grupo de pesquisadores envolvidos com o estudo proposto já desenvolveu outro trabalho. O projeto de pesquisa será dividido em dois momentos: num primeiro momento serão utilizados os dados de 3000 pacientes diagnosticados no ambulatório Souza Araújo da Fiocruz (Rio de Janeiro) entre 1987 a 2012. Nesse estudo, que é um estudo retrospectivo, a equipe espera avaliar a influência da idade e do sexo sobre a apresentação clínica da hanseníase. No segundo momento serão arrolados 3500 participantes: 500 serão os comunicantes dos casos e 3000 serão crianças de 06 a 14 anos, que estão no ensino fundamental das escolas da cidade de Mossoró. Nesse segundo momento, será realizada uma análise dermato-neurológica nessas crianças com o auxílio de 50 alunos de medicina e enfermagem da UERN, que estarão sob supervisão de um médico experiente na área, que foram capacitados num de extensão. Neste curso será ministrado um

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000

Bairro: Lagoa Nova

CEP: 59.078-970

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)3215-3135

Fax: (84)3215-3135

E-mail: cepufm@reitoria.ufrn.br

Continuação do Parecer: 359.877

conteúdo teórico e prático para a capacitação dos alunos de medicina e enfermagem na área. O trabalho nas escolas de Mossoró corresponde a uma busca ativa e caracterização das possíveis fontes de infecção pela hanseníase, para crianças diagnosticadas em município hiperendêmico (Mossoró/Rio Grande do Norte). Esta parte do trabalho conta com a anuência das Secretárias de Educação e da Saúde de Mossoró.

Este projeto de pesquisa foi aprovado por este Comitê em março deste ano. No momento, os pesquisadores solicitam uma emenda que objetiva acrescentar mais dois exames, os quais serão realizados com uma gota de sangue.

Estes exames permitirão verificar rapidamente se o participante já teve contato com a doença e desenvolveu anticorpos para a mesma.

Os pesquisadores justificam a emenda solicitada argumentando que conseguiram um novo financiamento, sendo possível realizar os dois exames, que serão de extrema importância para os participantes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário pretende avaliar a correlação entre a idade e o sexo dos casos de hanseníase com as características da doença no momento do diagnóstico, observando a influência dessas variáveis na forma clínica da doença e na produção de fontes de infecção para a comunidade, buscando compreender melhor a história natural da doença e sugerir medidas que contribuam com o controle da endemia.

Objetivos secundários:

1. Comparar o índice baciloscópico (IB) e resultado do teste de Mitsuda, de portadores de hanseníase diagnosticados em Serviço Nacional de Referência, com a idade e o sexo dos pacientes no momento do diagnóstico.
2. Assessorar o desenvolvimento de ações educativas sobre a hanseníase em município hiperendêmico, buscando a divulgação de informações sobre a doença nas escolas, a redução do preconceito e a detecção precoce de casos em crianças.
3. Capacitar estudantes de medicina e enfermagem para o reconhecimento dos sinais e sintomas da hanseníase, estimulando o seu envolvimento no combate à endemia desde a graduação e favorecendo a integração ensino-serviço, através da busca ativa de casos pela Universidade Estadual do Rio Grande do Norte e Secretarias Municipais de Saúde e Educação de Mossoró.

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000

Bairro: Lagoa Nova

CEP: 59.078-970

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)3215-3135

Fax: (84)3215-3135

E-mail: cepufn@reitoria.ufrn.br

Continuação do Parecer: 359.877

4. Implementar o atendimento aos portadores de hanseníase no nível da atenção básica do SUS, através da capacitação de profissionais de saúde de município.
5. Aumentar a detecção de casos de hanseníase em município hiperendêmico, através da divulgação de sinais e sintomas da doença para a comunidade e da busca ativa de casos novos entre escolares e seus comunicantes, favorecendo a prevenção das incapacidades físicas, o tratamento adequado e a redução da transmissão do *Mycobacterium leprae* para a comunidade.
6. Identificar possíveis fontes de infecção da hanseníase para crianças, através do exame dos seus comunicantes intra e extradomiciliares, promovendo o tratamento destes indivíduos com poliquimioterapia e a interrupção da transmissão do bacilo.
7. Avaliar a frequência da idade e do sexo dos indivíduos detectados como possíveis casos índices para crianças com hanseníase, analisando a correlação entre essas variáveis e a produção de fontes de infecção de doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos podem ser considerados mínimos. As crianças arroladas e os comunicantes arrolados farão um exame dermatológico sempre por profissionais capacitados. Além disso, para os participantes arrolados como comunicantes será realizado o teste com uma gota de sangue, swab, e se for necessário uma biopsia no local, com equipe capacitada para isso.

Os benefícios sobrepujam os riscos, pois permitirão identificar sujeitos com a doença que serão encaminhados para tratamento imediatamente, assim como o conhecimento desta doença.

Os riscos advindos da emenda são considerados mínimos, uma vez que a coleta de sangue será feita mediante a picada de uma agulha estéril e descartável. Os benefícios serão diretos, considerando que o exame permitirá ao participante saber se tem ou não anticorpos para a doença, ficando atento ao desenvolvimento de qualquer sintoma associado à mesma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto encontra-se bem estruturado com uma boa revisão bibliográfica que dá base à proposta de estudo e a metodologia para coleta de dados é adequada e viável.

Com isso, a pesquisa trará benefícios para a população a ser estudada e que haverá uma geração de conhecimentos de importante impacto.

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000
Bairro: Lagoa Nova CEP: 59.078-970
UF: RN Município: NATAL
Telefone: (84)3215-3135 Fax: (84)3215-3135 E-mail: cepufrn@reitoria.ufrn.br

Continuação do Parecer: 359.877

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada a justificativa para dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE para o estudo retrospectivo das amostras do Instituto FioCruz;

- Foi incluído o termo de confidencialidade;
- O TCLE foi modificado explicando melhor o procedimento que será realizado;
- Foi acrescentado no texto informações que asseguram a não identificação do sujeito nas imagens.

Na solicitação de emenda ao projeto original foi postado um TCLE para os responsáveis legais pelas crianças, esclarecendo sobre a adição dos dois exames.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após revisão ética da emenda solicitada, concluímos que a mesma não altera os objetivos e metodologia propostos no projeto original.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda em questão obedece as recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP dispostas no Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa (2007; p. 41).

NATAL, 14 de Agosto de 2013

Assinador por:
Dulce Almeida
(Coordenador)

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 3000
Bairro: Lagoa Nova CEP: 59.078-970
UF: RN Município: NATAL
Telefone: (84)3215-3135 Fax: (84)3215-3135 E-mail: cepufm@reitoria.ufrn.br

9.2 Anexo 2 – Aprovação de emenda pelo CEP (2014)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO NORTE /
UFRN CAMPUS CENTRAL



Este projeto de pesquisa foi aprovado por este Comitê em março de 2013. Os pesquisadores solicitaram uma emenda que objetivava acrescentar mais dois exames, os quais seriam realizados com uma gota de sangue. Estes exames permitirão verificar rapidamente se o participante já teve contato com a doença e desenvolveu anticorpos para a mesma. Os pesquisadores justificaram a emenda solicitada argumentando que conseguiram um novo financiamento, sendo possível realizar os dois exames, que serão de extrema importância para os participantes. A referida proposta de emenda foi aprovada por este Comitê em 14 de agosto de 2013.

Em 5 de junho do ano corrente os pesquisadores solicitam uma segunda emenda ao projeto original, que versa sobre: "acrescentar à pesquisa uma análise de dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) sobre os casos de hanseníase notificados no Brasil entre 2001 e 2012, e publicados pelo Ministério da Saúde". Os pesquisadores justificam a solicitação da emenda conforme o que segue: "Durante a execução do projeto, especialmente no que se refere à análise do banco de dados da Fundação Oswaldo Cruz/RJ, surgiu a necessidade de ampliar a análise sobre a influência da idade e do sexo sobre a forma clínica da hanseníase, tema central do estudo, através do cálculo da incidência da doença por sexo e por faixas etárias".

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda em questão é isenta de revisão ética, já que trata da coleta de dados que podem ser acessados livremente.

9.3 Anexo 3 – Aprovação de emenda pelo CEP (2016)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO NORTE /
UFRN CAMPUS CENTRAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE

Pesquisador: MAURICIO LISBOA NOBRE

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 06189612.9.0000.5537

Instituição Proponente: Centro de Biociências

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.658.541

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao protocolo de pesquisa cujo Parecer Consubstanciado foi aprovado sob o número 726.960, em 27/06/2014. O pesquisador está solicitando emenda visando realizar campanha de diagnóstico da hanseníase na população com 60 ou mais anos de idade, residentes no bairro de Belo Horizonte, em Mossoró. A campanha será realizada através de inquérito sorológico com teste rápido para detecção de anticorpos anti-PGL1, feito a partir de uma gota de sangue da polpa digital, que apresenta sensibilidade de 97,4% e especificidade de 90,2% para a hanseníase multibacilar. A população-alvo são os 561 idosos residentes no bairro, segundo o IBGE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é interessante e a emenda que está sendo solicitada é pertinente tendo em vista os indivíduos com formas multibacilares da hanseníase são os responsáveis pela transmissão do *Mycobacterium leprae* na comunidade, é importante que se desenvolvam estratégias para detecção precoce da doença, especialmente no grupo populacional mais afetado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão todos adequados e por ocasião da emenda solicitada foi incluído TCLE para idosos, questionário e PB projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica. Assim sendo, o CEP Central da UFRN decide pela APROVAÇÃO deste protocolo de pesquisa, por entender que o mesmo apresenta relevância científica e total viabilidade de execução, além de atender aos requisitos éticos presentes na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde - CNS, bem como a Norma Operacional 001/2013 - CNS.

9.4 Anexo 4 – Nota publicada pelo Ministério da Saúde

Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/06/Nota-Informativa-Conjunta-n---01--SAS-e-SVS--para-publica----o.pdf>



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
COORDENAÇÃO-GERAL DE HANSENIASE E DOENÇAS EM ELIMINAÇÃO
Setor Comercial Sul, Quadra 04, Bloco A, Edifício Principal, 3º Andar, Sala s/nº
70.304-000 - Brasília-DF
Tel. (61) 3213.8284 / 3213.8189

NOTA INFORMATIVA CONJUNTA Nº 01, DE 2016 CGHDE/DEVIT/SVS/MS, COSAPI/DAPES/SAS/MS, CNSH/DAPES/SAS/MS e CGGAB/DAB/SAS/MS

Alerta para o exame sistemático de hanseníase na população masculina e em idosos.

1. No Brasil, ainda são diagnosticados aproximadamente 28 mil casos novos de hanseníase ao ano. A doença tem cura, contudo, quando não diagnosticada precocemente, pode levar às incapacidades físicas. A vigilância de contatos é uma importante estratégia para a detecção ativa de casos, favorecendo a descoberta de possíveis fontes de infecção pelo *Mycobacterium leprae*, por meio do diagnóstico e tratamento de pessoas com a doença.
2. A análise de 541.090 casos novos de hanseníase notificados no Brasil, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2001 e 2013, demonstrou que as chances de apresentar formas multibacilares da doença são cerca de 2 vezes maiores tanto para os indivíduos do sexo masculino como para indivíduos com 60 ou mais anos de idade.
3. No mesmo período, os coeficientes médios de detecção geral da hanseníase atingiram valores máximos na faixa etária dos 65 aos 69 anos de idade (> 45 casos por 100.000 habitantes). Nas formas multibacilares foram significativamente mais elevados nos homens do que nas mulheres com 60 ou mais anos de idade.
4. A Pesquisa Nacional de Saúde (2013) demonstra que os idosos são o grupo etário que mais consultou um profissional médico nos últimos 12 meses (83,5%), fato este que deve ser aproveitado para identificação de casos fontes. Entretanto, alguns estudos demonstram que idosos com diminuição da autonomia e da locomoção, acabam acessando menos os serviços de saúde.
5. Destaca-se que indivíduos do sexo masculino frequentam menos os serviços de saúde, por razões culturais, entre elas, o fato de ser o provedor na família, o medo de descobrir

doenças, e por pensar que nunca irá adoecer. Ressaltam-se também as questões institucionais relacionadas ao funcionamento das Unidades Básicas de Saúde, que na sua grande maioria não oferecem horários de funcionamento estendidos, dificultando a acessibilidade aos serviços.

6. Assim, é da máxima importância que os profissionais das Equipes de Saúde da Família (ESF) estejam alertas aos sinais e sintomas da hanseníase, principalmente nos homens e idosos residentes em seus territórios, com vistas à quebra da cadeia de transmissão e a redução das incapacidades físicas.

7. Diante do contexto, recomenda-se que seja reforçada a busca ativa de casos por meio do exame de contatos no sexo masculino e daqueles com 60 ou mais anos de idade. Além disso, é importante realizar a sensibilização dos profissionais e gestores de saúde, para o agendamento de horários intermediários ou estendidos nas Unidades Básicas de Saúde, além da realização de visitas domiciliares tendo como foco o exame de contatos.

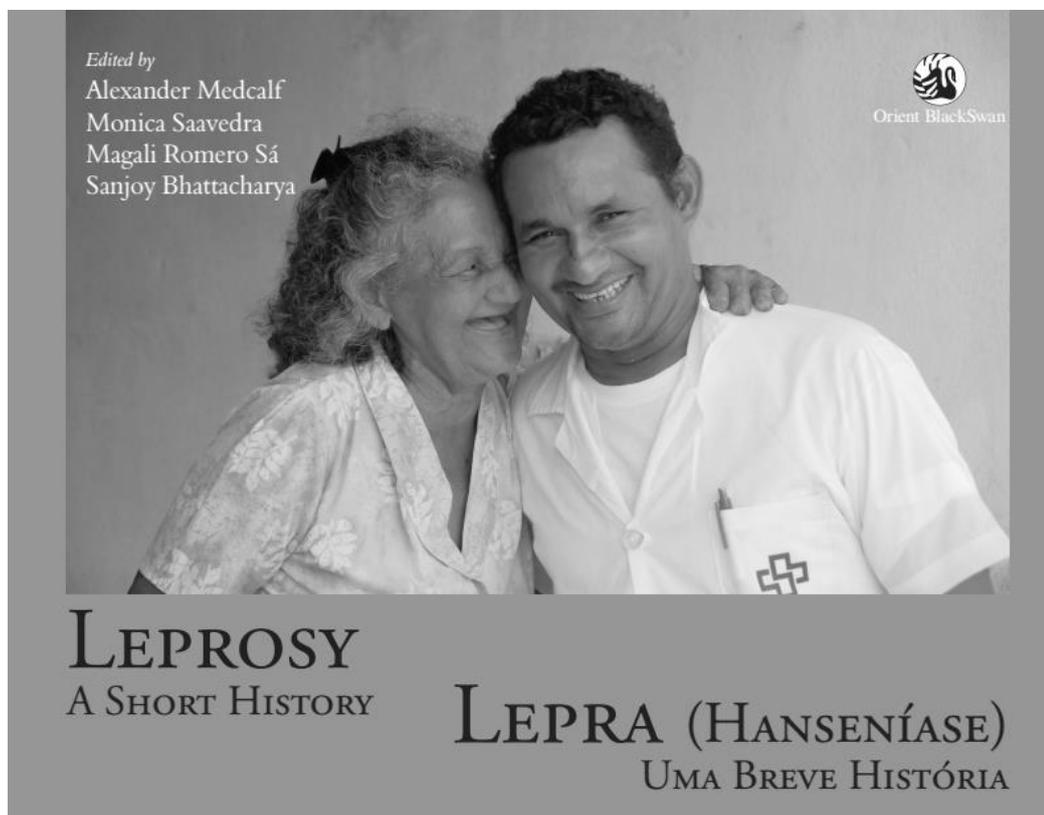
8. A Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS em parceria com a Universidade aberta do SUS – UNA-SUS, elaborou o Curso de Ensino a Distância – EAD, com o objetivo de realizar a capacitação de profissionais para atuação nos programas de hanseníase na Atenção Básica. Este curso apresenta carga horária de 45 horas-aula com certificação do Ministério da Saúde. As inscrições estão disponíveis por meio do link <http://www.unasus.gov.br/cursos/hanseníase>.

9. Para maiores esclarecimentos, favor contatar a CGHDE pelo e-mail cghde@saude.gov.br ou pelo telefone (61) 3213-8189, às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Brasília, 10 de agosto de 2016.

9.5 Anexo 5 – Capítulo de livro publicado

Sarno E, **Nobre ML**, Ilarramendi X. Revisitando a história da lepra no Brasil. In: Medcalf A, Saavedra M, Sá MR, Bhattacharya S. *Lepra (Hanseníase): uma breve história*. Hyderabad. Orient Blackswan; 2016. Disponível em: <https://dlib.york.ac.uk/yodl/app/home/detail?id=york%3a925800&ref=browse>



CONTENTS

Foreword	vii
Introduction	xi
<i>Alexander Medcalf, Monica Saavedra, Magali Romero Sá, Sanjoy Bhattacharya</i>	
One Passing on the History of Leprosy to Future Generations	1
<i>Yohei Sasakawa</i>	
Two The "Visible Sin": Leprosy in Medieval Europe	16
<i>Patrick Zylberman</i>	
Three Responding to Leprosy in the Twelfth and Thirteenth Centuries	29
<i>Sethina Watson</i>	
Four Leprosy as a Path-finder for New Global Public Health	39
<i>Hiroki Nakatani</i>	
Five Leprosy in the Western Pacific and Japan	52
<i>Michio Miyasaka</i>	
Six Leprosy in Africa	63
<i>John Manton</i>	
Seven Leprosy's Journey in India	76
<i>James Staples</i>	
Eight Revisiting the History of Leprosy in Brazil	87
<i>Euzenir Nunes Sarno, Mauricio Lisboa Nobre, Ximena Ilarramendi</i>	

ÍNDICES

Prefácio	ix
Introdução	xiv
<i>Alexander Medcalf, Monica Saavedra, Magali Romero Sá, Sanjoy Bhattacharya</i>	
Um O Legado da História da Lepra para as Gerações Futuras	4
<i>Yohei Sasakawa</i>	
Dois O "Pecado Visível": Lepra na Europa Medieval	20
<i>Patrick Zylberman</i>	
Três Respostas à Lepra nos Séculos XII e XIII	32
<i>Sethina Watson</i>	
Quatro A Lepra como Referência para a Nova Saúde Pública Global	43
<i>Hiroki Nakatani</i>	
Cinco Lepra no Pacífico Ocidental e no Japão	55
<i>Michio Miyasaka</i>	
Seis Lepra em África	67
<i>John Manton</i>	
Sete O Percurso da Lepra na Índia	79
<i>James Staples</i>	
Oito Revisitando a História da Lepra no Brasil	91
<i>Euzenir Nunes Sarno, Mauricio Lisboa Nobre, Ximena Ilarramendi</i>	

v

Enquanto no final da Idade Média a lepra praticamente desaparecia do Continente Europeu, logo encontrava sua rota para as Américas. Todavia, no século XV a doença ainda era endêmica em Portugal e na Espanha. Como os primeiros casos chegaram ao Novo Mundo ainda é motivo de discussão, mas pressupõe-se que os primeiros pacientes estavam entre os colonizadores pioneiros. Entretanto, há consenso de que os escravos africanos podem ter contribuído com o maior impulso para a disseminação da doença. O certo é que um século após os portugueses chegarem ao Brasil, o Governador Geral reportava à Coroa Portuguesa em 1600 a existência de numerosos casos da doença em todos os povoados recentemente fundados.¹ E, enquanto os habitantes de Reims, em 1635 na França, realizavam uma procissão solene para agradecer a Deus por tê-los livrado do flagelo,² no Brasil o número de casos estava em contínua ascensão.

Os primeiros relatos da lepra vieram das cidades-porto do Rio de Janeiro (no Sudeste), Bahia e Pernambuco (Nordeste). Nesse interim, as migrações internas ampliavam

1. H.C. Souza-Araújo. *A História da Lepra no Brasil: Volume I: Períodos Colonial e Monárquico (1500 a 1889)* (Rio de Janeiro, Brasil: Imprensa Nacional, 1946).
2. P.A. Hildenfänger, *La Léproserie de Reims du XIII^e ou XVII^e siècle* (Reims, 1906) 233 apud M. Foucault, *Histoire de la folie à l'âge classique* (Gallimard, 1998).

a disseminação da doença. À medida que as regiões geográficas se desenvolviam, os censos locais registravam um aumento progressivo no número de pessoas afetadas pela lepra. Por exemplo, na Região Norte, no início do século XX, a próspera capital do Estado do Amazonas, Manaus, notificou o seu primeiro caso, muito provavelmente devido aos seus fortes laços comerciais com a indústria da borracha, e com as cidades de Belém e Santarém no Pará.³

O primeiro regulamento de controle foi instituído em 1741, numa tentativa de isolar os pacientes mais severamente afetados das suas famílias e da sociedade como um todo. Durante os séculos XVIII e XIX, leprosários foram construídos em todo o país, estando a maioria sob os auspícios de organizações religiosas. Essa política oficial foi reforçada no "Primeiro Congresso Internacional de Leprologia" ocorrido em Berlim em 1897, quando a notificação compulsória, o isolamento dos casos e a vigilância de contatos foram recomendados. As primeiras instituições visavam proteger a população sadia dos perigos representados pela doença.⁴

No início do século XX, médicos interessados em melhorar as condições sanitárias do país, como os renomados Oswaldo Cruz (1872–1917), Carlos Chagas (1879–1934) e Heráclides

3. Souza-Araújo, *A História da Lepra no Brasil*.
4. Souza-Araújo, *A História da Lepra no Brasil*.

91

áreas de baixo risco.¹⁰ É particularmente digno de nota, que nos últimos 10 anos o número de casos novos detectados têm de fato diminuído. Do mesmo modo, o aumento no percentual de casos novos tem se concentrado nos idosos enquanto as taxas de detecção nas crianças têm declinado continuamente, um testemunho do sucesso que as nossas medidas de controle têm alcançado.

Este capítulo apresentou o problema da hanseníase no Brasil sob diferentes perspectivas. Em termos de políticas públicas o país experimentou a exclusão, a segregação, o isolamento e a integração. Do ponto de vista médico, as principais preocupações têm se concentrado no tratamento, na cura, na prevenção e na profilaxia. No nível institucional tivemos os leprosários, as colônias, os hospitais, os preventórios e os educandários. Nas políticas de controle, papéis importantes foram desempenhados pelas organizações filantrópicas e de caridade, ao lado dos setores públicos nos governos federal, estadual e municipal. Tudo isso é parte integrante da história brasileira e da sua sociedade. É lamentável que a hanseníase tenha sido e continue sendo um problema social e político capital, afetando milhares de famílias em todo o país.

**Euzenir Nunes Sarno, Mauricio Lisboa Nobre,
Ximena Illarramendi**
Laboratório de Hanseníase, Instituto Oswaldo Cruz,
Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

10. M. L. Penna, M.L. Oliveira and G.O. Penna, "The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil," *Leprosy Rev* 80, (2009): 332–44.

EUZENIR NUNES SARNO é médica patologista, livre docente na Universidade Federal do Rio de Janeiro e Professor titular de patologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. De 1987 a 2015 foi chefe do Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz. Entre 2003 e 2005 serviu como Vice-Presidente de Pesquisa e Tecnologia na Fundação Oswaldo Cruz. Membro do Grupo Consultor Técnico em Hanseníase da OMS, é também Consultora Técnica do Ministério da Saúde do Brasil. Atualmente é Pesquisadora Senior e conselheira da pós-graduação no Instituto Oswaldo Cruz, e membro do conselho da Associação Internacional de Lepra (2014–2018). euzenir@fiocruz.br. euzenir@fiocruz.br

MAURICIO LISBOA NOBRE é médico dermatologista, atuou como coordenador estadual do programa de controle da hanseníase do Rio Grande do Norte, como representante no Brasil de "The Leprosy Relief Association (LEPRA-UK)" e como consultor do Ministério da Saúde do Brasil. Atualmente é hansenólogo do centro estadual de referência do Rio Grande do Norte e aluno do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (Fiocruz/RJ).

XIMENA ILLARRAMENDI (MD, PhD) é doutora em medicina tropical, trabalha em pesquisa clínica. Em 2011, foi consultora em hanseníase da OPAS para a região das Américas e o Caribe. Atualmente é Pesquisadora Especialista e Membro do Comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz.

9.6 Anexo 6 – Artigo publicado 1

Nobre ML, Dupnik KM, Nobre PJ, Freitas De Souza MC, Düppre NC, Sarno EN, Jerônimo SM. Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State--Brazil. *Lepr Rev.* 2015; 86(4): 335-44.
Disponível em: <http://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Dec15/15-0021.pdf>

Lepr Rev (2015) 86, 335–344

Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State – Brazil

MAURICIO LISBOA NOBRE*, **, ***,
KATHRYN MARGARET DUPNIK**, ****,
PAULO JOSÉ LISBOA NOBRE*****,
MÁRCIA CÉLIA FREITAS DE SOUZA*****,
NÁDIA CRISTINA DÚPPRE*****,
EUZENIR NUNES SARNO***** &
SELMA MARIA BEZERRA JERÔNIMO**, *****,

**Hospital Giselda Trigueiro, Natal/RN, Brazil*

***Instituto de Medicina Tropical do Rio Grande do Norte, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN, Brazil*

****Pós-graduação em Medicina Tropical. Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil*

*****Division of Infectious Diseases and Center for Global Health, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA*

******Departamento de Arquitetura, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN Brazil*

******Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS), Mossoró/RN Brazil*

******Laboratório de Hanseníase, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro/RJ Brazil*

******Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Doenças Tropicais (INCT/DT)*

Accepted for publication 13 August 2015

Summary

Introduction: Leprosy is a public health problem in Brazil where 31,044 new cases were detected in 2013. Rio Grande do Norte is a small Brazilian state with a rate of leprosy lower than other areas in the same region, for unknown reasons.

Objectives: We present here a review based on the analysis of a database of registered leprosy cases in Rio Grande do Norte state, comparing leprosy's

9.7 Anexo 7 – Artigo publicado 2

Moura ML, Dupnik KM, Sampaio GA, Nóbrega PF, Jeronimo AK, do Nascimento-Filho JM, Miranda Dantas RL, Queiroz JW, Barbosa JD, Dias G, Jeronimo SM, Souza MC, **Nobre ML**. Active surveillance of Hansen's Disease (leprosy): importance for case finding among extra-domiciliary contacts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2093. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597486/pdf/pntd.0002093.pdf>

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

Active Surveillance of Hansen's Disease (Leprosy): Importance for Case Finding among Extra-domiciliary Contacts

Maria L. N. Moura¹, Kathryn M. Dupnik^{2,3}, Gabriel A. A. Sampaio¹, Priscilla F. C. Nóbrega¹, Ana K. Jeronimo¹, Jose M. do Nascimento-Filho¹, Roberta L. Miranda Dantas¹, Jose W. Queiroz^{2,4}, James D. Barbosa⁴, Gutemberg Dias⁵, Selma M. B. Jeronimo^{1,2,4*}, Marcia C. F. Souza⁶, Maurício L. Nobre^{7,8}

1 Department of Biochemistry, Biosciences Center, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil, **2** Division of Infectious Diseases, Weill Cornell Medical College, New York, New York, United States of America, **3** Institute of Science and Technology of Tropical Diseases (INCT-DT), Natal, RN, Brazil, **4** Health Post-Graduate Program, Health Sciences Center, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil, **5** State University of Rio Grande do Norte, Mossoró, RN, Brazil, **6** National Institute of Social Security (INSS), Mossoró, RN, Brazil, **7** Post-Graduate Graduate Program in Tropical Medicine, Oswaldo Cruz Institute, Focuz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **8** Hospital Geral da Tríplice, Natal, RN, Brazil

Abstract

Hansen's disease (leprosy) remains an important health problem in Brazil, where 34,894 new cases were diagnosed in 2010, corresponding to 15.3% of the world's new cases detected in that year. The purpose of this study was to use home visits as a tool for surveillance of Hansen's disease in a hyperendemic area in Brazil. A total of 258 residences were visited with 719 individuals examined. Of these, 82 individuals had had a previous history of Hansen's disease, 209 were their household contacts and 428 lived in neighboring residences. Fifteen new Hansen's disease cases were confirmed, yielding a detection rate of 2.0% of people examined. There was no difference in the detection rate between household and neighbor contacts ($p = 0.615$). The two groups had the same background in relation to education ($p = 0.510$), household income ($p = 0.582$), and the number of people living in the residence ($p = 0.188$). Spatial analysis showed clustering of newly diagnosed cases and association with residential coordinates of previously diagnosed multibacillary cases. Active case finding is an important tool for Hansen's disease control in hyperendemic areas, enabling earlier diagnosis, treatment, decrease in disability from Hansen's disease and potentially less spread of *Mycobacterium leprae*.

Citation: Moura MLN, Dupnik KM, Sampaio GAA, Nóbrega PFC, Jeronimo AK, et al. (2013) Active Surveillance of Hansen's Disease (Leprosy): Importance for Case Finding among Extra-domiciliary Contacts. *PLoS Negl Trop Dis* 7(3): e2093. doi:10.1371/journal.pntd.0002093

Editor: Christian Johnson, Fondation Raoul Follereau, France

Received: March 1, 2011; **Accepted:** January 23, 2013; **Published:** March 14, 2013

Copyright: © 2013 Moura et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was funded by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and by the Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Doenças Tropicais (INCT-DT) (<http://INCT-DT.org/>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: smbj@cbufn.br

Introduction

Hansen's disease, as leprosy is called in Brazil, is an infectious disease of insidious onset, caused by *Mycobacterium leprae*. [1–3] Transmission is thought to occur primarily via the airborne route from people with multibacillary disease. A great challenge to disease control is the identification of people at risk of infection and development of disease. [4–6] Time between infection and disease development can vary and be five or more years after exposure; this makes interruption of transmission more challenging and it is difficult to identify areas at highest risk. [7–9] In endemic areas, the majority of individuals infected with *M. leprae* do not develop disease, [10;11] and it is believed that disease development is associated with close and prolonged contact with untreated people with multibacillary disease, [12;13] as well as genetic [14–16] and socioeconomic factors. [17;18]

A significant challenge to interruption of transmission of *M. leprae* by early diagnosis of Hansen's disease is that initial skin lesions can be very discrete and asymptomatic. For this reason,

different strategies for case finding have been investigated. Van Beers et al (1999) observed that the risk for Hansen's disease in a highly endemic area was higher in household contacts or neighbors with direct contact with a case, compared to households without direct contact. [19] Studies of spatial clustering have shown that physical distance can define risk groups associated with disease occurrence. Høeften et al (2008) identified an area with radius of 10 meters from the index case as being the highest risk for development of Hansen's disease. [20]

The introduction of multidrug therapy (MDT) in 1981 resulted in a drastic shift in the global distribution of Hansen's disease, and has been responsible for a significant decrease in new case detection in the past few decades. [21;22] Despite this advance, Hansen's disease continues to be endemic in many countries, including Brazil, which has the second highest detection rate worldwide, [23] 1.54 cases/10,000 inhabitants [24;25] Rio Grande do Norte (RN), a state located in the northeast of Brazil, has traditionally had a lower case detection rate than neighboring states, yet an increase in new case detection during the last decade has been documented. [26]

9.8 Anexo 8 – Artigo submetido à PLOS Neglected Tropical Diseases

Nobre ML, Illarramendi X, Hacker MA, Dupnik KM, Nery JAC, Jeronimo AK, Sarno EN. Multibacillary leprosy by population groups: lessons from a cross-sectional study. Submetido ao PLoS Neglected Tropical Diseases

PLOS Neglected Tropical Diseases

Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: lessons from a cross-sectional study --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNTD-D-16-01665
Full Title:	Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: lessons from a cross-sectional study
Short Title:	Multibacillary leprosy in Brazil
Article Type:	Research Article
Keywords:	Leprosy; Epidemiology; Sex; Age groups; control
Corresponding Author:	Mauricio Lisboa Nobre, M.D. Fundacao Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, RJ BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Fundacao Oswaldo Cruz
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Mauricio Lisboa Nobre, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Mauricio Lisboa Nobre, M.D. Ximena Illarramendi Mariana de Andrea Hacker Kathryn Margaret Dupnik José Augusto da Costa Nery Selma Bezerra Jerônimo Euzenir Nunes Sarno
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Background Leprosy remains an important public health problem in the world, especially in Brazil where 31,064 new cases were diagnosed in 2014, the highest new case detection rate (NCDR) among endemic countries. The disease is caused by <i>Mycobacterium leprae</i>, an intracellular pathogen spread by patients with multibacillary (MB) leprosy. This study was designed to identify population groups most at risk for MB disease in Brazil.</p> <p>Methods A national databank of cases reported in Brazil from 2001 to 2013, was used to evaluate epidemiological characteristics of MB leprosy. Additionally, the databank of a leprosy reference center was used to determine factors associated with higher or lower bacillary loads.</p> <p>Results A total of 541,090 cases of leprosy were analyzed. NCDRs increased with age, especially for men with MB leprosy, reaching 44.8 new cases/100,000 population in 65-69 year olds. Male cases and patients older than 59 years had twice the odds of MB leprosy than females and younger cases (OR=2.36, CI95%=2.33-2.38; OR=1.99, CI95%=1.96-2.02, respectively). Bacillary load was higher in male than in female, and in patients aged 20-39 and 40-59 years compared to the other age groups. From 2003 to 2013, there was a progressive reduction in annual NCDR, and an increase in the percentage of MB cases and of elderly patients in Brazil. These data suggest reduction of leprosy transmission.</p> <p>Conclusion</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

71 **Abstract**

72 *Background*

73 Leprosy remains an important public health problem in the world, especially in Brazil where 31,064 new
74 cases were diagnosed in 2014, the highest new case detection rate (NCDR) among endemic countries.
75 The disease is caused by *Mycobacterium leprae*, an intracellular pathogen spread by patients with
76 multibacillary (MB) leprosy. This study was designed to identify population groups most at risk for MB
77 disease in Brazil.

78 *Methods*

79 A national databank of cases reported in Brazil from 2001 to 2013, was used to evaluate epidemiological
80 characteristics of MB leprosy. Additionally, the databank of a leprosy reference center was used to
81 determine factors associated with higher or lower bacillary loads.

82 *Results*

83 A total of 541,090 cases of leprosy were analyzed. NCDRs increased with age, especially for men with
84 MB leprosy, reaching 44.8 new cases/100,000 population in 65-69 year olds. Male cases and patients
85 older than 59 years had twice the odds of MB leprosy than females and younger cases (OR=2.36,
86 CI95%=2.33-2.38; OR=1.99, CI95%=1.96-2.02, respectively). Bacillary load was higher in male than in
87 female, and in patients aged 20-39 and 40-59 years compared to the other age groups. From 2003 to
88 2013, there was a progressive reduction in annual NCDR, and an increase in the percentage of MB
89 cases and of elderly patients in Brazil. These data suggest reduction of leprosy transmission.

90 *Conclusion*

91 Public health policies for leprosy control in endemic areas in Brazil should include activities especially
92 addressed to men and to the elderly in order to further reduce *M. leprae* transmission.

93

94

95

97 **Author's summary**

98 Leprosy is caused by *Mycobacterium leprae*, a bacilli transmitted by patients with the multibacillary (MB)
99 form of disease. Men and elderly are more likely to have MB leprosy than women and younger patients.
100 Possible factors reported in the literature are increased exposure to the bacillus, long incubation period
101 for MB leprosy and decreased access to healthcare resulting in delayed diagnosis. In this research we
102 found that the odds ratio for MB leprosy is twice higher for men compared to women in all Brazilian
103 states, despite their endemic level. The same was observed for patients aged 60 or more years old
104 compared to younger cases. Detection rates for MB cases were higher for men and elderly diagnosed
105 without disabilities, showing that endemic level and late diagnose are not enough to explain this
106 association. Additionally, we showed that *M. leprae* load is higher in men than in women, despite timely
107 detection. These findings are relevant, once outreach activities to diagnose leprosy in Brazil have been
108 focused on school surveys, detecting children who most likely have non-contagious paucibacillary
109 leprosy. To prevent transmission within the community, supplementary activities need to be applied to
110 population groups at highest risk for multibacillary leprosy. As such, we suggest that specific strategies
111 should be adopted to effectively reach men and the elderly for screening, diagnosis, and treatment of
112 leprosy.

113
114
115
116
117
118
119
120
121

122 **Introduction**

123 Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae* infection [1]. In 2014, there were
124 213,899 cases of leprosy diagnosed worldwide, of which 8.8% were in children [2]. Between 2007 and
125 2013, more than 95,000 people diagnosed with leprosy in the world had already physical deformities, an
126 indicator of delayed detection [3]. Although diagnosis of leprosy has decreased globally, this could reflect
127 a reduction in active case finding activities, rather than a decline in transmission [4,5].

128 For treatment purposes, a field operational classification based on the number of skin lesions is
129 available: paucibacillary (PB) leprosy has one to five skin lesions, and multibacillary (MB) patients have
130 six or more skin lesions [6]. MB cases occur in people with weak cell-mediated immune response against
131 *M. leprae*, who develop high bacillary load and become the main source of infection [7]. Therefore,
132 strategies to stop transmission should include measures to diagnose and treat MB cases. However,
133 screening campaigns generally search for skin lesions with loss of sensation even though in 30% of
134 patients, especially in those with MB leprosy, this finding can be absent [8]. School children surveys are
135 used as a strategy for early diagnosis [9], but MB cases are less common in children [10]. Thus, a
136 question remains: Are current control strategies successful in effectively stopping *M. leprae*
137 transmission?

138 In 2014 Brazil detected 31,064 new cases of leprosy, the second highest number of cases in the
139 world; 65.9% of new patients were MB [2]. This study analyzes epidemiologic patterns of MB cases in
140 Brazil, in order to discuss alternative strategies for early detection, interrupting leprosy transmission.

141

142

143

144

145

146

147 **Methods**

148 *Study Design*

149 Data of the national government database of leprosy cases diagnosed in Brazil (2001-2013) were
150 used for the epidemiological trend evaluation of MB cases. In addition, data on bacillary load by patients
151 groups was obtained from a database at a leprosy referral center, Souza Araújo Outpatient Clinic
152 (Ambulatório Souza Araújo, ASA/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil).

153 *Source of data*

154 Brazil monitors mandatory notifiable conditions using SINAN (National Notifiable Diseases
155 Information System). For each new case, a report form is filled at the health units, and sent to the central
156 health services where data are digitalized and transferred from municipalities to States, and to the
157 national database [11]. Until mid-2015 de-identified information in the national databases was freely
158 accessible through the Informatics Department of the Public Health Care System (DATASUS).

159 All data were obtained from DATASUS on June 2, 2015. New cases, defined by the Ministry of
160 Health as cases of leprosy with no previous treatment [12], were included. Sex, age group and
161 operational classification were used as classifying variables. Cases with missing information regarding
162 one of these variables were excluded. Physical disabilities caused by leprosy were classified as grade
163 zero when patients had no problem in eyes, hands or feet; grade one when there was anesthesia in
164 hands, feet or eyes; and grade two when there were visible deformities in hands, feet or eyes, or severe
165 visual impairment [12]. As disability grade is an indirect indicator of diagnosis delay [8], rates were
166 calculated separately for patients without physical impairment (disability grade 0) to reduce the influence
167 of late diagnosis in progression to MB leprosy. Given that detection rates for MB leprosy have been
168 related to leprosy endemicity, which is variable in Brazil, we looked for the relation of sex, age groups and
169 MB rates by states.

170 To evaluate bacillary load variations, all new cases treated at ASA/Fiocruz from 1990 to 2014
171 were analyzed using de-identified data on sex, age, disability grade and bacillary index (BI) at diagnosis.
172 In Brazil BI is calculated using Ridley's logarithmic scale (0 to 6+) [13]. Cases classified as indeterminate

173 or pure neural leprosy, which present higher probabilities for misdiagnosis and those with missing
174 information regarding any variable were excluded.

175 *Calculation of epidemiological indicators*

176 National data on leprosy were categorized by year of diagnosis, sex and age group. Population
177 data were obtained from the IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics) [14]. Age was
178 assigned with DATASUS age group definitions: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-
179 79, and 80 or more years of age.

180 New case detection rate (NCDR) is the number of new cases per 100,000 people, per year. Sex
181 ratio is the quotient of NCDR in men to NCDR in women. Mean NCDRs were calculated as the arithmetic
182 mean of annual new cases from 2001-2013, divided by the population in mid-2007. Mean NCDRs were
183 calculated by sex and by age group using arithmetic mean of cases (2001-2013) and corresponding
184 population at mid-2007. Mean NCDRs were also calculated by operational classification.

185 Mean NCDRs by age groups were calculated separately for three time periods: 2002–2005;
186 2006–2009 and 2010–2013, to ascertain whether there were changes on age pattern distribution related
187 to reduction in the annual NCDRs.

188 *Statistical analysis*

189 Data were exported to Microsoft Excel worksheets (version 14.0.4760.1.000/2010). Statistical
190 analysis was performed in Openepi (version 3.03a) and SPSS (version 22) using chi (χ)² test (Pearson)
191 to compare rates between selected groups. Annual coefficients means were compared between men and
192 women for all age groups using analyses of variance (ANOVA). Linear regression was used to test
193 gender differences for the time curves. BI was compared among study groups using Kruskal Wallis test.
194 Confidence interval was established at 95%, thus a p-value less than 0.05 was considered to be
195 statistically significant.

196 *Ethical considerations*

197 The protocol for this study was reviewed and approved by the Universidade Federal do Rio
198 Grande do Norte Ethical Committee (CAA 06189612.9.0000.5537).

199 **Results**

200 A total of 543,677 new cases of leprosy were reported in Brazil from 2001-2013, 99.5%
 201 (n=541,090) were included in this study, of which 54.8% were men, 6.4% were children under 15 years
 202 and 17.5% were 60 or more years of age. Most cases (89%) were evaluated for disability grade at
 203 diagnosis, of whom 64% (n=347,834) had no disability and 6% had disability grade 2. NCDR increased
 204 from 2001 to 2003 and progressively reduced to 15.68 new cases/100,000 population in 2013. The
 205 decrease in NCDR for both women and men was similar over the 13 years (regression coefficient t
 206 test=1.97; p=0.061). The proportion of newly diagnosed leprosy cases which were MB increased 11.6%.
 207 The percentage of new cases with 60 or more years of age increased 6% while the proportion of new
 208 cases in children under 15 years of age was variable (table 1).

209

210

Table 1. Annual indicators for leprosy in Brazil (2001-2013)

Year	Number of new cases	NCDR	Sex ratio	% of MB	% of cases by age group	
					< 15	≥ 60
2001	45,859	25.97	1.23	53.5	7.8	16.1
2002	49,410	27.58	1.20	53.0	7.8	15.6
2003	51,759	28.63	1.18	51.3	8.0	15.2
2004	50,461	27.51	1.21	52.3	8.0	16.0
2005	49,318	26.58	1.19	53.1	8.1	16.1
2006	44,885	23.96	1.20	54.0	7.7	17.0
2007	41,586	21.95	1.26	55.7	7.5	18.0
2008	39,943	20.86	1.28	57.1	7.5	17.9
2009	38,229	19.75	1.25	57.8	7.2	18.8
2010	32,540	16.64	1.27	58.9	7.1	19.0
2011	34,766	17.61	1.30	61.9	6.9	19.7
2012	33,904	17.02	1.34	63.9	6.8	20.9
2013	31,017	15.68	1.26	65.1	7.7	22.0

211

212

NCDR: New Case Detection Rates per 100,000 residents. Sex ratio: quotient of NCDR in men to NCDR in women. MB: multibacillary cases.

213 During the study period, the number of cases in males was significantly higher than in females
214 ($\chi^2=6.12$; $p<0.001$). The odds of presenting with MB leprosy were twice as high in men than in women
215 (OR=2.36, CI95%=2.33-2.38), which was similar for leprosy patients detected earlier, with disability grade
216 zero at diagnosis (OR=2.22; CI95%=2.19-2.25). Patients aged 60 years old or more had twice the odds
217 of being classified as MB than those under 60 years of age (OR=1.99, CI95%=1.96-2.02); a similar
218 pattern was observed for patients without disabilities (OR=1.69; CI95% 1.65-1.72). These findings were
219 observed for all Brazilian States unrespect of their level of endemicity for leprosy (supplementary table 2).

220 Mean NCDRs by age group increased from 1.05 in 0-4 years to a peak of 45.22 cases/100,000
221 population in 65-69 years ($p<0.0001$) and was higher for people between 60-69 years of age in three time
222 periods evaluated (2002-2005, 2006-2009 and 2010-2013). These rates have significantly reduced in all
223 age groups (all $\chi^2>5.99$; $p<0.0001$) (figure 1). NCDR in both sexes was similar for children and
224 adolescents (mean differences <0.5), but it was significantly higher in adult males than in females (figure
225 2), except for those aged 40-59 (mean difference=5.99, $p=0.069$). The largest difference in NCDR
226 between males and females was in the 60 years or older age group (mean difference >20 , $p<0.0001$). PB
227 leprosy predominated in females in all age groups, whereas MB cases progressively increased in males
228 with age (figure 3). Similar results were observed in patients with disability grade zero, ie. earlier
229 diagnosed patients.

230 The mean NCDR (2001-2013) by sex and operational classification according to age group
231 indicated that the total mean NCDR by age groups was mainly influenced by male MB cases. For
232 females (PB or MB) and for males with PB leprosy, mean NCDR remained under 20 cases/100,000
233 population in all age groups. However, the NCDR of males with MB, increased steeply above 19 years of
234 age and peaked at 44.8/100,000 population in 65-69 years age group (figure 3). These differences were
235 observed also for patients detected earlier, with a progressive increase of NCDR with age for men with
236 MB leprosy, while detection rates remained stable in PB leprosy with predominance of women for all age
237 groups (figure 4).

238 The bacillary load data from 2,253 leprosy cases at a reference center were included (figure 5). BI
239 was significantly higher in patients 20-39 years old compared with other age groups (Kruskal Wallis
240 test=100.59, $p<0.0001$), and it was higher in male than female patients (Median test=129.852, $p<0.0001$).
241 Although patients with disability grade >0 had significantly higher BI than patients with disability grade =0
242 (Median test=90.821, $p<0.0001$), BI remained significantly higher in males than in females independent
243 of disability grade =0 or disability grade >0 (Median test=14.423, $p<0.001$ and Median test=85.383,
244 $p<0.001$, respectively). When analyzing only MB classified cases (figure 6), BI was significantly higher in
245 men than women in the 20-39 and 40-59 age groups (Median test =13.618 and 12.491, respectively;
246 $p<0.0001$).

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

264 Discussion

265 Decrease in the NCDR in countries where leprosy was previously endemic, such as Norway,
266 United States and Japan was accompanied by an increase in sex ratio, in the percentage of elderly and
267 MB among new cases [15,16]. In our study, sex ratio was stable over time, but the progressive reduction
268 of annual NCDR together with progressive increase in percentage of elderly and MB cases could indicate
269 decrease in leprosy transmission in Brazil.

270

271 *Leprosy and sex*

272 Male predominance in leprosy is reported in different parts of the world [1,17-19]. This association
273 could be related to greater exposure of men to the *M. leprae* bacillus or by the lack of women undergoing
274 a full physical examination in some cultures [18]. There are also reports of more MB leprosy in men [16-
275 19] In Brazil, this has been observed and attributed to men being less attentive to their health leading to
276 later diagnosis and progression to MB leprosy [20]. However, our results show that rates of MB leprosy
277 were higher in men than in women in leprosy *per se* as well as in early diagnosed cases. This association
278 was observed in different states within Brazil regardless of background rates of leprosy. Additionally, we
279 observed that bacterial load (BI) was higher in males, even when considering only patients without
280 disability at diagnosis. This suggests that factors other than the level of endemicity for leprosy and
281 decreased opportunities for diagnosis may be involved in the development of MB leprosy and higher BI in
282 men.

283 A recent study using random-effects models to evaluate the outcome of infection with ten major
284 human pathogens, including *M. leprae*, concluded that differences in response to infection were more
285 associated with physiologic than with behavioral risk factors [21]. In our study, sex ratio for leprosy was
286 similar in people less than 20 years of age and then became progressively larger with age, a finding
287 reported by other authors [16,18]. Our finding showed that the higher incidence of MB cases in males
288 influenced the overall NCDR. Studies in experimental models of intracellular pathogens, such as
289 *Leishmania* sp [22], *Paracoccidioides brasiliensis* [23], *Mycobacterium marinum* [24], *M. avium* [25] and

11

290 *M. tuberculosis* [26], demonstrated that while estrogen stimulates cellular immune response to these
291 pathogens, with increase in antigen-specific CD4 T cells and IFN- γ secretion, testosterone stimulates
292 production of anti-inflammatory cytokines associated with Th2 response, such as IL-10 and IL-4, and
293 increase in antibody levels. In all experimental models tested more serious lesions and higher parasite
294 burdens were observed in males or in females previously treated with testosterone. Our results showed
295 higher BI in men from the age of 20, with significantly higher bacterial load in men with 20-59 years of
296 age. Therefore, these findings support the hypothesis that sexual hormones influence human response to
297 *M. leprae* infection, leading to higher bacillary load and multibacillary disease frequency in adult men.

298

299 *Leprosy and Age*

300 Our results showed a higher NCDR in elderly in all 3 time periods studied (2002-2005, 2006-2009
301 and 2010-2013). Similar findings were observed in Japan [27], Mexico [19] and Korea [28]. In Norway,
302 the peak NCDR moved from 15-29 years of age in the mid 1800's [15], when life expectancy was only
303 36.3 years [29] to people older than 50 years in early 1900s, concomitant to the increase in life
304 expectancy [30]. Similarly, leprosy incidence peaked in adults in Congo [31] and even in children in the
305 Philippines [32] when life expectancy in those countries was under 41 years of age [29,33]. These
306 findings suggest that the association of leprosy with older age could be dependent of the life expectancy
307 of the population.

308 It is observed that during leprosy decline in different countries, there is an increase in the
309 percentage of new cases who are elderly. This is expected because as transmission of *M. leprae*
310 decreases, younger people are less exposed to the bacillus and only the prior infected individuals
311 develop leprosy at a later time. This is accompanied by an increase in the percentage of MB patients,
312 since this clinical type of disease has a longer incubation period [15,16,19,34]. These trends were
313 observed in our study, which may signal reduction of transmission in Brazil as a whole. However,
314 significant association between leprosy and people aged 60 or older was seen in all Brazilian states,
315 including the ones with lower NCDR, as in Rio Grande do Sul (OR=1.86, CI95%=1.49-2.32) where mean

12

316 NCDR was 1.7 cases/100,000 population, but also in Mato Grosso, (OR=1.94, CI95%=1.83-2.07) where
317 mean NCDR was 104,5 cases/100,000 residents.

318 Usually the association between leprosy and the elderly is discussed only under the light of
319 decreased transmission and longer incubation period for MB disease, but other potential contributing
320 factors could include the immune system dysregulation associated with aging and increased susceptibility
321 to infectious diseases [35]. For example, the elderly have decrease in monocyte and neutrophil function,
322 decrease in CD28 co-stimulatory molecule expression [36], reduction in phagocytic capacity, decreased
323 antigen presentation and a change in cytokine profile from Th1 to Th2 [35]. Thus, key steps required for
324 defense against *M. leprae* are potentially compromised with aging, and may be involved in the higher
325 incidence of leprosy in older age groups.

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342 **Final considerations**

343 We showed that in Brazil MB leprosy is more frequent in men and in the elderly. Although reasons
344 for these findings are unclear, NCDs for MB-classified elderly men directly influences the high general
345 NCD registered for the country. As MB patients can transmit *M. leprae*, we advise targeting specific
346 case detection strategies to men and elderly people to further reduce transmission, in addition to
347 preventing disability as a result of early diagnosis and treatment.

348 In Brazil, the National Health System is based on family health teams, who are responsible for
349 leprosy control among other health issues. These teams are multidisciplinary and usually composed of
350 doctors, nurses and community health workers. The team visits household units for general medical care
351 [37]. This opportunity should be considered an important means to exam elderly people, who sometimes
352 have less access to health services due to decrease in mobility and independence [38]. This should be
353 routine for evaluation and surveillance of leprosy household contacts.

354 It has been reported that men have less access to health services in Brazil, due to work hours and
355 cultural factors [39]. Therefore, specific campaigns for leprosy case finding that accommodate these
356 challenges should also be considered in endemic regions. The Brazilian Ministry of Health has a
357 specialized department that focuses on men's health and can be a resource in leprosy control activities.
358 This department develops activities specifically for men, addressing HIV prevention, erectile dysfunction,
359 benign prostatic hypertrophy, prostate cancer and treatment of alcohol abuse [39]. In endemic areas,
360 these activities could be taken to search for MB leprosy in men.

361 It is important to consider that rapid serological tests with high sensibility and specificity to detect
362 MB leprosy are currently available commercially in Brazil [40] and can be used as an adjunctive tool in
363 diagnostic campaigns, especially for specific population groups where MB leprosy is more frequent. All
364 these facilities can be employed to improve MB leprosy detection and to accelerate the reduction of this
365 serious public health problem in Brazil.

366

367

9.9 Anexo 9 – Artigo submetido à Leprosy Review

Nobre ML, Amorim FM, Souza MCF, Neves-Manta FS, Esquenazi D, Moraes MO, Jerônimo SMB, Sarno EN. Leprosy and the elderly – a field for further research. Submetido à Leprosy Review.

Leprosy Review Multibacillary leprosy and the elderly: a field for further research –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Full Title:	Multibacillary leprosy and the elderly: a field for further research
Short Title:	Multibacillary leprosy and the elderly
Article Type:	Original Papers
Keywords:	leprosy; elderly; transmission; serology; control.
Corresponding Author:	Mauricio Lisboa Nobre Instituto de Medicina Tropical (UFRN) Natal, RN BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Instituto de Medicina Tropical (UFRN)
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Mauricio Lisboa Nobre
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Mauricio Lisboa Nobre Francianne Medeiros Amorim Márcia Célia Freitas de Souza Fernanda Saloum Neves-Manta Danuza Esquenazi Milton Ozorio Moraes Selma Maria Bezerra Jerônimo Euzenir Nunes Sarno
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Introduction - Leprosy is an important public health problem in Brazil where 28,761 new cases were diagnosed in 2015 and 7.3% were among children, indicating active transmission. Objectives - This study was designed to analyze leprosy indicators in a Brazilian municipality (Mossoró, RN) and to identify the burden of Mycobacterium leprae infection among elderly residents using ML-Flow assay. Results - Leprosy continues to be hyperendemic in Mossoró and does not present signs of decline. However, both the general new case detection rate and the detection of MB cases were higher among 60-79-year-olds. The percentage of new MB cases classified as MB rose progressively by age group and reached a peak of 67.7% among those with 60 or more years of age (180/266). A hyperendemic neighborhood was selected for diagnostic campaign and a total of 504 elderly individuals were examined. The ML Flow test was strongly positive in four people (0.8%) and all of them presented qPCR positive for M.leprae in nasal swabs. Two new MB cases were confirmed, one of which without any cutaneous lesions. Conclusions - MB leprosy appears to be more frequent among the elderly regardless of whether the disease is experiencing a period of decline. According to our results and literature review we hypothesized that the greatest incidence of leprosy apparently is related to the life expectancy of the population. These characteristics suggest that anti-PGL-1 serology may be useful for diagnosing untreated MB leprosy among the elderly in endemic areas, interrupting the transmission of M.leprae through MDT.

Multibacillary leprosy and the elderly: a field for further research

Mauricio Lisboa Nobre^{1,2,3}, Francianne M. Amorim², Márcia Célia Freitas de Souza⁴, Fernanda Saloum Neves-Manta⁵, Danuza Esquenazi⁵, Milton Ozorio Moraes⁵, Selma Maria Bezerra Jeronimo^{2,6}, Euzenir Nunes Sarno⁵.

¹Hospital Giselda Trigueiro, Natal/RN, Brazil;

²Instituto de Medicina Tropical do Rio Grande do Norte, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN, Brazil;

³Post-graduate Program in Tropical Medicine, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil;

⁴Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS), Mossoró/RN, Brazil;

⁵Laboratório de Hanseníase, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil;

⁶Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Doenças Tropicais (INCT-DT), Salvador/BA, Brazil;

Corresponding author: Mauricio L. Nobre, Instituto de Medicina Tropical do RN (IMT-RN), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Av. Sen. Salgado Filho, 3000-Lagoa Nova. CEP: 59078-900- Natal-RN – Brazil. Phone: +55 084 3342-2286. Email: nobreml@gmail.com

Abstract

Introduction – Leprosy is an important public health problem in Brazil where 28,761 new cases were diagnosed in 2015 and 7.3% were among children, indicating active transmission. *Objectives* – This study was designed to analyze leprosy indicators in a Brazilian municipality (Mossoró, RN) and to identify the burden of *Mycobacterium leprae* infection among elderly residents using ML-Flow assay. *Results* – Leprosy continues to be hyperendemic in Mossoró and does not present signs of decline. However, both the general new case detection rate and the detection of MB cases were higher among 60-79-year-olds. The percentage of new MB cases classified as MB rose progressively by age group and reached a peak of 67.7% among those with 60 or more years of age (180/266). A hyperendemic neighborhood was selected for diagnostic campaign and a total of 504 elderly individuals were examined. The ML Flow test was strongly positive in four people (0.8%) and all of them presented qPCR positive for *M.leprae* in nasal swabs. Two new MB cases were confirmed, one of which without any cutaneous lesions. *Conclusions* – MB leprosy appears to be more frequent among the elderly regardless of whether the disease is experiencing a period of decline. According to our results and literature review we hypothesized that the greatest incidence of leprosy apparently is related to the life expectancy of the population. These characteristics suggest that anti-PGL-1 serology may be useful for diagnosing untreated MB leprosy among the elderly in endemic areas, interrupting the transmission of *M.leprae* through MDT.

Introduction

Leprosy continues to be an important public health problem in the world since Multidrug therapy (MDT) did not result in the expected decrease of new detected cases annually. Some authors believe we are living in a troublesome time for disease control globally and the fight against leprosy seems to have stalled, making necessary the adoption of new strategies which effectively reduce the transmission of *Mycobacterium leprae* (1,2).

Brazil reported 28,761 new cases of leprosy in 2015, of which 2,113 were diagnosed among children under 15 years (7.3%) and 1,880 (7.5% of assessed patients) were detected with disability grade 2 (3). These data show that leprosy continues to be an important public health problem with active transmission in the country and remains an important cause of permanent disability.

Leprosy is hyperendemic in the municipality of Mossoró, located in the State of Rio Grande do Norte (RN), in northeastern Brazil. From 2001 to 2013 the municipality presented a mean new cases detection rate (NCDR) of 45.4 new cases per 100,000 residents (4) and, despite constant diagnostic campaigns, good surveillance of leprosy household contacts and high coverage of MDT during several years, the NCDR have not shown signs of decreasing over the years.

The main source of infection with *M. leprae* is believed to be the contact with patients with multibacillary (MB) leprosy; therefore, it would seem logical that the strategies for interrupting transmission would include activities aimed at detecting and treating individuals with this form of leprosy. However, diagnostic campaigns generally search for skin lesions with sensory loss which sometimes is not presented in MB cases (5).

The objective of this study was to analyze the leprosy indicators in the municipality of Mossoró, RN, with special attention to MB leprosy. In an attempt to reduce the source of infection by *M. leprae* in the community, NCDR of this form of disease were calculated by age group and by municipal surroundings aiming to identify target population and areas for the development of new strategies for MB cases detection.

Material and Methods

Data collection

The number of cases notified in the municipality from 2001-2013 were obtained from the State Health Department (SES-RN) database, called SINAN (from Portuguese National Notifiable Diseases Information System). Data regarding the overall population of Mossoró (2001-2013) by neighborhood, age and sex was obtained from IBGE (from Portuguese, the Brazilian Institute of Geography and Statistics).

Epidemiological Indicators

The main indicators utilized for leprosy monitoring were calculated (6). SINAN data was analyzed using Epi Info (Version 7.0.9.7), generating data tables grouped by year of diagnosis, neighborhood of residence, sex, age group and operational classification. The tables were exported to Microsoft Excel (Version 14.0.4760.1.000) where indicators were calculated. The average NCDR (2001-2013) was obtained by dividing the average annual number of new cases (by neighborhood of residence and age groups) by the population in 2007. The results are expressed by 100,000 inhabitants.

Study population

Mossoró has an estimated population of 291,937 residents in 2016. The Census of 2010 identified that 91.3% of the population was urban, 23.5% of the residents were under 15-years-old, and 9.3% were 60-years-old or older (7). From 2001-2013 the neighborhood of Belo Horizonte and residents from 60-79 years presented the highest average NCDR of MB leprosy of the municipality, explaining the selection of these groups for active case-finding in 2016. In the parts of the neighborhood covered by the Family Health Strategy the estimated population is 6,052, of which 665 are 60 years-old or older and were the target population of this study.

Procedures

1. Serology: Considering that a very high percentage of patients with MB leprosy present positive anti-PGL-1 serology, the ML Flow test (produced by the Federal University of Goiás, Brazil) was utilized for

the selection of seropositive patients for medical evaluation. The results were analyzed according to the previously published protocol and classified as negative, 1+, 2+, 3+ or 4+ (8).

2. Home visits: a team consisting of twelve nursing students and seven community health workers visited all of the households in the study area. The study objectives were explained to the individuals 60-years-old or older through a term of free and informed consent and the volunteers conducted the serological test.

3. Evaluation at the health clinic: All seropositive residents underwent a total body dermatological examination and a simplified neurological evaluation. Consultations were conducted by two physicians, specialists in leprosy.

4. Bacillary loads: All residents with strongly positive serology (3+ or 4+) underwent slit skin smears of both earlobes and elbows according to the nationally utilized protocol (9).

5. Skin biopsy: Given that one of the participants with strongly positive serology presented positive bacilloscopy in an area despite he had no visible skin lesions, a skin biopsy was taken to assess possible cutaneous infiltration in this patient and two other similar cases (strongly positive serology without clinical signs of leprosy).

6. Polymerase chain reaction (PCR): Skin biopsy specimen and nasal mucosal swabs were used to investigate the presence of *M. leprae* DNA by PCR. DNA extraction was performed according to previously published protocols (10, 11). The 85B DNA and 16S rDNA were targeted by the StepOne Real-Time System (Life Technologies).

Ethical considerations

This study was previously approved by the Ethical Research Committee of the Federal University of Rio Grande do Norte (CAA 06189612.9.0000.5537).

Results

From 2001 to 2013, 1,396 new cases of leprosy were reported in Mossoró, RN, of which 55.4% were among women, 48.9% were MB, 9.7% were among children less than 15 years old, and 19.1% were among the elderly (60 or more years) (Table 1).

The NCDR increased with age at diagnosis, reaching a peak at 60-79 years, which reflects the NCDR of the MB cases (Figure 1). Similarly, the percentage of MB cases increased with age: from 15% among children 0-14 years-old to the maximum value of 74% among the elderly 80 years-old or older (Figure 2).

Of the 27 areas of Mossoró, 14 (51.8%) presented MB leprosy mean NCDR above 10 for 100,000 residents. It is worth noting two neighborhoods with hyperendemic levels called "Santo Antônio" and "Belo Horizonte" (Figure 3).

During home visits, 531 (79.7%) elderly residents of Belo Horizonte were located and invited to participate in the study. Of these, 504 volunteers performed the ML Flow test (188 men and 316 women). The results were positive in 5 individuals (3 men and 2 women). One participant, with no signs of leprosy, had an ML Flow result of 1+ and was just provided with orientation regarding the disease. The results of the other four participants are presented in Table 2.

The two cases with positive bacillary loads and histopathological findings conclusive for leprosy started treatment with MDT/MB.

Discussion

The study confirms that Mossoró, RN is a hyperendemic municipality with yearly NCDR above 33 new cases/100,000 population in studied period. Important increase in detection can be seen in years with intense diagnostic campaigns such as 2005 (13, 14). It is worrying to observe that in three of the eleven years studied, the percentage of new cases with disability grade 2 was greater than or equal to 9.9%, including in 2005 despite increased detection.

Unlike the patterns observed during periods of decline of leprosy (15, 16, 17), the epidemiological indicators suggest active transmission of the disease in the municipality with a high percentage of new cases among children, greater NCDR among women, percentage of MB cases around 50% and percentage of elderly around 20% without an established trend. In this context of high endemicity, it is surprising that the mean NCDR peaked among the 60-79-year-olds reflecting the detection of MB cases in this age group. Furthermore, the percentage of MB cases progressively increased during the lifespan reaching a maximum value among those with 80-years-old or older. These results inspired the active case-finding strategy in 2016, which also obtained interesting results.

The association between MB leprosy and the elderly is discussed in the literature only in studies conducted in areas of decreasing endemicity. It was observed in Norway, the United States of America, Portugal and Japan that after the interruption of leprosy transmission, the detection of new cases continues for some time yet with an increase in the average age of the new cases, a relative increase in the percentage of elderly cases and of new cases with MB leprosy. The authors attribute these changes to the longer incubation period of MB leprosy that keep on arising in people who were infected many years earlier (15, 16, 17).

However, in Mossoró, the disease transmission remains active which lead to the hypothesis that the association between MB leprosy and the elderly may be a characteristic of the disease regardless of decreasing endemicity. It is noteworthy that with increasing age there is a process of immunosenescence and metabolism switches which decreases vaccine efficacy, slows the healing process of wounds, hampers the protection against microorganisms and increases the incidence of diseases such as osteoporosis and cancer (18). Monocytes and macrophages have reduced phagocytic capacity and production of reactive oxygen and nitrogen intermediates; furthermore, there is reduced expression of MHC molecules, essential for antigen presentation (19). The relationship between T CD4/CD8 cells is reversed and there is a shift in the profile of cytokines in the Th1 profile to Th2 after T lymphocyte activation (20). Thus, all stages of individual mechanisms of defense against *M. leprae* seem to be weakened with aging.

The incidence of leprosy seems to be greater among the elderly than younger populations except when there is a low life expectancy. In Norway, the greatest detection was among 15-29-year-olds when the life expectancy in Europe was only 36.3 years; however, at the end of the XIX century, when life expectancy had increased to 50 years, the greatest incidence arose to this same age group (21,22,23). In the Republic of Congo, the greatest detection was registered among 30-39-year-olds from 1957 to 1958 (24) with life expectancy at 41 years in 1960 (25). In Mexico, the greatest NCDR were registered among 60-79-year-olds (26) when life expectancy increased from 70.4 years to 76.5 years from 1969 to 2009 (25). In Korea the greatest detection was among 70-89-year-olds (27) with life expectancy increasing from 63.2 in 1973 to 81.5 years in 2013 (25). No information was found regarding life expectancy in the Philippines from 1933 to 1940 when the greatest incidence of leprosy was registered among children 10-14-years-old and 15-20-year-olds (28); however, generally in Asia the life expectancy was only 28.6 years in 1913 and increased to 41.6 years in 1950 (22). Furthermore, recent studies in Mexico and in the Republic of Korea during successive periods of decline in transmission showed that during the periods of greatest transmission, peak detection already occurred among the elderly (26,27).

No publications were found regarding active case-finding in this age group; yet, the detection rates obtained in this study of 0.4% of MB leprosy among the general population is alarming. Among elderly men, the detection rate was 1% (2/188). The case of BL leprosy without cutaneous lesions was surprising. The patient was examined by two experienced leprologists and no signs of leprosy were found, except questionable infiltration in the frontal region but bacillary loads were negative in both earlobes.

It is known that the immune system can protect an individual from the harmful effects of infectious diseases through mechanisms of immunological tolerance, a defense strategy, which reduces the negative effects on the host without affecting the parasite load (29), a probable explanation for this case. Interestingly, Cochrane in 1934 said that leprosy "is closely analogous to tuberculosis in many respects; but the causative organism is peculiar in that, though it is a parasite, it seems in many

instances to establish an almost perfect commensalism with the tissues. This is illustrated by the type of case, not infrequently seen, in which there is little clinical evidence of the infection, but on examination innumerable bacilli are found wherever a scraping is taken; a balance seems to have been reached between the body and the bacillus whereby the latter lives and multiplies but causes little or no damage to the host" (30).

Serology is possibly the only tool available to identify these cases. Although large-scale serological surveys may not be appropriate for disease control (8,31), perhaps they could be used for this purpose among specific populations with greater risk of MB leprosy. Although only 1% of the elderly had positive ML Flow in our study, no other study has found that 80% of seropositive individuals reacted strongly, which may be a characteristic of the elderly in leprosy endemic areas.

The significance of the two participants with strongly positive serology and positive PCR, but negative bacilloscopy and no histological changes which confirm diagnosis of leprosy is not fully understood. However, this could be an early diagnosis of MB leprosy, before bacillary multiplication reached levels detectable by bacilloscopy, or these could be individuals who carry the bacilli but do not develop disease or an atypical MB leprosy presentation. These participants were counseled regarding the clinical manifestations of leprosy and will be accompanied every six months.

Currently, while there are a growing number of scientific papers questioning the impact of MDT on leprosy transmission globally, we believe that control programs must actively seek cases of MB leprosy. The biggest challenge may be individuals in which multiplication of *M. leprae* occurs without or with practically unnoticeable clinical manifestations but novel tools such as rapid tests or qPCR could be used for screening of suspected individuals. The frequency of this phenomenon and the possibility that it may be more common among the elderly are important questions that may bring new knowledge about leprosy and possibly help the control of this endemic disease.

Acknowledgments

The authors would like to thank Maria da Conceição Vieira Barbalho and Mércia Cristina Freitas de Souza of the Health Department of Mossoró, RN and Bianca Andrade da Costa, Leandro Ferreira de Melo and Cynara Hakssa Medino Grilo of the Potiguar University (UnP), for their great dedication to the fieldwork.

Reference List

1. Richardus JH, Habbema, JDF. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev* 2007; 78(4): 330-7.
2. Smith CS, Noordeen SK, Richardus JH, Sansaricq H, Cole ST, Soares RC, et al. A strategy to halt leprosy transmission. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 96–8.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portal da Saúde [homepage na internet]. Situação Epidemiológica – Dados de 2015. [cited 2016 October 3]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hanseniose/11298-situacao-epidemiologica-dados>
4. Nobre ML, Dupnik KM, Nobre PJ, Freitas De Souza MC, Düppre NC, Sarno EM et al. Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State—Brazil. *Lepr Rev.* 2015; 86(4): 335-44.
5. [No authors listed]. Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Paris, France, 22-28 February 2002. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002;70(suppl.):S1–S62.
6. [No authors listed]. ILEP Technical Bulletin. The interpretation of epidemiologic indicators in leprosy. 2001; 3-9. [cited 2016 October 3]. Available from: <http://www.ilepfederation.org/wp-content/uploads/2015/08/Epidemiological-indicators.pdf>
7. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) [homepage na internet]. Cidades. Rio Grande do Norte – RN. Censo Demográfico 2010. [cited 2016 October 3]. Available from: <http://cod.ibge.gov.br/2XL>
8. Böhrer-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, Klatser PR, Oskam L. 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* 2003; 41: 1991-1995.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Hanseniose. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseniose/Guide for technical procedures: skinsmear in leprosy. Brasília – Ministério da Saúde 2010;20-3. [cited 03 Mar 2016]. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseniose.pdf
10. Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO 2011. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(10): e1354.

11. Barbieri RR, Sales AM, Illarramendi X, Moraes MO, Nery JAC, Moreira SJM et al. Diagnostic challenges of single plaque-like lesion paucibacillary leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2014; 109(7): 944-7.
12. Brasil. 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. 2016. [cited 03 Mar 2016]. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hansenia-4fev16-web.pdf>
13. Dias MC, Dias GH, Nobre ML. The use of Geographical Information System (GIS) to improve active leprosy case finding campaigns in the municipality of Mossoro, Rio Grande do Norte State, Brazil. *Lepr Rev* 2007; 78: 261-9.
14. Nobre ML, Dupnik KM, Nobre PJ, Freitas De Souza MC, Düppre NC, Sarno EM et al. Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State—Brazil. *Lepr Rev*. 2015; 86(4): 335-44.
15. Irgens LM. Epidemiological aspects and implications of the disappearance of leprosy from Norway; some factors contributing to the decline. *Lepr Rev* 1981; 52(Suppl 1): 147-65.
16. Irgens LM, Skjaerven R. Secular trends in age at onset, sex ratio, and type index in leprosy observed during declining incidence rates. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 695-705.
17. Irgens LM, Melo Caeiro F, Lechat MF. Leprosy in Portugal 1946-80: epidemiologic patterns observed during declining incidence rates. *Lepr Rev* 1990; 61: 32-49.
18. Chou JP, Effros RB. T cell replicative senescence in human aging. *Curr Pharm Des*. 2013; 19: 1680-98.
19. Panda A, Qian F, Mohanty S, Duin D, Newman FK, Zhang L et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol* 2010; 184(5): 2518-27.
20. Heppner HJ, Cornel S, Peter W, Philipp B, Katrin S. Infections in the elderly. *Crit Care Clin*. 2013; 29: 757-74.
21. Irgens LM. Leprosy in Norway: an epidemiological study based on a national patient registry. *Leprosy Rev* 1980; 51(Suppl 1): 1-130.
22. Riley JC. Estimates of Regional and Global Life Expectancy, 1800-2001. *Popul Dev Rev* 2005; 31(3): 537-43.
23. [No authors listed]. Norwegian Institute of Public Health. Life expectancy in Norway – fact sheet. [cited 04 Mar 2016]. Available at: <https://www.fhi.no/en/hn/cause-of-death-and-life-expectancy/life-expectancy-in-norway--fact-sh/>
24. Browne SG. The age of onset of leprosy. *Int J Lepr* 1965; 33(3 Pt 1): 267-72.
25. The World Bank. World Development Indicators [homepage na internet]. Life expectancy at birth, total (years). [cited 04 Mar 2016]. Available at: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>
26. Larrea MR, Carreño MC, Fine PEM. Patterns and trends of leprosy in Mexico: 1989-2009. *Lepr Rev* 2012; 83(2): 184-94.
27. Lee J, KIM J, Nishikiori IN, Fine PE. The decline of leprosy in the Republic of Korea; patterns and trends 1977-2013. *Lepr Rev* 2015; 86(4): 316-27.
28. Doull JA, Guinto RS, Rodriguez JN, Bancroft H. The incidence of leprosy in Cordova and Talisay, Cebu, P.I. *Int J Lepr* 1942; 10(1): 107-30.
29. Medzhitov R., Schneider, D., Soares M.P. Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science*. 2012; 335(6071): 936-41.

30. Cochrane, RG. The epidemiology and prevention of leprosy. *Int J Lepr* 1934; 2(4): 385-94.
31. Fine PEM, Ponnighaus JM, Burgess P, Clarkson JA, Draper CC. Seroepidemiological studies of leprosy in Northern Malawi based on an enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. *Int J Lepr* 1988; 56(2): 243-54.

Table 1 – Epidemiological indicators of leprosy in Mossoró, RN (2001-2013).

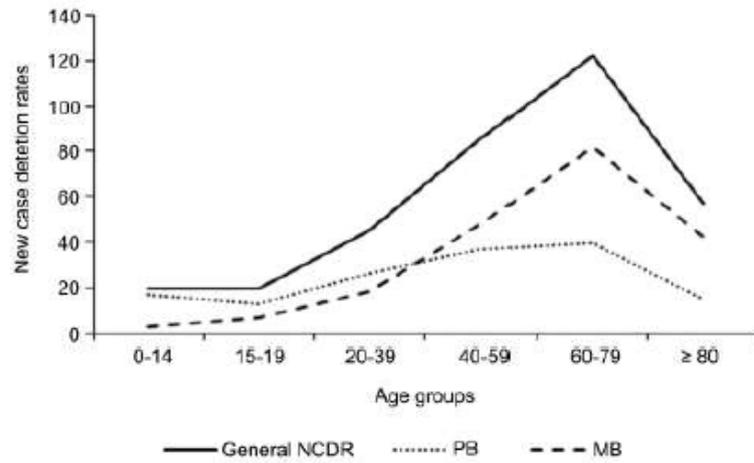
Year	Number of New Cases	NCDR	Sex Ratio (M/F)	Percentage of New Cases				
				Age group		Women	MB	Grade 2
				< 15	≥ 60			
2001	73	33.9	0.8	2.7	21.9	57.5	49.3	3.9
2002	101	46.2	0.9	11.9	13.9	55.4	56.4	6.4
2003	74	33.6	1.1	8.1	12.2	48.6	48.6	11.5
2004	106	47.6	0.8	11.3	20.8	58.5	46.2	5.9
2005	211	92.8	0.6	12.8	17.5	63.0	38.4	10.2
2006	111	48.3	0.8	9.9	24.3	58.6	48.6	5.1
2007	160	68.9	0.9	12.5	12.5	55.6	50.6	6.5
2008	101	41.8	0.9	9.9	20.8	55.4	58.4	7.0
2009	75	30.7	1.1	5.3	22.7	50.7	49.3	10.8
2010	91	35.4	0.7	4.3	19.6	59.8	48.9	9.0
2011	87	33.0	1.4	2.3	17.2	42.5	43.7	6.5
2012	109	40.5	1.2	8.3	25.9	47.2	57.4	*
2013	97	35.0	0.9	17.5	22.7	54.6	48.5	*

NCDR: New Case Detection Rates per 100,000 residents. Sex ratio: quotient of NCDR in men to NCDR in women. MB: multibacillary cases.

(*) Data not available. Brazilian Ministry of Health recommends that the percentage of cases with grade 2 disability should only be calculated when the disability assessment proportion is greater than or equal to 75% (12).

Source: SINAN/SES-RN; IBGE.

Figure 1: General mean new case detection rates, and NCDR according to the operational classification, by age group, by 100,000 residents. Mossoró, RN, Brazil (2001-2013).



PB: Paucibacillary; MB: Multibacillary.
Source: SINAN/SES-RN; IBGE.

Figure 2: Percentage of leprosy new cases classified as multibacillary, by age group, in Mossoró, RN, Brazil (2001-2013).

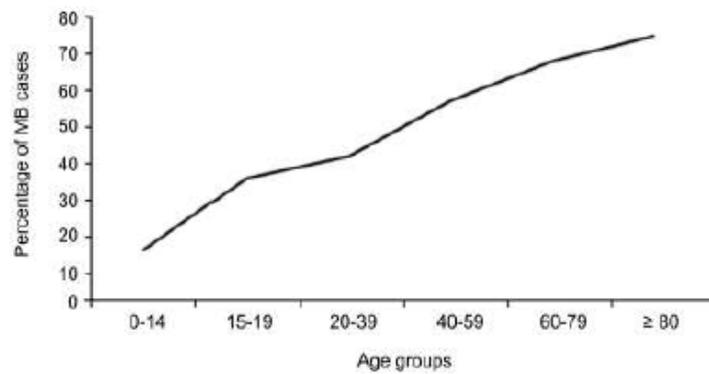
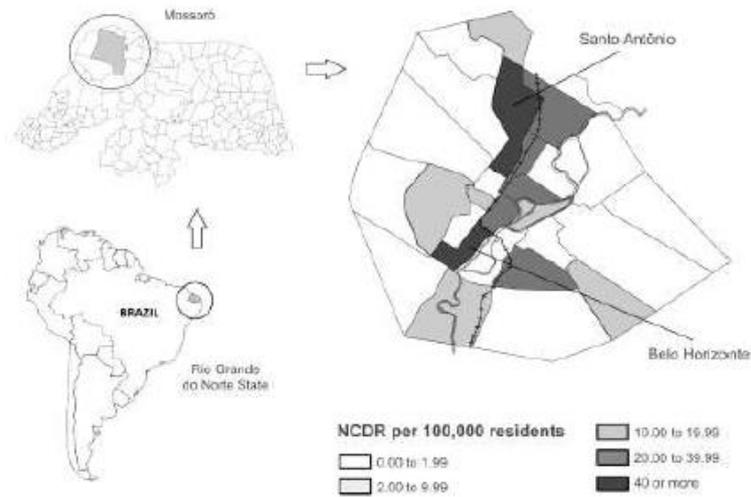


Figure 3: Mean new case detection rates of multibacillary leprosy by neighborhood of Mossoró, by 100,000 residents (2001-2013).



NCDR: New Cases Detection Rates.
Source: SINAN/SES-RN; IBGE.

Table 2 – Characteristics of elderly participants with strong ML Flow seropositivity, physical examination results and other complementary examinations.

Sex	Age	ML Flow	Years of residence in the municipality	Skin lesions	Peripheral nerves	Anesthetic hands and /or feet	BI	Biopsy	PCR (Number of genome copies)	
									Nasal swabs	Biopsy site
Male	72	4+	50	Present	Enlarged	Present	4.75	LL	Positive (71)	Positive (46,945)
Male	77	4+	77	Absent	No alteration	Absent	0.75	BL	Negative	Positive (9,108)
Male	72	3+	48	Absent	No alteration	Absent	0.0	No alteration	Positive (16)	Positive (6)
Female	65	4+	33	Absent	No alteration	Absent	0.0	No alteration	Negative	Positive (14)

BI: Bacteriological index. PCR: Polymerase chain reaction. LL: lepromatous leprosy. BL: Borderline-lepromatous leprosy.

10 APÊNDICES

10.1 Apêndice 1 – Produção científica durante o doutorado

10.1.1 Prêmios

- Melhor trabalho em epidemiologia
“Busca ativa da hanseníase entre escolares como estratégia para diagnóstico precoce em município hiperendêmico.”
VII Simpósio Brasileiro de Hansenologia.
Recife/PE – 2013.
- Melhor trabalho em epidemiologia
“O papel dos comunicantes extradomiciliares como fontes de infecção na hanseníase.”
VIII Simpósio Brasileiro de Hansenologia.
São Paulo/SP – 2015

10.1.2 Palestras

- "Influência da idade e do sexo na transmissão da hanseníase"
X Dermanatal. Natal/RN - 2016
- “Dificuldades no diagnóstico da hanseníase”
XXIII Jornada Norte-Nordeste de Dermatologia. João Pessoa/PB – 2014
- “Papel da sorologia na hanseníase”
XXIII Jornada Norte-Nordeste de Dermatologia. João Pessoa/PB – 2014
- “Desafios no diagnóstico precoce da hanseníase”
XLIX Congresso Brasileiro de Dermatologia. Recife/PE – 2014
- “Hanseníase e suas características na infância”
XIII Congresso Brasileiro de Hansenologia. Curitiba/PR – 2014
- “Workshop: Capacitando Agentes Comunitários de Saúde”
XIII Congresso Brasileiro de Hansenologia. Curitiba/PR – 2014
- “Estratégias para o Diagnóstico da Hanseníase na Infância”
IX Dermanatal. Natal/RN – 2014

10.1.3 Trabalhos apresentados em eventos nacionais

- **Nobre ML**, Illarramendi X, Hacker MA, Nery JAC, Jerônimo SMB, Sarno EN. Alerta para o exame sistemático de hanseníase na população masculina e em idosos. In: 9 Simpósio Brasileiro de Hansenologia, 2016, São Luís/MA.
- **Nobre ML**, Costa BA, Melo LF, Grilo CHM, Barbalho MCV, Souza MCF. Busca ativa da hanseníase multibacilar em idosos. In: 9 Simpósio Brasileiro de Hansenologia, 2016, São Luís/MA.
- **Nobre ML**, Hacker, MA, Jerônimo SMB, Sarno EN. O Papel dos Comunicantes Extradomiciliares como Fontes de Infecção na Hanseníase. In: 8 Simpósio Brasileiro de Hansenologia, 2015, São Paulo/SP. Hansen Int 2015; 40: 17.
- Mariz, JC, Souza SRSA, Maia, AHS, Miranda, AM, Costa EMB, **Nobre ML**. Hanseníase diagnosticada após reação reversa possivelmente desencadeada pela terapêutica anti-tuberculose. In: 8 Simpósio Brasileiro de Hansenologia, 2015, São Paulo/SP. Hansen Int 2015; 40: 59.
- Amorim FM, Miranda AM, Nascimento LS, Dupnik KM, Sekula SB, Duthie MS, **Nobre ML**. Analysis of three immunological tests for detection of *Mycobacterium leprae* clinical and subclinical infections. In: 51º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2015, Fortaleza/CE.
- Segundo CNC, Santos KEF, Miranda AM, Oliveira FG, Mendonça RP, **Nobre ML**, Jerônimo SMB. Fatores de risco para o desenvolvimento de reação hansênica em 2 Centros de Referência do Estado do Rio Grande do Norte entre 2005 e 2010. In: 51º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2015, Fortaleza/CE.
- Nascimento LS, Miranda AM, Amorim FM, Dupnik KM, **Nobre ML**, Jerônimo SMB. Relação entre o nível de endemicidade da hanseníase no Estado do Rio Grande do Norte e o grau de incapacidade física ao diagnóstico. In: 51º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2015. Fortaleza/CE.
- Amorim FM, **Nobre ML**, Miranda AM, Nascimento LS, Duthie, MS, Reed SG, Jerônimo SMB. Correlação entre o índice baciloscópico e a sorologia ao antígeno LID1-NDO em pacientes com hanseníase. In: 70º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2015. São Paulo/SP.
- **Nobre ML**, Amorim FM, Nascimento LS, Miranda AM, Souza MCF, Sarno EM, Jerônimo SMB. Elevada prevalência da hanseníase em visitas domiciliares e exames de comunicantes intra e extradomiciliares. In: 70º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2015, São Paulo/SP.
- **Nobre ML**, Düppre NC, Nobre PJJ, Dupnik KM, Penna GO, Sarno EN, *et al.* As grandes secas, as estradas de ferro, e a distribuição da hanseníase no Rio Grande do Norte. In: 13º Congresso Brasileiro de Hansenologia. Curitiba/PR. Hansen Int 2014; 39(Suppl. 1): 110.

- Bezerra MBM, Moraes TWS, Arboes AAD, **Nobre ML**. Uma experiência com grupo de autocuidado em Hanseníase. In: 13º Congresso Brasileiro de Hansenologia. Hansen Int 2014; 39(Suppl.1): 62.
- Amorim FM, Maia AO, Valverde Galvão JG, Freire Neto FP, **Nobre ML**, Dupnik KM, Jerônimo SMB. Profile of B cells and expression of IgG and complement receptors in leprosy patients. In: XXXIX Congress of the Brazilian Society of Immunology, 2014, Búzios/RJ.

10.1.4 Trabalhos apresentados em eventos internacionais

- Dupnik KM, Cardoso FJR, Sousa ILC, Leite RCB, Macedo, ALBB, Jerônimo, SMB. **Nobre ML**. Gender Differences in Intolerance do Multi-drug Therapy (MDT) for Leprosy In: 18th Leprosy International Congress, 2013, Brussels, Belgium. International Leprosy Congress - Final Programme and Book of Abstracts. Brussels, Belgium: International Leprosy Association, 2013; 1: 44.
- Dupnik KM, Medeiros LL, Queiroz MCAP, **Nobre ML**, Jerônimo, SMB. Global Gene Expression Studies in PBMC During Reversal Reactions Show Increased Expression of Microbial Recognition Receptors In: 18th Leprosy International Congress, Brussels, Belgium. 18th Leprosy International Congress - Final Programme and Book of Abstracts. Brussels, Belgium: International Leprosy Association, 2013; 1: 230-231.
- **Nobre ML**, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JAC, Illarramendi X, Jerônimo SMB, Sarno EN. Multibacillary leprosy and male sex: a behavioral question? In: 19th International Leprosy Congress - Beijim, China. International Leprosy Association. Book of Abstracts 2016; 595-6.
- **Nobre ML**, Dupnik KM, Souza MCF, Hacker MA, Moraes MO, Machado AM. Jerônimo SMB, Sarno EM. The Difficult Diagnosis of Early Leprosy in Childhood. In: 19th International Leprosy Congress - Beijim, China. International Leprosy Association. Book of Abstracts 2016; 731-2.

10.1.5 Capítulo de livro publicado

- Sarno EN, **Nobre ML**, Illarramendi X. Revisiting the History of Leprosy in Brazil. In: Medcalf, A, Saavedra M, Romero Sá M, Bhattacharya S, editors. Leprosy – A Short History. Orient Blackswan Private Limited; 2016, p. 87-99.

10.1.6 Artigos publicados

- Amorim, FM, **Nobre ML**, Ferreira LC, Nascimento LS, Miranda AM, Monteiro GR, Dupnik KM, Duthie MS, Reed, SG, Jeronimo SMB. Identifying leprosy and those at risk of developing leprosy by detection of antibodies against LID-1 and LID-NDO. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Sep 22;10(9):e0004934.

- **Nobre ML**, Dupnik KM, Nobre PJ, Freitas De Souza MC, Dúppre NC, Sarno EN, Jerônimo SM. Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State--Brazil. *Lepr Rev*. 2015 Dec;86(4):335-44.
- Aires, CAM, Araujo CFM, **Nobre ML**, Rusak LA, Assis UG, Lopéz DCM, *et al*. Biossegurança em transporte de material biológico no âmbito nacional: um guia breve. *Revista Pan-Amazônica de Saúde* 2015; 6(2): 73-81.
- Dupnik KM, Bair TB, Maia AO, Amorim FM, Costa MR, Keesen TS, Valverde JG, Queiroz Mdo C, Medeiros LL, de Lucena NL, Wilson ME, **Nobre ML**, Johnson WD Jr, Jeronimo SM. Transcriptional changes that characterize the immune reactions of leprosy. *J Infect Dis*. 2015 May 15;211(10):1658-76. doi: 10.1093/infdis/jiu612. Epub 2014 Nov 14.
- Araújo SR, Jamieson SE, Dupnik KM, Monteiro GR, **Nobre ML**, Dias MS, Trindade Neto PB, Queiroz Mdo C, Gomes CE, Blackwell JM, Jeronimo SM. Examining ERBB2 as a candidate gene for susceptibility to leprosy (Hansen's disease) in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Apr;109(2):182-8. Epub 2014 Mar 5.
- Dupnik KM, Cardoso FJ, De Macêdo AL, De Sousa IL, Leite RC, Jerônimo SM, **Nobre ML**. Intolerance to leprosy multi-drug therapy: more common in women? *Lepr Rev* 2013 Sep; 84(3): 209-18.
- Moura ML, Dupnik KM, Sampaio GA, Nóbrega PF, Jeronimo AK, do Nascimento-Filho JM, Miranda Dantas RL, Queiroz JW, Barbosa JD, Dias G, Jeronimo SM, Souza MC, **Nobre ML**. Active surveillance of Hansen's Disease (leprosy): importance for case finding among extra-domiciliary contacts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(3): e2093.

10.2 Apêndice 2 – TCLE para os pais ou responsáveis pelos escolares



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Biociências

Fundação Oswaldo Cruz
Laboratório de Hanseníase



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE**

Pesquisadores: Mauricio Lisboa Nobre, Mariana de Andrea Vilas Boas Hacker, Selma Maria Bezerra Jerônimo, Euzenir Nunes Sarno.

I. Esclarecimentos

Estamos desenvolvendo um trabalho de busca para diagnóstico de casos de hanseníase no município de Mossoró/RN, onde a doença vem sendo diagnosticada com frequência elevada, especialmente nos bairros de Barrocas, Santo Antonio, Bom Jardim e Paredões. A hanseníase é uma doença que evolui lentamente, muitas vezes com sintomas muito discretos, por este motivo é muito importante que os casos sejam diagnosticados e tratados o mais cedo possível, para com isso evitar as complicações que podem surgir quando a doença não é tratada, ou é tratada tardiamente.

Por este motivo, estamos pedindo a sua autorização para que o menor sob sua responsabilidade, estudante nas escolas do ensino fundamental em Mossoró/RN possa ser examinado pela nossa equipe de saúde, para afastar a possibilidade de ter lesões sugestivas da hanseníase.

Exame dermatológico

Caso você concorde que esta criança faça parte deste estudo, será realizado um exame de pele para identificar possíveis manchas que podem ser um sinal da doença. Como a hanseníase pode aparecer em qualquer área do corpo, toda a pele da criança será examinada, com exceção da região genital. O exame será feito por alunos dos cursos de medicina e enfermagem, devidamente treinados para esta finalidade, sob supervisão de médicos e enfermeiros qualificados.

No caso de haver manchas na pele da criança, ela será examinada por um médico dermatologista, que poderá fazer alguns testes para verificar se a criança está sentindo normalmente a diferença entre o frio e o quente, o toque de fio de nylon ou de um chumaço de algodão sobre a pele.

Teste da histamina

Em alguns casos com suspeita de hanseníase, será necessário realizar o teste da histamina, que é feito colocando-se uma gota dessa substância (histamina) na pele da criança e fazendo-se um pequeno atrito com um instrumento semelhante a uma agulha, mas que não fura a pele.

A criança não sentirá nenhuma dor durante o teste, mas poderá sentir um pouco de coceira no local do teste.

Benefícios

Esta é uma oportunidade para descobrir um caso de hanseníase antes que apareçam problemas em consequência da doença. Todos os casos de hanseníase que forem diagnosticados durante esta pesquisa serão tratados gratuitamente nas unidades de saúde do Município de Mossoró/RN, e desta forma serão curados.

Riscos

O menor sob sua responsabilidade não correrá nenhum risco com a realização desse exame de pele, nem no caso de ser necessário a realização dos testes para confirmar o diagnóstico da hanseníase.

Se você tem, ou tiver, alguma dúvida sobre os esclarecimentos feitos aqui, riscos, benefícios, ou qualquer outra dúvida a respeito desta pesquisa, por favor entre em contato com o Dr **Maurício Lisboa Nobre**, ou outro membro da equipe, pelos telefones **84-3215-3428**, no Departamento de Bioquímica da UFRN ou por correio eletrônico (nobreml@gmail.com).

II. Consentimento Livre

Concordo em autorizar o exame dermatológico do menor abaixo identificado, como parte do estudo "INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE".

Fui devidamente esclarecido (a) quanto aos benefícios e riscos da realização desse exame dermatológico do menor sob minha responsabilidade.

Nome do menor _____

Escola _____

Ano do ensino fundamental que está cursando _____ Turma _____

Período em que estuda: () manhã () tarde

Data ____/____/____

Assinatura do responsável

digital

Assinatura do pesquisador

10.3 Apêndice 3 – Questionário para comunicantes



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Biociências

Fundação Oswaldo Cruz
Laboratório de Hanseníase



QUESTIONÁRIO PARA COMUNICANTES

Título do Projeto: **INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE**

Pesquisadores: Mauricio Lisboa Nobre, Mariana de Andrea Vilas Boas Hacker, Selma Maria Bezerra Jerônimo, Euzenir Nunes Sarno.

Identificação

1. Identificação numérica do menor diagnosticado (etiqueta) _____
2. Nome do comunicante _____
3. Idade _____ anos
4. Sexo () M () F Data de nascimento ____/____/____
5. Tipo de contato Parentesco com o menor _____
() a. parente intradomiciliar () b. parente extradomiciliar
() c. não-parente intradomiciliar () d. não-parente extradomiciliar
6. Há quanto tempo começou a ter convivência com o menor? () a. ____ meses () b. ____ anos

Convivência com o menor

7. Em média quantos dias por semana vocês convivem? _____ dias
8. Se o convívio for mais esporádico, quantos dias por mês vocês convivem? _____ dias
9. Em média, quantas horas ficam juntos por dia de convivência? _____ horas
(incluir horas de sono quando dormem na mesma casa)
10. Tipo de convivência
() 1. dorme na mesma cama () 5. usa a mesma mesa de refeição
() 2. dorme no mesmo quarto () 6. brinca no mesmo ambiente
() 3. deita na mesma rede () 7. freqüenta a mesma escola
() 4. assiste TV no mesmo ambiente () 8. anda no mesmo automóvel
11. Troca de abraços
() 1. frequentemente () 2. raramente () 3. Nunca
12. Troca de beijos
() 1. frequentemente () 2. raramente () 3. nunca

Hanseníase no comunicante

13. Tem história de tratamento para hanseníase no passado ou atualmente? () Sim () Não

Caso a resposta seja **SIM**, passar para a **questão 20**

14. Teve diagnóstico de hanseníase no exame atual? () Sim () Não

Caso a resposta seja **NÃO**, passar para a **questão 23**

15. Forma Clínica atual () 1. I () 2. T () 3. D () 4. V

16. Classificação Operacional () 1. PB () 2. MB

17. Duração dos sintomas antes do diagnóstico (em meses) = _____ (use "zero" se não houver)

18. Grau de incapacidade física no diagnóstico () 0 () 1 () 2 () NA (não avaliado)

19. Tempo estimado dos sintomas em meses = _____

20. Há quanto tempo terminou tratamento para hanseníase?

() a. ___ meses () b. ___ anos () c. ___ abandonou () c. continua tratando

21. Tipo de tratamento () 1. PB () 2. MB

22. Desfecho da PQT () 1. cura () 2. abandono () 3. continua atualmente

23. Tem cicatriz de BCG? () Sim () Não

24. Número de cicatrizes = _____

IV. Exames complementares

25. Índice baciloscópico médio no esfregaço dérmico = _____ ou () NR (não realizada)

26. Índice baciloscópico na biópsia cutânea = _____ ou () NR

27. Sorologia anti-PGL1 () negativa () 1+ () 2+ () 3+ () 4+ ou () NR

28. PCR na secreção muco nasal () negativa () positivo ou () NR

Responsável pelas informações _____ Data ____/____/____

10.4 Apêndice 4 – TCLE para comunicantes



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Biociências

Fundação Oswaldo Cruz
Laboratório de Hanseníase



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE**

Pesquisadores: Mauricio Lisboa Nobre, Mariana de Andrea Vilas Boas Hacker, Selma Maria Bezerra Jerônimo, Euzenir Nunes Sarno.

I. Esclarecimentos

Estamos convidando você para participar, como voluntário, de uma pesquisa sobre Hanseníase. Com essa pesquisa nós queremos aprender quais são as possíveis fontes de transmissão para crianças diagnosticadas com a doença. Para isto, vamos realizar um estudo incluindo todas as pessoas que convivem ou conviveram nos últimos 5 anos com crianças diagnosticadas como portadoras de hanseníase, no município de Mossoró/RN.

Caso você aceite participar do estudo você será submetido a uma **consulta médica** para exame da pele e dos nervos dos braços e pernas e deverá permitir a realização de **coleta de uma gota sangue** na ponta do dedo, semelhante aquele exame feito nos diabéticos que necessitam mediar a glicose frequentemente. Também será solicitada a **coleta de muco nasal** feita com um tipo de cotonete (swab) de forma indolor.

Esta pesquisa será feita em colaboração com o Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro.

Você também deverá responder um questionário a respeito da sua saúde e convívio com o menor. Quando você estiver respondendo a esse questionário, se alguma pergunta lhe causar constrangimento você poderá deixar de respondê-la.

Vamos, a seguir, explicar a você o motivo da coleta do material e os riscos e desconfortos dos procedimentos:

Coleta de sangue. Será coletada uma gota de sangue para a realização dos estudos de sorologia. O sangue será coletado com material estéril e descartável. Os riscos e desconfortos deste procedimento são mínimos, podendo ocorrer muito raramente desmaio, manchas arroxeadas ou infecção no local da coleta. Iremos minimizar estes riscos com os cuidados: limpeza no local da coleta usando-se álcool e pressionando este local, por alguns minutos, após a coleta.

Essa gota de sangue será colocada em um recipiente plástico onde será colocado também um líquido diluente. Após 5 a 10 minutos teremos o resultado do teste, quando saberemos se o seu organismo produziu anticorpos contra o germe que causa hanseníase. Um teste positivo não significa que você tem a doença, significa apenas que você já teve contato com esse germe e que deverá ficar mais atento para o caso de surgirem sinais ou sintomas da hanseníase.

Biópsia de pele. No caso de detectarmos que você tem hanseníase, ou se houver dúvidas sobre esse diagnóstico, poderá ser necessário fazer uma biópsia na sua pele, que será realizada na Unidade de Saúde, com o uso de anestesia local, com material esterilizado e por profissional capacitado. O material retirado da sua pele será examinado por um médico patologista e arquivado em laboratório de Anatomia Patológica, por um período mínimo de 5 anos de acordo com as recomendações do Conselho Federal de Medicina do Brasil.

Benefícios – Você será examinado por um médico especialista no estudo da hanseníase, por este motivo, se você estiver com a doença e ainda não tem conhecimento, terá a oportunidade de ser diagnosticado e tratado mais cedo do que se não fosse examinado pelo especialista, o que diminuirá as consequências negativas da hanseníase quando descoberta tardiamente.

Sua participação é importante para a nossa pesquisa. Ao responder os questionários você estará contribuindo com informações que nos permitirão conhecer melhor a forma de contágio por esta doença, permitindo uma melhor compreensão sobre a hanseníase. Mas, se você decidir não participar nesta pesquisa o tratamento para hanseníase ou outra doença que for diagnosticada em você não será diferente, além do que, você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem que essa desistência traga qualquer prejuízo a você ou sua família.

Garantimos que os resultados dos seus exames serão mantidos em sigilo e privacidade onde somente pesquisadores deste estudo, terão acesso. Cada pessoa e todas as amostras coletadas serão identificados por código de barra. Não haverá disponibilização de seus resultados para terceiros (seguradora, empregadores, etc). Se qualquer relatório ou publicação resultar deste estudo, seu nome não será revelado. Porém, caso você deseje poderá receber os resultados de todos os seus exames.

Assumimos o compromisso de que o material coletado será usado apenas para o que foi esclarecido aqui.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e por cinco anos. Você não será pago por participar desta pesquisa, mas será ressarcido (reembolsado) por qualquer gasto decorrente da mesma. Se você tem, ou tiver, alguma dúvida sobre os esclarecimentos feitos aqui, riscos, benefícios, seus direitos ou qualquer outra dúvida a respeito desta pesquisa entrar em contato com o Dr **Mauricio Lisboa Nobre**, ou outro membro da equipe, pelos telefones **84-3215-3428**, no Departamento de Bioquímica da UFRN ou por correio eletrônico (nobrem1@gmail.com.br).

II. Consentimento Livre

Concordo em participar voluntariamente do estudo "INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE".

Fui devidamente esclarecido (a) quanto ao material que será coletado, os testes que farei e o questionário que responderei. Entendi todos os riscos e desconfortos que poderei ter, assim como, os benefícios para mim e para a comunidade que este estudo poderá trazer.

Data ____/____/____

**Assinatura do Participante ou
responsável por menor de 18 anos de idade**

digital

10.5 Apêndice 5 – TCLE para idosos



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Biociências

Fundação Oswaldo Cruz
Laboratório de Hanseníase



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE**

Pesquisadores: Mauricio Lisboa Nobre, Mariana de Andrea Vilas Boas Hacker, Selma Maria Bezerra Jerônimo, Euzenir Nunes Sarno.

I. Esclarecimentos

Estamos convidando você para participar, como voluntário, de uma pesquisa sobre Hanseníase. Com essa pesquisa nós queremos aprender quais são as principais fontes de infecção pela doença.. Para isto, vamos realizar um estudo incluindo todas as pessoas com 60 ou mais anos de idade, que residem nos bairros Belo Horizonte e Alto da Conceição, em Mossoró. Esses bairros foram escolhidos porque no período de 2001 a 2015, 17% dos casos de hanseníase diagnosticados em Mossoró ocorreu em pessoas residentes nesses dois bairros.

Caso você aceite participar do estudo você será submetido à realização de **coleta de uma gota sangue** na ponta do dedo, semelhante aquele exame feito nos diabéticos que necessitam mediar a glicose frequentemente. Caso esse exame seja positivo, você será encaminhado para uma consulta médica com um dermatologista.

Esta pesquisa será feita em colaboração com o Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro.

Você também deverá responder à algumas perguntas sobre a sua saúde. Quando você estiver respondendo a esse questionário, se alguma pergunta lhe causar constrangimento você poderá deixar de respondê-la.

Vamos, a seguir, explicar a você o motivo da coleta do material e os riscos e desconfortos dos procedimentos:

Coleta de sangue. Será coletada uma gota de sangue para a realização dos estudos de sorologia. O sangue será coletado com material estéril e descartável. Os riscos e desconfortos deste procedimento são mínimos, podendo ocorrer muito raramente desmaio, manchas arroxeadas ou infecção no local da coleta. Iremos minimizar estes riscos com os cuidados: limpeza no local da coleta usando-se álcool e pressionando este local, por alguns minutos, após a coleta.

Essa gota de sangue será colocada em um recipiente plástico onde será colocado também um líquido diluente. Após 5 a 10 minutos teremos o resultado do teste, quando saberemos se o seu organismo produziu anticorpos contra o germe que causa hanseníase. Um teste positivo não significa que você tem a doença, significa apenas que você já teve contato com esse germe e que deverá ficar mais atento para o caso de surgirem sinais ou sintomas da hanseníase.

Biópsia de pele. No caso de detectarmos que você tem hanseníase, ou se houver dúvidas sobre esse diagnóstico, poderá ser necessário fazer uma biópsia na sua pele, que será realizada na

Unidade de Saúde, com o uso de anestesia local, com material esterilizado e por profissional capacitado. O material retirado da sua pele será examinado por um médico patologista e arquivado em laboratório de Anatomia Patológica, por um período mínimo de 5 anos de acordo com as recomendações do Conselho Federal de Medicina do Brasil.

Benefícios – Caso o teste feito com uma gota do seu sangue for positivo, você será examinado por um médico especialista no estudo da hanseníase, por este motivo, se você estiver com a doença e ainda não tem conhecimento, terá a oportunidade de ser diagnosticado e tratado mais cedo do que se não fosse examinado, o que diminuirá as consequências negativas da hanseníase quando descoberta tardiamente.

Sua participação é importante para a nossa pesquisa. Ao responder os questionários você estará contribuindo com informações que nos permitirão conhecer melhor a forma de contágio por esta doença, permitindo uma melhor compreensão sobre a hanseníase. Mas, se você decidir não participar nesta pesquisa o tratamento para hanseníase ou outra doença que for diagnosticada em você não será diferente, além do que, você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem que essa desistência traga qualquer prejuízo a você ou sua família.

Garantimos que os resultados dos seus exames serão mantidos em sigilo e privacidade onde somente pesquisadores deste estudo, terão acesso. Cada pessoa e todas as amostras coletadas serão identificados por código de barra. Não haverá disponibilização de seus resultados para terceiros (seguradora, empregadores, etc). Se qualquer relatório ou publicação resultar deste estudo, seu nome não será revelado.

Assumimos o compromisso de que o material coletado será usado apenas para o que foi esclarecido aqui.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e por cinco anos. Você não será pago por participar desta pesquisa, mas será ressarcido (reembolsado) por qualquer gasto decorrente da mesma. Se você tem, ou tiver, alguma dúvida sobre os esclarecimentos feitos aqui, riscos, benefícios, seus direitos ou qualquer outra dúvida a respeito desta pesquisa entrar em contato com o Dr **Mauricio Lisboa Nobre**, ou outro membro da equipe, pelos telefones **84-3215-3428**, no Instituto de Medicina Tropical da UFRN ou por correio eletrônico (nobreml@gmail.com.br).

II. Consentimento Livre

Concordo em participar voluntariamente do estudo “INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE”.

Fui devidamente esclarecido (a) quanto ao material que será coletado, os testes que farei e o questionário que responderei. Entendi todos os riscos e desconfortos que poderei ter, assim como, os benefícios para mim e para a comunidade que este estudo poderá trazer.

Data ____/____/____

digital

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Participante ou responsável

10.6 Apêndice 6 – Questionário para idosos



Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Centro de Biociências

Fundação Oswaldo Cruz
Laboratório de Hanseníase



QUESTIONÁRIO PARA PARTICIPANTES COM 60 OU MAIS ANOS DE IDADE

Título do Projeto: **INFLUÊNCIA DA IDADE E DO SEXO NA DETERMINAÇÃO DA FORMA CLÍNICA E NA TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE**

Pesquisadores: Mauricio Lisboa Nobre, Mariana de Andrea Vilas Boas Hacker, Selma Maria Bezerra Jerônimo, Euzenir Nunes Sarno.

Identificação

Etiqueta de identificação _____

1. Nome do participante _____
2. Endereço _____
3. Telefones (nome e parentesco) _____
4. Ponto de referência _____
5. Sexo () Masc () Fem 6. Data de nascimento ____/____/____ 7. Idade ____ anos
8. Município onde nasceu: () Mossoró () outro, especifique: _____
9. Há quantos anos mora em Mossoró:
a. () Desde o nascimento (=idade) b. () mora em Mossoró há ____ anos
10. Já fez tratamento para hanseníase no passado ou faz atualmente? () Sim () Não
11. Ano que iniciou o tratamento para hanseníase: _____ ou () nunca fez tratamento
12. Há quanto tempo terminou tratamento para hanseníase?
() a. ____ meses () b. ____ anos () c. abandonou () c. continua tratando
- OBS.:Não fazer** o teste nos pacientes em tratamento ou até 3 anos após o término
13. Tipo de tratamento () 1. PB(comprimidos da cartela verde, por 6 meses)
() 2. MB(comprimidos da cartela vermelha, por 1 ou 2 anos)
14. Sorologia anti-PGL1 () negativa () 1+ () 2+ () 3+ () 4+ () teste não funcionou
OBS.:Encaminhar todos os voluntários com teste positivo para exame da pele
15. Data do encaminhamento para a Unidade de Saúde ____/____/____ () manhã () tarde
16. Fotografia do teste com etiqueta () feita no celular do próprio examinador
() fotografia feita no celular de outra pessoa: nome: _____

Responsável pelas informações _____ Data ____/____/____