

**Modelagem de Dados Epidemiológicos de Contatos de
Hanseníase em uma Coorte acompanhada na Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, entre 1987 a 1998.**

Haroldo José de Matos

Orientador:

Cláudio José Struchiner

Co-orientadora:

Euzenir Nunes Sarno

Dedicatória

*Ao meu pai, Armando (in Memoriam)
E aos meus filhos, Máira, Lucas, e Nádia
Membros eternos e muito amados
da minha coorte pessoal*

Epígrafe

*“E aproximou-se dele um leproso que, rogando-lhe, e pondo-se de joelhos diante dele, lhe dizia: Se queres, bem podes limpar-me.
E Jesus, movido de grande compaixão, estendeu a mão, e tocou-o, e disse-lhe:
Quero, sê limpo”.*
Mc 1:40-41.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a Deus, O Eterno Senhor do tempo e de todas as coortes.

Aos meus orientadores: Prof. Cláudio Struchiner, que com seus sólidos conhecimentos, sempre me incentivou, mostrou grande paciência comigo, e em especial me oportunou a sua amizade; e Profa. Euzenir Nunes Sarno, amiga dos saudosos tempos da UERJ, que me ensinou a gostar de estudar, acima de tudo.

A todos os amigos do Procc, em especial a Tereza, Ronaldo, Mônica, Antônio, Tânia, Oswaldo, Flávio, Iuri, Adália, Léo, e Cia.

A todos os amigos da hanseníase, em especial a Beth, Nádia, José Augusto, e Cia.

A Samira Bühler e Paul Klatser do KIT (Instituto Real para Doenças Tropicais) de Amsterdã, Holanda, pela oportunidade do uso do dipstick para a dosagem de IgM anti-PGL1, no soro dos contatos.

Às jovens e amáveis Iris Wichers e Sari Koop, estudantes de Medicina em Amsterdã, Holanda, que realizaram os testes das dosagens de anticorpos anti-PGL1, no Brasil; e ao Gustavo Ferreira Pinheiro, estudante de medicina da UERJ, que muito me ajudou na elaboração do sistema Hansen-Fiocruz.

Aos amigos do Lampada, UERJ, e do Serviço de Epidemiologia do HSE, que me incentivaram sempre.

Aos protagonistas principais do trabalho: às famílias dos pacientes e seus contatos, acompanhados no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz.

E, por último, mas não menos importante, a minha família, em especial meus filhos, razão de ser de todos os meus empreendimentos, minha mãe, que tem cuidado mais de mim do que eu dela, a minha irmã e minha sobrinha, pelos laços fraternos.

Resumo

A hanseníase continua sendo um problema de saúde pública neste início do terceiro milênio da era cristã. Em particular, é um problema sério nas áreas tropicais do planeta. A campanha de eliminação da hanseníase, patrocinada pela OMS, e centrada na detecção e tratamento de casos novos da doença, alcançou um relativo sucesso na redução da taxa de prevalência global da doença. Seu objetivo é reduzir a taxa de prevalência para um valor abaixo de 1 caso por 10.000 habitantes até o ano 2000. Entretanto, em algumas áreas, o coeficiente de detecção de casos novos continua crescendo, inclusive no Brasil, que apresenta uma taxa de prevalência ainda alta, de 4,33/10.000 e um coeficiente de detecção de 25,86/100.000.

A vigilância de contatos se constitui um instrumento importante no controle da doença. No Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz, Rio de Janeiro, foi iniciado um programa de acompanhamento de contatos em 1987, apoiado pela OMS. Até o momento, mais de 3000 contatos já foram registrados no programa. O objetivo deste trabalho foi o de estimar as taxas de incidência na coorte de contatos da Fiocruz, bem como caracterizar fatores de risco associados ao adoecimento e à infecção. Foram utilizados modelos estatísticos para a consecução destes objetivos, como modelos de regressão logística, modelos de sobrevivência não paramétricos, semi-paramétricos e paramétricos. A taxa de incidência da doença entre os contatos foi estimada em 0,01694 pessoas-ano em cinco anos de acompanhamento (os cinco primeiros anos da coorte), a partir do momento do diagnóstico do caso primário. Os fatores associados ao adoecimento foram: 1) não vacinação pelo BCG; 2) reação de Mitsuda negativa; e 3) forma clínica multibacilar do caso primário, em especial os casos com um Índice Baciloscópico elevado ao final do tratamento (> 1). Os fatores associados à infecção, avaliada enquanto soropositividade para IgM anti-PGL1, foram: 1) Idade baixa (< 20 anos); 2) Medidas baixas da reação de Mitsuda (menor do que 5 mm); 3) Índice baciloscópico do caso primário elevado. As conclusões do trabalho apontam para a necessidade de medidas adicionais de controle da incidência da hanseníase nos países com alto coeficiente de detecção, incluindo a vacinação dos contatos pelo BCG, dosagem de IgM anti-PGL1, além de controle dos pacientes recém-tratados, em especial a caracterização de seu índice baciloscópico.

Palavras-chave: Hanseníase; Epidemiologia; Estudos de coorte; Incidência; Modelos estatísticos.

Abstract

Leprosy is still a public health problem worldwide in the dawning of the third milenium of the christian era. Particularly, it is a serious trouble in the tropical zones of the planet. The leprosy elimination program, sponsored by the World Health Organisation (WHO), which is aimed at the detection and treatment of newly detected cases, has reached a relative success in the reduction of global prevalence of the disease. WHO's objetive is to reduce the prevalence rate below 1 case by 10.000 inhabitants in a worldwide scale untill year 2000. Nevertheless, detection rate of new cases continues to grow in some areas, including Brazil, whose prevalence rate is still high: 4.33/10.000, and the detection rate is also high: 25.86/100.000. Contact surveillance is a valuable strategy for leprosy control. At the Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz, Rio de Janeiro, a dynamic cohort study for leprosy contactants was initiated in 1987, partially financed by WHO. Upto now about 3,000 thousand contacts have been registered in the study. The objective of this work was a triple one: a) estimate incidence rates in the cohort; b) identify major risk factors for infection stage of the disease; and c) characterize risk factors for disease among followed contacts. Statistical models used in Epidemiology have been utilized to achieve these objectives: these were a) logistic regression models; and b) non-parametric, semi-parametric and parametric survival models for studying incidence. The incidence rate of leprosy among contacts was estimated as 0,01694 persons-year in five years of follow-up (the first five years of follow-up). The starting time for follow-up was the moment of diagnosis of the primary case. The factors associated with becoming diseased were: 1) non-vaccination with BCG; 2) a negative Mitsuda reaction; and 3) a multibacillary clinical form of leprosy. Particularly, contacts whose index-cases had a high Baciloscopic Index at the end of treatment (> 1) were at risk. Factors associated with infection, evaluated as seropositivite reactions for anti-PGL1 IgM, were: 1) low age (< 20 years of age); 2) low measures of Mitsuda reaction (below 5 mm); 3) high Baciloscopic Index of the primary case. The main conclusions of this study point to additional strategies for leprosy control in areas with a high incidence of the disease, including vaccination with BCG, detection of anti-PGL1 IgM, besides follow-up of newly treated patients, specially characterization of their Baciloscopic Index.

Key-words: Leprosy; Epidemiology; Cohort study; Incidence; Statistical models.

Sumário

Dedicatória	i
Epígrafe	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Sumário	vi
Lista de tabelas, figuras e anexos	vii
Capítulo I: Introdução. Breve revisão das tendências atuais na Epidemiologia da Hanseníase. Uma abordagem baseada em risco.	1
Capítulo II: Metodologia	16
Capítulo III: Resultados I. Contato e doença. Epidemiologia da Hanseníase em coorte de contatos intra-domiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991)	28
Capítulo IV: Resultados II. Do contato à infecção. Baixa idade e reação negativa ao Mitsuda estão associadas à sorologia positiva para anti-PGL1 em contatos domiciliares saudáveis de hanseníase.	39
Capítulo V: Resultados III. Do contato à doença. Incidência da hanseníase baseada em um modelo de análise de sobrevivência.	62
Capítulo VI: Discussão	84
Capítulo VII: Bibliografia	90
Anexo I: O Índice Baciloscópico	I
Anexo II: O Sistema Hansen-Fiocruz de base de dados de pacientes com hanseníase	III
Anexo III: Modelos de regressão: Uma teia de <i>splines</i> ?	V

Lista de Tabelas, Figuras e Anexos.

Tabela I.1. Dados sobre a prevalência e detecção de casos novos de hanseníase nos 16 países mais endêmicos do mundo...	3
Figura I.1. Distribuição da Hanseníase no mundo, segundo a OMS.	4
Figura I.2. Prováveis estágios na transição exposição-infecção-doença	7
Tabela I.2. Diferenças na frequência de alelos HLA classe II...	10
Tabela III.1. ...Taxa de incidência por pessoa-ano de <i>follow-up</i> .	31
Figura III.1 Densidade de incidência em pessoas-ano de <i>follow-up</i> .	32
Tabela III.2. Perfil das variáveis incluídas ... do modelo de regressão logística...	33
Tabela III.3. Especificação do modelo final de regressão logística...	34
Tabela IV.1. Distribuição de sexo e idade entre soropositivos e soronegativos...	41
Tabela IV.2. Associação entre variáveis ligadas à exposição...e soropositividade	43
Figura IV.1. ...Distribuição das idades nos grupos soropositivo e soronegativo...	44
Figura IV.2. Distribuição...do Mitsuda nos soropositivos e soronegativos	44
Figura IV.3. Distribuição do índice baciloscópico inicial...	45
Figura IV.4. Distribuição dos tempos de convivência...	46
Tabela IV.3. ...modelo inicial da Regressão de Cox...	47
Tabela IV.4. ...teste de proporcionalidade de hazards ...da regressão de Cox...	48
Tabela IV.5. ...modelo penalizado de Cox incluindo as funções <i>splines P</i> ...	49
Figura IV.5. Gráficos dos resíduos martingale...	50
Figura IV.6. Gráfico dos resíduos de deviança...	52
Figura IV.7. Gráficos mostrando a influência de cada observação...	52
Figura IV.8. Curva de sobrevivida ajustada...	53
Figura IV.9. Representação do ajuste dos termos <i>spline</i> ...	54
Tabela IV.6. ...ajuste do modelo penalizado de Cox incluindo um <i>frailty</i> ...	55
Figura V.1. Esquema de possíveis tempos até o evento...	65
Tabela V.1. Status da vacinação com BCG na coorte estudada...	68
Tabela V.2. Associação entre ..Mitsuda...e o tipo de evento ao final do estudo	69
Figura V.2. ...distribuições dos IBs dos casos-índices...	70
Figura V.3. Um diagrama de dispersão...entre o IB inicial e o IB final.	71
Tabela V.3. Distribuição dos índices baciloscópicos nos casos primários...	72
Tabela V.4. Associação entre o IB final e o tipo de evento...	72
Figura V.4. Estimativas de Kaplan-Meier generalizado...	74

Figura V.5. Estimativas de Kaplan-Meier ... em...covariáveis...duas a duas...	75
Figura V.6. Estimativas ... para as covariáveis...uma de cada vez...	76
Tabela V.5. Resultados do modelo...de regressão exponencial...	77
Tabela V.6. Uma comparação entre os modelos de sobrevida paramétricos...	78
Figura V.7. ...resíduos de deviância...no modelo exponencial...	79
Figura V.8. ...gráfico log-log do hazard cumulativo...	79
Tabela VI.1. ...prevalência da hanseníase por regiões...	85
Tabela VI.2. ...coeficiente de detecção da hanseníase por regiões...	85
Tabela VI.3. ...classificação da endemia de hanseníase...	85
Figura VI.1. ...transição exposição-infecção-doença na hanseníase.	88
Anexo I. O Índice Baciloscópico	I
Anexo II. O Sistema Hansen-Fiocruz de base de dados de pacientes...	III
Figura AII.1. Interface básica do sistema Hansen-Fiocruz...	III
Figura AII.2. Estrutura básica dos módulos ...	IV
Anexo III. Modelos de regressão: Uma teia de splines?	V
Figura AIII.1. Uma parábola é uma forma básica de uma spline.	V
Figura AIII.2. ...ajuste de dois pontos através de uma spline cúbica...	VI

Capítulo I Introdução

Breve revisão das tendências atuais na Epidemiologia da Hanseníase. Uma abordagem baseada em risco.

1) Introdução:

A compreensão de todos os aspectos fundamentais da epidemiologia da hanseníase ainda não está disponível. Apesar de numerosos estudos recentes bastante significativos nesta área, perguntas básicas relacionadas especialmente à transição infecção-doença ainda não foram totalmente elucidadas. Embora a atual estratégia da OMS, centrada em um grande esforço de detecção de novos casos e seu tratamento com poliquimioterapia, tenha contribuído enormemente para a redução das taxas de prevalência nos últimos anos, na maioria dos países considerados endêmicos, houve também uma tendência à estagnação ou em alguns casos (como no Brasil), ao aumento nas taxas de detecção de casos novos. Por isso, diante dessa situação marcada pela complexidade, é importante a consciência da necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a incidência da hanseníase, e sobre a sua epidemiologia de um modo geral, para que se faça um controle efetivo da doença.

Nesta introdução serão abordados os seguintes tópicos:

- **Os números da Hanseníase no Mundo e nas Américas.** Os números serão apresentados em relação à prevalência e à detecção, conforme disponíveis no site da OMS (<http://www.who.int/lep/det.htm>).
- **A transmissão do *M. leprae*.** Serão discutidos os modelos de transmissão, a transição infecção-doença, a infecção sub-clínica, e as tentativas de detecção da infecção através de técnicas modernas como o PCR e de testes imunológicos como dosagem de anticorpos IgM, contra PGL1.
- **Fatores de risco.** Serão abordados os fatores de risco relevantes para o aparecimento da hanseníase, incluindo contatos, cujo conceito tem sido amplificado para além dos contatos intra-domiciliares; fatores genéticos e HLA; fatores demográficos e sócio-econômicos; determinantes geográficos; reação à lepromina; e vacinação com BCG.
- **Conclusões**
- **Objetivos**

2) Os números da Hanseníase no Mundo e nas Américas.

Os indicadores de morbidade mais utilizados para um diagnóstico de saúde pública no tocante à hanseníase são a prevalência, e o coeficiente de prevalência por 10.000 habitantes, que traduzem o número total de casos em um dado momento do tempo em uma determinada área geográfica (município, estado, país), e a detecção de casos novos, ou o coeficiente de detecção por 100.000 habitantes, respectivamente. Um importante indicador usado em Epidemiologia, a incidência, que traduz o número de casos novos em um determinado período de tempo, em uma dada área geográfica, não tem sido muito utilizado na epidemiologia da hanseníase devido ao fato de que nem todo caso novo diagnosticado é, de fato, um caso novo; pois pode ter sido um caso novo muito tempo antes de ter sido detectado. No entanto, o conhecimento real sobre a incidência é de importância fundamental para um controle efetivo da doença, e inclusive para a sua eliminação. Vários trabalhos recentes têm enfatizado, por outro lado, o trabalho com comunicantes, o que possibilita uma estimativa relativamente precisa da incidência (Jesudasan, 1984).

Na tabela I.1, são mostrados dados dos 16 países mais endêmicos do planeta, e que possuem mais de 90% dos casos prevalentes em escala mundial. Esses números referem-se a dados relativos ao ano de 1998 (OMS, 1998), e indicam que nesses países mais endêmicos a taxa de eliminação ($< 1 / 10.000$) ainda está distante de ser alcançada.

O que chama à atenção no exame dos dados é que a distribuição da hanseníase no mundo atinge populações em países em desenvolvimento na Ásia, na África, e nas Américas (Fig. I.1). Alguns desses países não mostram economias fracas, se for considerado o PIB, ou o domínio de tecnologias de ponta, pois os dois países com maior prevalência de hanseníase no mundo, Índia e Brasil, mostram um país com avançada tecnologia nuclear, no caso da Índia, e uma economia cujo PIB está entre os doze maiores do planeta, no caso do Brasil. O que esses dois países têm em comum, no entanto, é uma má distribuição de renda e um número elevado de indivíduos abaixo da linha da pobreza. A própria OMS reconhece que a hanseníase permanece um problema de saúde pública em 28 países situados em certas áreas geográficas, especialmente no cinturão inter-tropical do mundo.

A Organização Mundial da Saúde tem realizado uma campanha mundial num grande esforço para eliminação da hanseníase no mundo. O conceito de eliminação

Tabela I.1. Dados sobre a prevalência e detecção de casos novos de hanseníase nos 16 países mais endêmicos no mundo, estimada em 1999 (OMS, 1999).

País	Prevalência	Coefficiente de Prevalência (por 10.000)	Detecção	Coefficiente de detecção (por 100.000)
Índia	527344	5,25	524411	53,10
Brasil	72953	4,33	43933	25,86
Indonésia	29225	1,41	15337	7,42
Bangladesh	13248	1,03	11320	8,80
Nigeria	12878	1,06	7176	5,89
Myanmar	13581	2,74	9086	18,35
Moçambique	11072	6,24	4195	23,64
Congo	4863	1,01	3781	7,85
Nepal	12540	5,30	7446	31,49
Etiópia	8104	1,35	4444	7,39
Madagascar	11005	6,78	11555	71,23
Sudão	4065	1,34	2633	8,65
Filipinas	8749	1,22	4942	6,89
Nova Guiné	4805	6,56	6117	83,55
Niger	2738	2,71	2288	22,61
Cambodja	1921	1,73	2438	22,00
Total	739091	3,81	661102	33,70

está ligado à taxa de prevalência da doença na população. Assim, uma taxa de prevalência menor do que 1 caso por 10.000 habitantes, significaria uma eliminação técnica da hanseníase. Os dados mais recentes da OMS (Organização Mundial da Saúde, 1999) mostram uma prevalência global de 1,4 por 10.000. De 122 países onde a hanseníase era considerada um problema de saúde pública (população maior do que 1 milhão de pessoas e taxa de prevalência maior do que 1 caso por 10.000) em 1985, no ano de 1999, 94 países alcançaram a taxa alvo, reduzindo a taxa de prevalência

abaixo de um caso por 10.000 habitantes. Embora esses dados mostrem um avanço concreto em relação aos objetivos da campanha de eliminação da hanseníase, os dados relativos aos novos casos detectados anualmente permanecem elevados, ou estão aumentando em alguns casos.

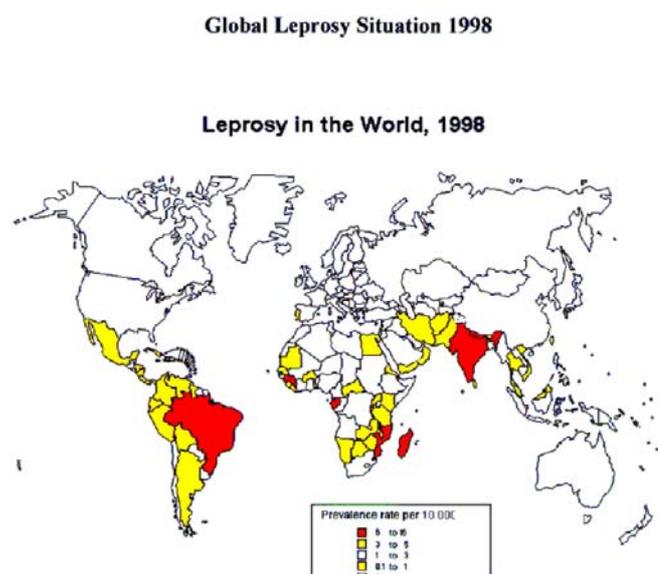


Figura I.1. Distribuição da Hanseníase no Mundo, segundo a OMS. Em vermelho, estão os países com a mais alta taxa de prevalência no mundo (> 5/10.000). Entre eles, o Brasil.

Por outro lado, nos 12 países mais endêmicos do mundo, há registros de 734.000 casos e 751.000 novos casos, o que representa 92 % dos casos registrados no mundo. Nestes 12 países, a taxa de prevalência total é ainda de 5,5 por 10.000, i.e., 5 vezes o nível de eliminação. Alguns autores têm sugerido que os números relativos às taxas de prevalência têm sido reduzidos devido a medidas administrativas, havendo portanto uma redução artificial (van Beers, 1996). Hoje, por exemplo, ao contrário do que acontecia há 10 anos, antes da introdução do esquema de poliquimioterapia, após um ano de tratamento os casos multibacilares são eliminados dos registros, enquanto os casos paucibacilares são eliminados após 6 meses. No passado, quando era adotada a monoterapia por dapsona, esses casos permaneciam nos registros por um longo período de tempo. Assim, parece claro que um aprofundamento do conhecimento

epidemiológico referente à incidência da hanseníase, e aos fatores de risco para o adoecimento constituem instrumentos de importância para o controle e a eliminação efetiva da doença.

3) A transmissão da Hanseníase.

A hanseníase é uma doença causada pela micobactéria *Mycobacterium leprae*. Embora seja uma doença milenar, com descrições em escritos antigos como papiros egípcios, na Torah e no novo testamento bíblico, a caracterização do agente etiológico foi feita por Hansen no século passado. Curiosamente, apesar de todo avanço nas técnicas de Biologia Molecular e de Microbiologia, ainda não foi possível uma cultura deste tipo de bactéria. Também, modelos animais são muito pouco viáveis para o *M. leprae*, pois somente certos modelos com patas de camundongos, e em tatus têm sido bem sucedidos (Rees, 1988; Rodriguez, 1996). Este insucesso relativo cria um grande problema para a uma compreensão plena da epidemiologia da hanseníase, pois impede que um marcador eficiente da infecção esteja disponível. Por isso, uma medida precisa da infectividade do agente ainda não é possível. O que se sabe é que o período de incubação, definido como o intervalo de tempo entre o início da infecção após a exposição e o início da apresentação clínica da doença, é longo (estimado entre 3 e 5 anos para as formas paucibacilares, e entre 4 e 7 anos para as formas multibacilares) (Ministério da Saúde, 1989). No entanto, estas estimativas são imprecisas devido ao fato de que não se dispõe de um marcador de infecção, e em consequência não se sabe com certeza o intervalo de tempo entre uma exposição ao *M. leprae* e a infecção do indivíduo exposto. Por outro lado, alguns trabalhos recentes com contactantes têm utilizado a detecção de anticorpos IgM contra PGL1 (um glicolípido fenólico encontrado na parede celular bacteriana) (David, 1992; Foss, 1993; González, 1996; Ivanyi, 1988; Saad, 1990), bem como a identificação de DNA de *M. leprae* através de técnicas de PCR (reação de polimerase em cadeia) em *swab* nasal de contactantes como marcadores de infecção plausíveis. Embora se considere que a transmissão da bactéria causadora da hanseníase ocorra de paciente para paciente, a via da transmissão ainda é objeto de debate. A maior parte dos autores considera que a via principal para a transmissão é a via respiratória, e que ocorre de indivíduo para indivíduo. Os resultados com detecção de DNA por PCR e de detecção de anti-PGL1 mostram que não há uma correlação direta entre eles, indicando que provavelmente os carreadores necessariamente não sofrem de uma infecção capaz de estimular células imunologicamente competentes na produção de anticorpos específicos (van Beers, 1994).

Baseados no conhecimento acumulado (Noordeen, 1993), e nos trabalhos recentes com PCR e anti-PGL-1, pode-se pensar em um modelo de transmissão da hanseníase em três estágios (ver Fig. I.2). O estágio I seria seguido a uma exposição, e provavelmente incluiria os casos com positividade para PCR. Talvez muitos dos indivíduos neste estágio pudessem eliminar o *M. leprae* antes que houvesse um desafio suficiente de linfócitos. Talvez os indivíduos do estágio I possam eliminar o bacilo através de seus macrófagos, sem que uma interação macrófago-linfócito possa ser estabelecida para uma produção de anticorpos detectáveis, já que “o fato de ser carreador não implique necessariamente em infecção ou excreção de bacilos” (van Beers, 1998). O estágio II corresponde ao estágio em que pode-se considerar que há uma infecção, com medida, inclusive, de anticorpos anti-PGL1. Este estágio corresponderia ao estágio infecção. O estágio III corresponde à doença, com manifestações clínicas, ou dermatológicas ou nervosas.

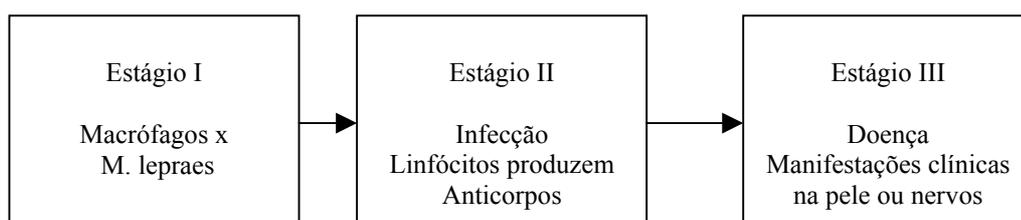


Figura I.2. Prováveis estágios na transição exposição-doença na hanseníase.

4) Fatores de risco.

Embora alguns fatores clássicos associados ao adoecimento e às condições de imunidade implicadas nesse processo já tenham sido descritos há algumas décadas (Readley, 1966), numerosas abordagens incluindo métodos modernos imunológicos e de biologia molecular têm possibilitado um novo *insight* para questões antigas, que, no entanto, permanecem sem resposta ainda hoje. Noordeen (Noordeen, 1993), aponta algumas questões básicas ainda não respondidas como infectividade e infecção subclínica da hanseníase. O que permeia essa abordagem moderna é o enfoque de risco, na tentativa de identificação de subpopulações com maior risco para adoecimento. Nesta revisão serão considerados os seguintes fatores de risco: contactantes, fatores genéticos e HLA; fatores demográficos e sócio-econômicos; determinantes geográficos; e vacinação com BCG.

- **Contactantes:**

Em uma revisão recente (Fine, 1997), confirmou-se que o contato em nível domiciliar ou de convívio constitui um fator de risco com uma probabilidade de 5 a 8 vezes maior, respectivamente, de adquirir hanseníase em comparação com não-contactantes. No entanto, neste trabalho realizado no Malawi, somente em 15% dos casos novos detectados foi possível estabelecer com certeza um caso-índice.

Concordante com o estudo de Fine, van Beers (van Beers, 1996) trabalhando com contatos na Indonésia, chega a afirmar mesmo que o contato constitui o principal determinante na incidência da hanseníase. O que é interessante neste trabalho é que van Beers amplia ainda mais o conceito de contato, criando níveis de contato intra-domiciliar, contato de vizinhança e contato social.

Um outro aspecto que torna o conceito de contato ainda mais amplo, agora na dimensão tempo, é o fato de que possivelmente pacientes multibacilares, e em menor grau pacientes paucibacilares sejam infectantes antes da expressão clínica da doença. A possibilidade de existirem ainda portadores sãos de *M. leprae*, que talvez não venham a expressar clinicamente a doença não pode ser excluída na atualidade.

Ainda, uma possibilidade teórica existe de que talvez haja fontes de infecção ambientais na hanseníase, embora essa possibilidade permaneça teórica. De um ponto de vista prático, portanto, todo caso novo de hanseníase é considerado como tendo

adquirido a doença de algum caso, que passaria a ser considerado caso-índice, a partir de um contato mesmo desconhecido.

Em relação aos contactantes, um aspecto decisivo é que a forma clínica do caso-índice tem importância no risco do adoecimento. Assim, os contactantes de pacientes multibacilares, por exemplo, tem um risco maior de adoecer do que pacientes de casos-índice paucibacilares. De um ponto de vista epidemiológico, isto é uma expressão de graus de exposição diferentes no ambiente.

- **Fatores genéticos e HLA:**

Os estudos genéticos e de epidemiologia genética têm-se constituído em uma área de grande crescimento nos 10 anos mais recentes. Embora alguns autores (van Beers, 1996) tenham desenvolvido uma crítica geral a esses trabalhos devido a um possível viés, dado que as famílias compartilham o mesmo ambiente e os mesmos traços genéticos, os estudos sobre HLA e micobacterioses têm trazido resultados consistentes. É certo, porém, que esses resultados necessitam de validação em várias populações.

Em uma revisão recente, Singh (Singh, 1997) aponta a importância que os alelos de HLA têm na modulação da resposta imune que determina a forma da hanseníase. Foi relatada uma frequência aumentada de HLA-DR2 e de DQ1 nos pacientes com a forma clínica LL, enquanto que entre os pacientes TT houve frequência aumentada de HLA-DR3. Um refinamento possível destas análises permite distinguir ainda alelos que diferem pelo sequenciamento de aminoácidos. Assim, o alelo DRB1*1501 apresenta uma associação mais forte com pacientes LL do que com pacientes TT. Na tabela I.2 são mostrados dados referentes à frequência de alelos de HLA classe II em pacientes com hanseníase e controles saudáveis.

O problema da resistência inata de certas espécies a infecções por micobactérias tem estimulado a pesquisa de gens que seriam responsáveis por este tipo de proteção. Entre camundongos, foi descrito um gen, chamado de gen *bcg*, capaz de conferir resistência aos camundongos em relação à infecção pelo *M. lepraemurium*. Observou-se ainda que este gen também controlava susceptibilidade a várias espécies de micobactérias, bem como a infecções por leishmanias e pela *Salmonella typhimurium* (van Beers, 1998). A questão da existência de homólogo humano que controlasse a susceptibilidade a infecções por micobactérias tem

desafiado pesquisadores da área. Foi proposto o gen chamado *nramp* (natural resistance associated macrophage protein), que regularia a ativação de macrófagos após vários tipos de estímulos. Até agora, no entanto, os estudos epidemiológicos realizados não mostraram evidências de que este gen pudesse regular a susceptibilidade à hanseníase. O desafio parece permanecer em aberto. Uma possibilidade ainda inexplorada parece estar associada à dependência de vários gens que controlam a ativação de macrófagos seguindo-se a um estímulo pelo *M. leprae*, como parece ser o modelo murino de infecção por leishmanias, em que dois outros gens, além do gen *bcg* participariam da ativação de macrófagos (Skamene, 1994).

Tabela I.2. Diferenças na frequência de alelos HLA classe II com significância estatística entre pacientes com hanseníase e controles saudáveis. (extraído de Singh, 1997).

Alelos HLA	Controles saudáveis		Pacientes com hanseníase		RR	p
	N	%	N	%		
DRB1*15	10	21,3	70	75,3	11,3	<0,00001
DRB1*1501	6	12,8	49	52,7	7,6	<0,00001
DRB1*1502	5	10,6	26	27,9	3,2	<0,05
DRB5*0101	6	12,8	49	52,7	7,6	<0,00001
DRB5*0102	5	10,6	26	27,9	3,2	<0,05
DQA1*0102	9	19,1	38	40,9	2,9	<0,05
DQA1*0103	13	27,6	48	51,6	2,8	<0,05
DQB1*0601	8	17,0	56	60,2	7,4	<0,00001
DRB1*0404	5	10,6	0	0	0,04	<0,01
DRB10701	13	29,8	11	11,8	0,3	<0,05
DRB1*1401	4	8,5	0	0	0,005	<0,05
DQB1*0503	16	36,2	14	16,1	0,3	<0,05

- **Fatores demográficos e sócio-econômicos.**

A associação entre hanseníase e baixos padrões sócio-econômicos parece evidente pela própria distribuição mundial da doença, afetando países de um modo geral com índices elevados de pobreza, e acima de tudo com má distribuição da riqueza, como analisado no início desta revisão. Mas, esta associação começou a ser observada pelo virtual desaparecimento da hanseníase das regiões do norte da Europa, no século passado, acompanhado por uma elevação geral das condições de vida desta área. (van Beers, 1996).

Recentemente, alguns trabalhos têm procurado estabelecer, a partir do conjunto complexo das variáveis sócio-econômicas, quais as que possuem uma associação mais forte com o aparecimento da doença. Destes destacam-se uma associação entre desnutrição infantil e adoecimento, na Índia (Sommerfelt, 1985), e nível de escolaridade e risco aumentado de hanseníase, na África (Pönnighaus, 1994).

Outros possíveis fatores sócio-econômicos envolvidos poderiam estar associados ao micro-ambiente da casa, como número de cômodos na casa, relação número de pessoas por cômodo, facilidade de acesso a água corrente, dentre outros, que mais do que a fatores sócio-econômicos puros estão vinculados a uma disponibilidade mínima de serviços de infra-estrutura urbana.

- **Determinantes geográficos e ambientais**

A distribuição geográfica da hanseníase não só no mundo como um todo, mas mesmo nas áreas endêmicas mostram padrões bastante peculiares. Essa característica da doença tem tornado a hipótese da associação entre fatores geográficos ou ambientais e a incidência da hanseníase atraente. Apesar disso, há poucos trabalhos que exploram essa associação.

Um trabalho recente importante nesta área é o de Sterne (Sterne, 1995), desenvolvido na África. Partindo das taxas de incidência diferentes entre os distritos do norte e os distritos do sul do Malawi, sendo estas duas a três vezes maiores no norte, os autores analisam a influência de fatores geográficos e ambientais associados a essas taxas diferentes de incidência; e concluem que há uma variação acentuada, não explicada por fatores culturais e sócio-econômicos, na incidência da hanseníase no

Malawi. Esses resultados estão de acordo com outros trabalhos, associando o ambiente, particularmente a proximidade da água, com a hanseníase.

- **Reação à lepromina:**

A reação ao Mitsuda representa um teste cutâneo de avaliação de imunidade celular ao *M. leprae*. Sua leitura é feita entre 21 e 28 dias. Há uma leitura alternativa com 48 h., leitura de Fernandez. Porém, ao contrário da reação ao teste tuberculínico, a reação de Mitsuda não tem valor diagnóstico, mas um valor prognóstico. As reações negativas ao teste de Mitsuda estão mais associadas ao adoecimento do que as que apresentam o teste positivo. Vários estudos de base populacional têm sido realizados. Porém um problema dos primeiros estudos foi a não padronização do antígeno. Por isso, estes resultados sempre foram interpretados com cuidado (Pinto, 1987).

Dados de contactantes brasileiros de hanseníase, acompanhados em uma coorte iniciada em 1987 no Rio de Janeiro (Matos, 1999), confirmaram que a reação de Mitsuda negativa está associada ao adoecimento entre esses contatos em um modelo de regressão logística (OR=2,51). Entre os contatos, a reação de Mitsuda negativa está associada às formas multibacilares da doença.

Por outro lado, dados brasileiros de 2925 indivíduos de 544 famílias em Campinas, São Paulo (Feitosa, 1996), mostraram que não foi possível rejeitar a hipótese de transmissão mendeliana e de rejeitar a hipótese de não transmissão de um gen principal, evidenciando que a interpretação dos dados de Mitsuda têm uma base genética.

- **Vacinação com BCG**

Embora a vacinação com BCG tenha tido seu início em 1921, com a vacinação de um menino de uma família de pacientes com tuberculose na França, sua aplicação na hanseníase só começou a ser estudada mais tarde, a partir de 1939, quando ficou demonstrado que o BCG poderia induzir uma reação de Mitsuda. Numerosos estudos foram realizados, a partir de então, para se confirmar a eficácia da proteção do BCG

em relação à hanseníase. (Alvim, 1993; Bertolli, 1997; Botasso, 1998; Karonga Prevention Trial Group, 1996; Fine, 1988; Fine, 1994).

Uma grande controvérsia ficou estabelecida devido à grande variabilidade nas avaliações de eficácia conferida pelo BCG. Van Beers, em uma revisão recente (van Beers, 1996), detectou uma variabilidade na eficácia vacinal estimada para o BCG na hanseníase entre 20 e 80%. Além das próprias metodologias diferentes nos estudos, inclusive de avaliação de eficácia vacinal, uma série de aspectos têm sido considerados como fonte de variabilidade encontrada nestes diferentes estudos, incluindo-se: a interação com outros estímulos derivados dos desafios imunológicos representados por micobactérias atípicas; diferenças entre as preparações de BCG (Behr, 1999); diferenças na história natural da infecção e da doença; variações na genética e na nutrição dos contactantes.

Países como o Brasil e a Venezuela incluíram no acompanhamento dos contactantes a vacinação com BCG (Rodriguez, 1996). Embora o grau de proteção conferido em relação à hanseníase seja muito variável, o que parece ser um dado significativo é o fato de que contactantes vacinados quando adoecem tendem a desenvolver uma forma paucibacilar da doença em comparação com não vacinados (Matos, 1999).

Recentemente, Behr e colaboradores (Behr, 1999) sugeriram uma fonte de variabilidade baseada não na preparação em si da vacina, mas uma variabilidade associada à evolução das cepas de BCG desde suas primeiras culturas por Calmette em 1908. Eles identificaram que as cepas de BCG sofreram uma série de deleções ao longo do tempo, em comparações com cepas virulentas de *M. bovis* e de *M. tuberculosis*. E baseados nestes achados, sugerem que possivelmente uma parte da variabilidade encontrada nos ensaios de eficácia vacinal com BCG é devida a essa característica evolutiva das cepas de BCG. Se isto for verdadeiro, representa um grande impacto para os programas de vacinação com BCG, pois indica a necessidade de se atualizar as cepas de BCG, ou de se encontrar vacinas mais específicas, com maior eficácia.

6) Conclusões

Da breve discussão prévia, transparece que realmente muitos fatos associados à epidemiologia da hanseníase ainda são obscuros, embora vários fatores de risco associados ao adoecimento têm sido ressaltados, e evidências têm se acumulado da implicação destes vários fatores. Possivelmente, todos eles podem ter alguma influência na incidência da hanseníase. Um dos aspectos básicos que devem merecer atenção para um programa ainda mais eficiente de controle e de eliminação da hanseníase está ligado ao conhecimento da incidência da doença, e da transição infecção-doença.

Outro aspecto de importância fundamental é a vacinação. Embora todos os estudos têm sistematicamente mostrado alguma proteção com BCG, esses resultados têm apresentado grande variabilidade, e indicam que os esforços para o desenvolvimento de uma nova vacina não podem ser abandonados, como têm sido também concentrados os esforços no caso da tuberculose.

De qualquer modo, os esforços recentes aglutinados pelo programa de eliminação da hanseníase dirigido pela OMS têm lançado foco e têm estimulado muitos estudos de base epidemiológica.

7) Objetivos deste Trabalho

Tendo em vista as dificuldades ainda existente para o estudo da hanseníase através de modelos animais, e tendo em vista as limitações óbvias do uso de ensaios clínicos para o estudo de fatores de risco associados à transmissão, os estudos epidemiológicos observacionais constituem-se em uma fonte de informações e evidência científica bastante rica, na hanseníase. Por outro lado, as dificuldades acima descritas têm aberto possibilidades novas para a aplicação de modelos matemáticos e estatísticos para o estudo de fatores associados à epidemiologia da hanseníase.

Assim, tendo por base uma coorte de contatos de hanseníase acompanhados no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz, os objetivos do trabalho ora apresentado são:

- 1) Estimar as taxas de adoecimento entre os contactantes de hanseníase, na coorte em estudo;
- 2) Caracterizar fatores de risco para o desenvolvimento de hanseníase entre os contactantes da coorte em análise e sua influência na incidência da doença entre os contatos;
- 3) Identificar fatores de risco para a infecção entre os contatos saudáveis, e sua incidência, a partir do pressuposto de que anticorpos IgM anti-PGL1 caracterizam infecção pelo *M.leprae*.

Capítulo II

Metodologia

O objetivo deste capítulo é apresentar, resumidamente, os principais métodos utilizados para o alcance dos objetivos enunciados no capítulo introdutório. A modelagem dos dados epidemiológicos dos contatos acompanhados no Ambulatório Souza Araújo, da Fiocruz, Rio de Janeiro, foi o principal instrumento de trabalho. Essa modelagem constou, basicamente, da aplicação de modelos estatísticos que têm sido utilizados amplamente em Epidemiologia. Em geral, os modelos empregados têm tido uma maior aplicação em doenças crônicas, sendo que alguns deles têm sido usados na Epidemiologia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (Grossman, 1993; Mosier, 1994; Nowak, 1991), em especial os métodos de análise de sobrevivência (Clayton, 1993; Raftery, 1993; Selvin, 1998; Venables, 1997). Assim como a Aids, a hanseníase é uma doença infecciosa crônica. E os limites entre doenças crônicas e doenças infecciosas de evolução prolongada parecem difíceis de serem traçados. Deve-se ter em mente que esses modelos são uma representação da realidade, mas na atualidade, e em particular no caso da Epidemiologia da hanseníase, são instrumentos que podem auxiliar na sua interpretação, por vezes complexa.

i) A investigação epidemiológica dos contatos.

A partir de 1987, foi organizada uma coorte dinâmica (Breslow, 1987; Kleinbaum, 1982; MacMahon, 1996) de contatos intra-domiciliares de Hanseníase a partir dos casos-índices diagnosticados no Ambulatório Souza Araújo do Setor de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, que é um centro de referência regional e nacional do Ministério da Saúde para o diagnóstico e a pesquisa em hanseníase sediado no estado do Rio de Janeiro. Por isso, esse ambulatório recebe pacientes encaminhados de várias instituições de saúde do estado, tanto públicas como privadas, merecendo destaque as instituições universitárias. A coorte de contatos conta no momento com 2225 contatos. O período de estudo da nossa análise compreende os contatos registrados entre 1987 e 1991. Estes contatos estão e continuarão sendo acompanhados anualmente, ou até que o próprio indivíduo detecte algum tipo de lesão dermatológica ou apresente alguma queixa específica.

No exame inicial, além do exame dermatológico tradicional, um exame físico detalhado é realizado, bem como são solicitadas provas imunológicas, como o teste cutâneo de Mitsuda, e dosagem de IgM anti-PGL1 e γ -interferon. A partir de 1992, seguindo orientação do Ministério da Saúde, todos os contatos intra-domiciliares devem ser vacinados com BCG. Os exames subseqüentes, anuais, consistem de entrevista, exame físico, e coleta de soro. Foi elaborada uma base de dados com informações ambientais, demográficas, familiares e individuais destes contatos, bem como um cadastro detalhado dos casos-índices. A base de dados foi construída com o uso do software Epi Info, versão 6.04b (Dean, 1997), como parte de um sistema de informações em Hanseníase utilizado no setor (ver Anexo II). As variáveis incluíram três níveis de análise, como descrito abaixo:

- **Família:**

1) número de pessoas na casa; 2) número de cômodos; 3) nível sócio-econômico; 4) situação ambiental da moradia; 5) origem geográfica da família.

- **Os contatos:**

1) critério de diagnóstico; 2) tempo do aparecimento da doença; 3) forma clínica do caso índice; 4) família; 5) idade; 6) sexo; 7) raça; 8) relação com o caso índice; 9) ocupação; 10) nível educacional; 11) tempo de contato.

- **Micro-ambiente biológico:**

1) tipo clínico do contato doente; 2) vacinação com BCG; 3) teste cutâneo com PPD; 4) teste cutâneo com Mitsuda; 5) índice baciloscópico do caso-índice; 6) nível de IgM anti-PGL-1.

O diagnóstico de hanseníase, tanto nos casos-índices, como nos casos secundários derivados da coorte de contatos, segue os critérios da OMS. Estes critérios estão baseados principalmente em sintomas e sinais clínicos. São fáceis de serem avaliados por qualquer profissional da área de saúde, após um curto período de treinamento, desde que haja uma orientação para isso. O que a OMS preconiza para países ou áreas endêmicas é o achado de um dos seguintes sinais cardinais: 1) lesão de pele consistente com hanseníase e acompanhada de perda sensitiva, com ou sem espessamento de nervos; 2) esfregaços de pele positivos para *M. leprae*. No caso, dos

pacientes e contatos acompanhados no ambulatório Souza Araújo, além desses critérios, todos os casos são submetidos a biópsia. (Organização Mundial da Saúde, 1988).

Os casos diagnosticados podem ser classificados com base nas manifestações clínicas e nos resultados do esfregaço da pele. Na classificação baseada nos esfregaços da pele, os pacientes com esfregaços negativos em todas as lesões são agrupados como paucibacilares, enquanto que os que apresentam esfregaços positivos em qualquer localização são chamados de multibacilares. Na prática, a maioria dos serviços utiliza um critério clínico para a classificação. O sistema clínico, para o propósito de tratamento inclui o uso do número de lesões de pele e nervos envolvidos, com base na classificação em hanseníase Multibacilar (MB) e Paucibacilar (PB) (Organização Mundial da Saúde, 1988). No estudo atual, além dessa classificação, utilizou-se ainda a classificação de Ridley-Joplin (Ridley, 1966), o que é facilitado pelo fato de que em todos os casos há biópsias. Esta classificação agrupa os casos de hanseníase em cinco grupos: LL, BL, BB (Lepromatous, Borderline Lepromatous, Borderline) - que são considerados como multibacilares; e BT, TT (Borderline Tuberculous, Tuberculous, Indeterminada) - que são consideradas como paucibacilares, além de uma forma clínica inicial, HI (Indeterminada) que pode evoluir para qualquer das formas anteriores.

ii) Métodos de análise exploratória de dados.

Foram utilizados métodos gráficos e métodos de análise estatística univariada, além dos testes de Mann-Whitney e do Chi-quadrado (Selvin, 1998). O nível de significância considerado foi de 95%.

iii) O cálculo da taxa de incidência na coorte de contatos (Cap.3).

A estimação das taxas foi feita pelo método de densidade de incidência (Kleinbaum, 1982). Neste método, em primeiro lugar é calculado o número de pessoas-ano, a partir da detecção do caso-índice. Neste caso, o período de observação de cada indivíduo foi calculado levando-se em conta a data do diagnóstico do caso-índice, e estende-se pelo período em que o indivíduo permanecer na família ou desenvolver doença.

Os cálculos foram baseados na fórmula:

$$DI = \frac{I}{PT}$$

onde, DI = Densidade de inciência; I = número de casos incidentes; e PT = pessoas-tempo. No caso, pessoas-tempo=pessoas-ano. E o cálculo de PT é dado pela fórmula:

$$PT = \sum_{i=1}^N \Delta t_i$$

onde, N = Número de pessoas na coorte; e Δt = intervalo de tempo entre a entrada na coorte e a sua saída (ou adoecimento ou última informação).

Para a estimação dessas taxas, foram incluídos somente os contatos que não apresentavam qualquer evidência de doença no momento do diagnóstico do caso-índice, totalizando 670 contatos nessa situação. E foram estimadas as taxas de incidência pelo período de acompanhamento da coorte entre 1987 e 1991, e também as taxas dentro de cada ano de acompanhamento da coorte. Exemplo: uma taxa para os contatos acompanhados até 1 ano; uma outra para os acompanhados por um período de até 2 anos; e assim até a taxa para o conjunto dos contatos acompanhados por 4 anos ou mais.

iv) Especificação da Modelagem do risco de adoecimento na coorte de contatos usando-se um modelo logístico multivariado passo a passo (Capítulo 3).

Dos contatos acompanhados nos primeiros cinco anos de estudo, alguns contatos intra-domiciliares chamados a exame após um diagnóstico confirmado de um caso-índice na família já apresentavam também a doença. São os chamados casos co-prevalentes. Embora esses casos tenham sido excluídos da análise das taxas de incidência, optou-se pela sua inclusão na modelagem do risco pelo modelo de regressão logística, pois a maioria destes exibia uma forma indeterminada, ou paucibacilar de hanseníase. Neste caso, interpretou-se esse contato como tendo adoecido a partir de contágio com o caso-índice, embora não se tenha, com precisão, o tempo de doença e, em consequência, não se possa estimar, com exatidão, o tempo até o adoecimento.

Para este problema, como a variável dependente é uma variável binária, adoecimento ou não, e como em nem todos os casos pode-se estimar o tempo decorrido até o adoecimento, tudo se passaria como se o tempo estivesse colapsado para o conjunto das observações dos casos co-prevalentes. Por isso, uma abordagem inicial para a modelagem do risco foi o modelo de regressão logística multivariado.

No contexto do estudo epidemiológico da coorte de contatos, são consideradas variáveis explanatórias X_1, X_2, \dots, X_k , a partir do conjunto dos dados observados. Para cada indivíduo, ao final do período de observação foi especificado seu estado de doença, 1 se “doente” ou 0 se “não doente”. A probabilidade de desenvolvimento de hanseníase que está sendo modelada pode ser expressa pela probabilidade condicional $P(D=1 | X_1, X_2, \dots, X_k)$. Esta probabilidade pode ser definida como logística, se a expressão para a probabilidade de desenvolvimento da hanseníase, dadas as covariáveis X for dada por:

$$P(D = 1 | X_1, X_2, \dots, X_k) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \sum \beta_i X_i)}}$$

(Hosmer & Lemeshow, 1989; Kleinbaum, 1994):

Os termos α e β_i no modelo representam parâmetros estimados com base nos dados obtidos da coorte. Então, para qualquer contato livre de doença, a partir da observação das covariáveis X_i , de X_1 até X_k , poderá ser obtida uma probabilidade de que este indivíduo apresentará hanseníase em algum intervalo de tempo definido.

Foram incluídas na especificação inicial do modelo de regressão logística as variáveis descritas na seção anterior. E, como também foi descrito nessa seção, foram incluídos os casos co-prevalentes, isto é, aqueles casos em que o primeiro exame do contato domiciliar evidenciou também neste a presença de hanseníase em adição ao caso-índice, ou caso primário. Então, aos 670 contatos acompanhados somaram-se 88 casos co-prevalentes, que foram considerados contatos que se tornaram doentes para efeito da aplicação do modelo de regressão logística, devido ao fato de apresentarem formas clínicas de hanseníase paucibacilares em comparação com as formas clínicas multibacilares dos casos-índice em questão. Assim, pelo conhecimento prévio da epidemiologia e das características da transmissão do *M. leprae*, adotou-se a estratégia de não sacrificar-se a informação pontencialmente presente nos casos co-

prevalentes (ver Resultados para detalhes na distribuição das formas clínicas neste grupo).

Considerando as observações disponíveis no banco de dados dos contatos (ver Anexo II), e o conhecimento de que a transmissão do *M. leprae* é feita de pessoa a pessoa, foram estudadas as variáveis relacionadas ao micro-ambiente familiar, às características demográficas individuais, e particularmente à situação imunológica do contactante. Desta forma, o modelo inicial incluiu as seguintes variáveis: variável dependente - (doente: sim/não); variáveis explanatórias: Mitsuda (negativo/positivo); PPD (contínua); BCG (vacinado/não vacinado); Forma clínica do caso-índice (Multibacilar/paucibacilar); Tempo de convivência (contínua); Idade (contínua); Forma de convivência (cônjuge/não cônjuge); cor (branca/parda/negra), e sexo (masculino/feminino). Foi adotado o modelo passo a passo, em que uma forma final do modelo é adotada como o melhor modelo a partir da especificação inicial com o conjunto total de variáveis. No procedimento passo a passo, as variáveis que não atingem um nível de significância pré-estabelecido, que na análise atual foi fixado em 95%, são eliminadas do modelo, sucessivamente, até que o modelo final contenha somente variáveis estatisticamente significativas. O modelo foi desenvolvido com o programa estatístico EGRET (Egret, 1993).

v) Detecção de anticorpos IgM anti-PGL1 nos contatos (Cap. 4).

Como descrito no item I deste capítulo (ver acima), os contatos intra-domiciliares de todos os casos de hanseníase são chamados para exame clínico, monitorados periodicamente, e recebem instruções para que procurem o ambulatório no caso de surgir qualquer sinal ou sintoma anormal. Um dos procedimentos incluídos no acompanhamento dos contatos é a coleta de soro, que permanece armazenado em freezer a uma temperatura de -70°C . Uma base de dados foi elaborada com informações dos contatos e pacientes cujo soro foi coletado. Esta base de dados está relacionada à base de dados de pacientes e de contatos (Anexo II). Os soros disponíveis de todos os contatos foram testados para a detecção de anticorpos IgM anti-PGL1. Os contatos que não apresentaram quaisquer sinais clínicos de doença, incluindo-se a forma neural pura, foram separados para análise. Muitos destes contatos foram acompanhados periodicamente, e nenhum caso foi notificado como doente até a data da conclusão do estudo (outubro de 1998). Dados demográficos,

como sexo, idade, e família, e dados que caracterizam o status imunológico dos indivíduos contactantes, como vacinação pelo BCG, avaliada pela presença de cicatriz, reação de Mitsuda, reação de PPD, história prévia de tuberculose também foram registrados nos contatos estudados.

Uma modificação dos testes de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) foi desenvolvida usando-se um ensaio de *dipstick*. O *dipstick* consiste de um bastão de nitrocelulose que contém duas bandas horizontais: uma banda superior com o antígeno constituído do epítopo imunodominante específico do *M. leprae*, que consiste do glicolídio fenólico I (PGL-1), e uma banda inferior de controle interno. O teste baseia-se em ligações de anticorpos IgM específicos ao antígeno do *M. leprae*. Estes anticorpos da classe IgM são especificamente detectados com um corante conjugado anti-IgM humana. O teste é realizado diluindo-se soro a 1:50 em reagente detector e incubando-se o dipstick nesta solução. A coloração da banda de antígeno revela a presença de anticorpos IgM específicos na amostra de soro. A banda de controle interno checa a integridade do reagente detector (Bührer, 1998).

vi) O Modelo de hazard proporcional de Cox para o estudo dos fatores associados à soropositividade de IgM anti-PGL-1 (Capítulo 4).

O modelo de hazard proporcional de Cox é um dos modelos mais utilizados para a análise de dados do tipo tempo até o evento em Epidemiologia. Este modelo, conhecido como modelo semi-paramétrico, pois independe do conhecimento da forma funcional da função de sobrevivência ou da função hazard, e depende somente das ordens dos tempos de sobrevivência, para estimar os coeficientes da regressão (Harrell, 1996). Para sua operacionalização, está apoiado no conceito de verossimilhança parcial (Cox, 1984). Este método permite a inferência de um hazard relativo, sem contudo conhecer o valor do hazard, e fornece estimativas bastante eficientes quando comparado com modelos de hazard proporcional paramétricos (Kleinbaum, 1995). Sua estimativa de hazard está baseada na fórmula:

$$\lambda(t, Z_i) = \lambda_0(t)r_i(t)$$

onde $r_i(t) = e^{\beta Z_i(t)}$ é o escore de risco para o i^o indivíduo, β é um vetor de parâmetros de regressão, e $\lambda_0(t)$ é uma função de linha de base, considerando $Z_i(t)$ como um vetor de covariáveis para o i^o no tempo t .

Uma generalização possível do modelo original de Cox é conhecido como Modelo de Cox penalizado. Neste tipo de modelo, são incorporados efeitos restritos e irrestritos, segundo uma modificação da fórmula anterior para incorporar os efeitos restritos. Assim, o modelo penalizado se tornaria:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{X_i\beta + Z_i\omega}$$

onde X e Z são covariáveis e β e ω são os coeficientes restritos e irrestritos respectivamente. As estimativas são realizadas através da verossimilhança parcial penalizada, de acordo com a fórmula:

$$VPP = VP(\beta, \omega; \text{dados}) - f(\omega; \theta)$$

Onde:

VPP – Verossimilhança Parcial Penalizada

VP – Verossimilhança Parcial

f é uma função de restrição para certos valores de ω . E θ é um vetor de ajuste de parâmetros conhecido e constante.

Uma função frequentemente utilizada para incluir termos penalizados no modelo de Cox é uma função de ajuste da família das splines-B (ver anexo III), que constituem uma família de polinomiais (Harrell, 1996). O método utilizado pelo S-plus 2000 para inserir este tipo de função é o de splines P (Splus 2000, 1999). Este método mostrou-se muito útil no ajuste de variáveis contínuas em função do tempo até o evento, permitindo uma análise visual bastante elucidativa das flutuações dos valores das variáveis contínuas.

Ainda, o modelo generalizado de Cox permite a adição de um efeito aleatório ao modelo inicial. Este efeito aleatório pode ser entendido como uma variável categórica que descreve um excesso de risco (ou frailty) para um indivíduo. Este tipo de efeito aleatório assume uma importância digna de nota quando os indivíduos encontram-se agrupados, e considera-se que uma variabilidade devida inerentemente

aos grupos deve ser introduzida no modelo, além da variabilidade inter-individual. Assim, de uma forma análoga ao do modelo de Cox penalizado, o modelo de hazard proporcional de Cox acrescido de um efeito aleatório pode ser representado segundo a fórmula:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{X_i\beta + Z_i\omega}$$

onde β é um vetor de p efeitos fixos e ω é um vetor de q efeitos aleatórios, onde os elementos individuais ω_i são realizações distribuídas idêntica e independentemente de alguma distribuição $\varpi(\theta)$.

No caso do ajuste do modelo apresentado neste trabalho, um efeito aleatório devido à distribuição dos indivíduos em famílias é particularmente útil de ser observada.

O tempo até o evento utilizado no modelo foi o tempo de convivência do contato intra-domiciliar com o caso índice. Este tempo foi utilizado pois permite uma avaliação mais ampla do período de exposição do que o tempo de doença do caso índice, pois em muitos casos a inclusão de um contato domiciliar só ocorreu após o início da doença do caso-índice. Todos os métodos para o desenvolvimento do modelo foram realizados utilizando-se o *software* S-plus, versão 2000 (S-plus 2000, 1999; Alzola, 1997; Venables, 1997).

vii) Método de Kaplan-Meier Generalizado (Capítulo 5).

O método de estimação de Kaplan-Meier é um método não-paramétrico bastante popular usado para a estimação de sobrevida para dados com censura à direita. Com o intuito de ampliar a sua aplicação, foi desenvolvida uma generalização desta metodologia para incluir dados com censura à esquerda ou por intervalo. O *software* S-plus 2000 (Splus2000, 1999) inclui uma função para realizar o modelo generalizado (kaplanMeier). Essa ferramenta é bastante útil para a visualização gráfica da curva de sobrevida.

viii) Modelos paramétricos de Análise de Sobrevida (Capítulo 5).

Embora os métodos paramétricos tenham tido uma aplicação menos freqüente em Epidemiologia desde a introdução do modelo semi-paramétrico de Cox (Venables, 1997), eles ainda são considerados vitalmente importantes, em especial onde a extrapolação dos resultados é necessária para predizer taxas sob condições diferentes daquelas em que o estudo original ocorreu (Harrel, 1996). Mas, um aspecto vital do uso dos modelos paramétricos no estudo presente é a estrutura de censura presente no acompanhamento e na identificação dos contatos, que inclui censura à direita e à esquerda. Até o momento atual, a censura à esquerda não é suportada pelo modelo de Cox, embora artigos recentes têm discutido a possibilidade do uso do modelo de Cox para dados com censura por intervalo (Therneau, 1997). Uma vantagem adicional do uso de modelos paramétricos no contexto do estudo aqui apresentado reside no fato de que se os dados apresentam uma modelagem com uma aproximação razoável das distribuições paramétricas, então os modelos paramétricos fornecem informação capaz de avaliar as propriedades da função hazard de base, o que modelos não-paramétricos ou semi-paramétricos não fazem (Harrell, 1996). Tendo em vista um dos objetivos do estudo atual, a modelagem da incidência da hanseníase nos contatos acompanhados, é importante avaliar as propriedades da função hazard, de modo que possam ser observadas possíveis evoluções na incidência da hanseníase. Como discutido anteriormente (Becker, 1989), os modelos dos contatos intra-domiciliares deveriam incluir uma heterogeneidade entre indivíduos de acordo com certas características específicas dos domicílios a que pertencem, e deveriam, por isso, incluir efeitos aleatórios nos modelos de cadeia binomial utilizados na modelagem de dados de epidemias por doenças infecciosas agudas. Essa introdução de variabilidade derivada da estrutura hierárquica pode ser avaliada pela introdução do termo *fraitly* para família, no modelo de Cox descrito acima. No entanto, no contexto dos modelos lineares generalizados convencionais, como o modelo paramétrico de sobrevivência desenvolvido neste trabalho, durante uma unidade de tempo dada, os indivíduos suscetíveis escapam da infecção/doença ou tornam-se infectados/doentes independentemente. Um outro pressuposto do modelo é que embora os períodos de latência ou de infecção não sejam conhecidos, se eles forem assumidos como constantes, então funções de verossimilhança e parâmetros dos modelos podem ser facilmente estimados a partir de modelos lineares generalizados (Becker, 1989). Esta abordagem é relativamente comum na epidemiologia das doenças crônicas, onde modelos lineares generalizados e processos estocásticos são amplamente usados em

estudos de incidência (Clayton, 1993; Gail, 1991). A hanseníase, também, sob certos aspectos pode ser concebida como uma doença crônica (Fine, 1982). Todo o processo de modelagem foi feito pelo uso do *software* S-plus 2000 (Splus, 1999). As distribuições testadas nos modelos paramétricos de sobrevida foram: 1) Log-normal; 2) Weibull; and 3) Exponencial. Esses modelos foram comparados e os resíduos para cada modelo analisados.

O modelo de regressão exponencial, considerando-se a função de hazard cumulativa, pode ser escrito como:

$$\lambda(t|X) = \exp(X\beta),$$

onde $\exp(X\beta)$ é uma combinação linear de preditores, com um termo de intercepto β_0 .

Assim, os tempos médios e medianos de sobrevida podem ser estimados diretamente, bem como as funções hazard cumulativo e a função de sobrevida. A distribuição exponencial é uma das poucas distribuições para a qual uma solução formal existe para a estimação dos seus parâmetros quando a censura existe. Este estimador é uma função do número de eventos e do total de pessoas-ano de exposição. Os métodos baseados em pessoas-tempo, de fato, implicitamente assumem uma distribuição exponencial. A distribuição exponencial é freqüentemente usada para modelar eventos que ocorrem aleatoriamente no tempo (Harrell, 1998).

A distribuição Weibull é uma generalização da distribuição exponencial. O modelo de regressão de Weibull, considerando-se a função hazard, é definido como:

$$\lambda(t|X) = \alpha t^\gamma \exp(X\beta)$$

A distribuição Weibull com parâmetro $\gamma = 1$, é uma distribuição exponencial (com hazard constante). Quando $\gamma > 1$, seu hazard aumenta com t, e quando $\gamma < 1$, o hazard reduz com o tempo.

Outras distribuições do tempo de sobrevida comumente usadas podem ser obtidas pela transformação do tempo T. A transformação log é a mais usada geralmente. A distribuição log-normal especifica que $\log(T)$ tem uma distribuição

normal com média μ e variância σ^2 . Assim a função de sobrevivência $S(t)$ pode ser escrita como:

$$S(t) = 1 - \Phi((\log(t) - \mu) / \sigma),$$

onde Φ é função de distribuição cumulativa normal padrão.

No trabalho aqui apresentado, o interesse básico está associado à estimativa da razão de hazards, e no estudo de fatores de risco associados ao adoecimento na coorte de contatos de hanseníase acompanhada.

Capítulo III

Resultados I. Contato e doença.

Epidemiologia da Hanseníase em coorte de contatos intra-domiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991).

i) O problema.

O Brasil inclui-se entre os países de alta endemicidade de Hanseníase no mundo. Isto significa que apresenta um coeficiente de prevalência médio superior a 1 caso por 10 mil habitantes (Ministério da Saúde, 1989). Embora, geograficamente, esse coeficiente seja desigual, com áreas de alta, média e baixa prevalência distribuídos em todo o território do país, há uma tendência uniforme de crescimento no número de casos diagnosticados desde os anos 70 até agora. E, atualmente, a Hanseníase representa uma das poucas doenças infecciosas com elevação de incidência em nosso país (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 1995), uma tendência contrária à que vem ocorrendo em termos mundiais (Organização Mundial da Saúde, 1998).

Diante desse quadro, medidas de prevenção e controle, além do tratamento eficaz dos casos, são absolutamente necessárias. Enquanto uma vacina efetiva para hanseníase não se encontra disponível, programas de vigilância epidemiológica assumem importância central no controle e prevenção da doença (Ministério da Saúde, 1989). Como a transmissão do *Mycobacterium leprae* ocorre de indivíduo para indivíduo, os contatos intra-domiciliares constituem um grupo de risco. Em um estudo recente, (Chanteau, 1993), Chanteau e colaboradores determinaram um risco relativo de 30,8 para o aparecimento de hanseníase entre os contatos familiares em comparação com não-contatos, em um estudo de coorte de 1201 contatos durante 10 anos. Um aspecto interessante na análise desse grupo é que mesmo constituindo-se em um grupo de risco, um percentual relativamente pequeno dos contatos tornou-se doente em um período de cinco anos, com taxas de incidência em torno de 1 a 2%, neste estudo.

Em uma revisão da epidemiologia da hanseníase de 1962-1992, Noordeen (Noordeen, 1993) conclui que todas as evidências disponíveis indicam claramente que a

proporção de pessoas expostas à hanseníase que adquirem infecção é muito maior do que a daquelas observadas com expressão clínica da doença. Entretanto, o que não parece claro, ainda, é se os indivíduos que desenvolvem a doença clínica representam uma proporção constante dos que foram infectados, e, se não, que fatores influenciam esta proporção. De qualquer modo, provavelmente, os fatores que determinam a ocorrência da doença após a infecção são tão ou mais importantes do que aqueles que determinam a ocorrência da infecção após a exposição.

Uma pergunta básica surge então: Quais são os fatores que mais influenciam o aparecimento da doença nos contatos intra-domiciliares? Esses fatores podem ser de naturezas as mais diversas, desde os fatores ligados aos casos índices, passando por aspectos ambientais, até fatores ligados aos contatos propriamente.

A compreensão desse modelo conceitual poderá abrir um caminho novo para a epidemiologia da hanseníase, como instrumento efetivo de controle e eliminação desta doença. Pois a hanseníase constitui-se em uma das poucas doenças infecciosas em que um modelo animal não pode ser desenvolvido com sucesso, a não ser em situações especiais com tatus (Ministério da Saúde, 1989). Além disso, estudos imunológicos em hanseníase têm enfatizado o papel central da interação *M. Leprae*-macrófago na patogênese da doença (Sampaio, 1991). Desta forma, a modelagem matemática e estatística de dados epidemiológicos pode surgir como um instrumento capaz de prever cenários (Anderson, 1991; Massad, 1992), a partir de dados disponíveis, para o comportamento da doença sob várias situações, e desta forma orientar e re-orientar intervenções possíveis na prevenção, tratamento e eliminação da hanseníase em nosso meio.

No setor de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz, centro de referência em Hanseníase no Rio de Janeiro, iniciou-se um programa de acompanhamento de contatos de hanseníase em 1987. Atualmente esta coorte é composta por 2225 contatos. Alguns desses contatos tornaram-se doentes durante este período de 10 anos (a uma taxa média de 4,5%). O objetivo deste trabalho é responder às duas perguntas colocadas acima. Quais os fatores mais importantes para o aparecimento da doença? E, em consequência, quais os que mais contribuíram para uma resistência elevada ao aparecimento da doença? Procuraremos medir a importância relativa de fatores demográficos, familiares e individuais para o aparecimento da doença. Para tal, foram estimadas a taxa de

incidência da hanseníase na coorte de contatos estudada e, para a estimação do risco de adoecimento, foi proposto um modelo de regressão logística multivariado.

ii) Resultados

ii.1) Estimação das taxas de incidência de hanseníase nos primeiros cinco anos da coorte.

Entre 1987 e 1991, 670 contatos intra-domiciliares que não apresentaram qualquer evidência de hanseníase no exame inicial foram acompanhados anualmente, ou até que algum sinal de doença fosse detectado. As observações individuais variaram entre 2 meses e 4 anos e 2 meses no período do estudo. Os 670 contatos foram derivados de 152 casos primários, dos quais 72,2% apresentavam forma clínica multibacilar (BB/BL/LL, na classificação de Ridley-Jopling), enquanto 27,8% apresentavam forma clínica paucibacilar. Durante o período de *follow-up*, entre os 670 contatos acompanhados em períodos variáveis de tempo, apareceram 23 casos secundários: 2 (8,69%) na forma clínica multibacilar (BB/BL), 11 (47,83%) na forma clínica paucibacilar (BT/TT), e 10 (43,48%) na forma clínica indeterminada da hanseníase.

Os resultados das taxas de incidência apresentados (Tabela III.1 e Figura III.1) estão relacionados ao conceito de pessoas-ano de *follow-up* de contatos a partir da detecção do caso primário. Isto é, referem-se ao período de observação de cada indivíduo calculado a partir da entrada de cada indivíduo na família ou da data de detecção do caso primário, o que for mais tardio, durante a permanência do indivíduo na família ou o aparecimento da doença.

Pode-se observar que à medida em que os pacientes permanecem na coorte a incidência cai em função do tempo de *follow-up*. É interessante observar que o aspecto desta curva de taxa de incidência decrescente, assemelha-se ao aspecto de uma curva de função de intensidade de incidência (ou *hazard* de padrão de Weibull decrescente, um modelo paramétrico utilizado em análise de sobrevivência).

TABELA III.1. Na tabela são apresentados os resultados do acompanhamento da coorte de contatos do início do estudo em 1987 até 1991. São apresentados o número de contatos acompanhados, o número de casos secundários detectados na

coorte, bem como a taxa de ataque acumulada até o fim do período, o nº de pessoas-ano até o fim do período, e a taxa de incidência por pessoa-ano de *follow-up*.

Ano da coorte	Nº de contatos na coorte no período específico	Nº acumulado de contatos na coorte até o fim do período	Nº de casos secundários na coorte no período específico	Nº acumulado de casos secundários na coorte até o fim do período	Taxa de ataque bruta acumulada até o fim do período	Nº de pessoas-ano até o fim do período	Taxa de incidência (por pessoa-ano de <i>follow-up</i>) na coorte até o fim do período
até 1 ano	81	81	4	4	0,05	62,64682	0,06385
1 - 2 anos	288	369	11	15	0,04	333,43437	0,03299
2 - 3 anos	160	529	5	20	0,04	843,88185	0,02370
3 - 4 anos	99	628	2	22	0,04	1181,39834	0,018622
> 4 anos	42	670	1	23	0,03	1357,73317	0,01694

NOTA: O cálculo das taxas de incidência foi realizado de acordo com a fórmula: $DI = I/PT$, onde DI é a densidade de incidência, apresentada na última coluna, o número de pessoas-tempo (PT) é o resultado do cálculo de pessoas-ano, e é apresentado na penúltima coluna, e I, é o número de casos secundários, acumulado na coorte até o fim de cada período de observação, em anos, apresentado na coluna 5.

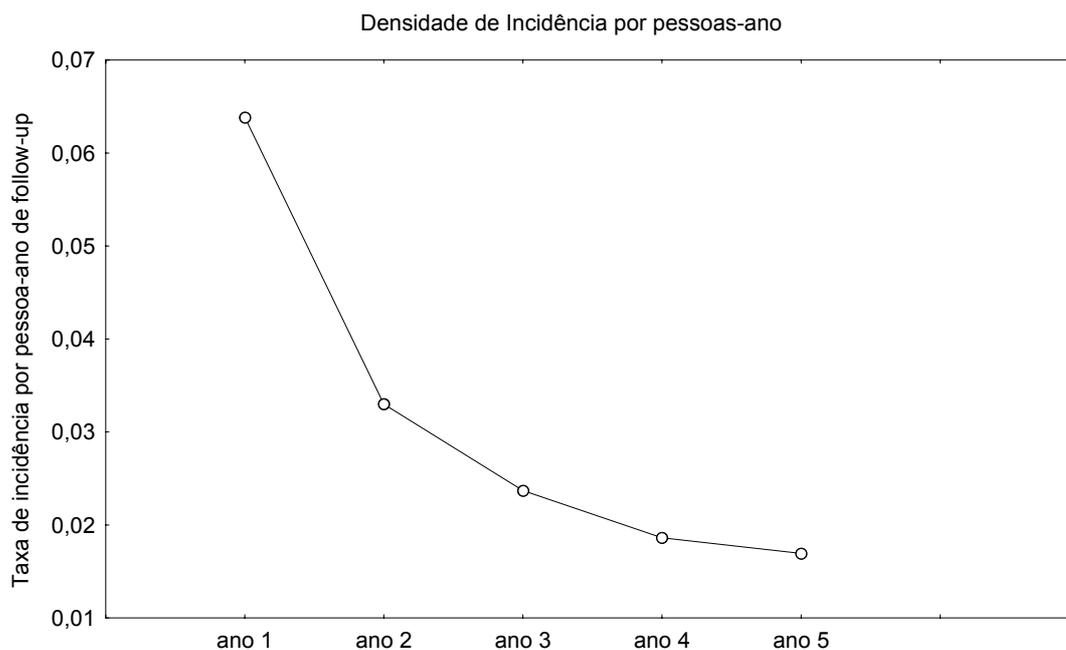


Figura III.1. Densidade de incidência em pessoas-ano de *follow-up*. Os valores plotados para a taxa de incidência são os valores da taxa de incidência acumulada, i.e., o primeiro valor plotado foi estimado até o final do primeiro ano de follow-up, o segundo até o final do segundo ano, o terceiro até o final do terceiro, o quarto até o final do quarto, e o quinto até a última data entre o quarto e o quinto ano de acompanhamento.

ii.2) Modelagem do risco de adoecimento na coorte de contatos usando-se um modelo logístico multivariado passo a passo.

A tabela III.2 apresenta as variáveis incluídas no modelo inicial utilizado no processo de análise passo a passo. É interessante observar o fato da predominância das formas multibacilares dos casos primários dos contatos da coorte, chegando a 72,2% das formas clínicas dos casos-índice. É importante, também, reafirmar que, neste modelo, estão incluídos os 88 casos co-prevalentes com forma clínica paucibacilar. Nestes casos, a distribuição da forma clínica foi a seguinte: 46 casos (52,3%) na forma clínica BT; 27 casos (30,7%) na forma clínica indeterminada (HI); 13 casos (14,8%) na forma clínica tuberculóide (TT); e 2 casos (2,3%) na forma clínica dimorfa (HD).

TABELA III.2. Perfil das variáveis incluídas na especificação inicial do modelo de regressão logística passo a passo.

Variáveis	%		Média	Desvio-padrão
Reação de Mitsuda	Negativo	Positivo		
	19,2	80,8	-	-
BCG	Vacinado	Não-vacinado		
	50,5	49,5	-	-
PPD (mm)	-	-	9,436	7,137
Forma de Convivência	Cônjuge	Não- cônjuge		
	16,6%	83,4	-	-
Tempo de Convivência (anos)	-	-	18,003	11,297
Idade (anos)	-	-	28,024	16,086
Cor	Branca	Parda	Negra	
	69,4	21,6	9,0	-
Forma Clínica do caso primário	Multibacilar	Paucibacilar		
	71,2	28,8	-	-
Sexo	Feminino	Masculino		
	58,0	42,0	-	-

Na tabela 3 são mostrados os parâmetros da especificação do modelo final obtido pelo procedimento passo a passo da regressão logística a partir do modelo inicial com as nove variáveis explanatórias assinaladas anteriormente e mostradas na Tabela 2. Como pode ser conferido, o modelo final incluiu as variáveis: Mitsuda (a negatividade do teste), com OR de 3,093; o BCG (a vacinação pelo BCG) com OR de 0,3802; e a forma clínica do caso-índice (multibacilar), com OR de 2,547.

Estes resultados indicam que os contatos não vacinados com BCG, os que apresentam um resultado inicial negativo para o teste de Mitsuda, além dos que têm um caso índice multibacilar em sua família constituiriam o grupo de contatos com maior risco de contrair hanseníase.

Foram realizadas ainda técnicas de diagnóstico da regressão. Essencialmente, foram calculados os índices delta-betas, padronizados ou não, que representam uma aproximação da variação que sofreria um determinado coeficiente da regressão, se aquela observação específica fosse retirada do modelo. Pelos resultados do diagnóstico, de um modo geral, foram observados poucos casos com grande variação nos parâmetros do modelo final caso fossem retirados. Os parâmetros mais sensíveis à variação foram os associados à variável explanatória do resultado do teste Mitsuda.

TABELA III.3. Especificação do modelo final de regressão logística passo a passo. As variáveis incluídas no modelo final foram o teste de Mitsuda, a vacinação pelo BCG e a forma clínica do caso primário. O modelo foi especificado para a variável dependente *Doente*, e são apresentados ainda os intervalos de confiança para cada parâmetro estimado.

Variável	Coefficiente	Valor p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)
% GM	-2,720	< 0,001	0,658	0,3273 - 0,1325
Mitsuda	1,129	< 0,001	3,093	1,735 - 5,514
BCG	-0,961	< 0,001	0,3802	0,2151 - 0,6719
Forma Clínica do caso primário	0,9348	0,010	2,547	1,249 - 5,192

iii) Comentários.

Apesar de haver poucos relatos na literatura sobre estudos de coortes em contatos de hanseníase, eles têm surgido mais recentemente, enfatizando o papel relevante do contato intra-domiciliar na epidemiologia da hanseníase, e em especial têm chamado a atenção para possibilidades estratégicas para o controle e a eliminação da doença, o que tem sido reiterado como um objetivo básico da Organização Mundial de Saúde (Organização Mundial da Saúde, 1998).

Considerando-se o estudo de Ranade (Ranade, 1995), em que foram apresentados resultados sobre taxas de incidência de hanseníase em famílias em uma área endêmica na Índia, constata-se uma incidência bem maior de hanseníase entre os contatos no estudo presente, em comparação com o estudo indiano. A taxa global de incidência apresentada naquele estudo foi de 4,46 por 1000 pessoas ano de risco no período entre 1952 e 1986. No nosso estudo, a taxa global de incidência foi de 16,94 por 1000 pessoas ano de *follow-up* no período entre 1987 e 1991. Uma diferença básica na interpretação das diferentes taxas está no fato de que no estudo de Ranade as taxas foram calculadas em pessoas-ano de risco, e não de *follow-up*. Este autor utiliza este conceito baseado em Frost (Frost, 1933), considerando cada ano de vida de cada indivíduo como uma unidade. Desta forma o cálculo de pessoas ano de risco por período de contato é baseado no período de contato, que é calculado a partir da data de detecção do caso primário até o final do período de atividade da doença do caso primário ou até que o contato saudável deixe de morar na família, o que for menor. Entretanto, nesse estudo não fica claro o critério para o cálculo do período de risco. Algumas dificuldades práticas para a aplicação deste conceito residem no fato de se estabelecer com certeza o tempo de doença, e em muitos casos há dificuldades para a precisão do período de permanência de alguns indivíduos na família. Além disso, outra dificuldade adicional está na determinação do fim do risco para os contatos após o início do tratamento do caso primário. Mesmo considerando-se o atual esquema de poliquimioterapia preconizado pela OMS, não há consenso entre os especialistas para um critério de tempo em que um indivíduo possa ser considerado como curado. O esquema tem a duração clássica de dois anos, mas alguns especialistas consideram que em 1 ou 2 meses o indivíduo doente já possa estar curado. Em nossa opinião, todas estas questões representam dificuldades para a aplicação do conceito correto de pessoas ano de risco, por mais atraente que ele seja. Por isso, parece-nos que o conceito de pessoas ano de *follow-up* possa traduzir o fenômeno da transmissibilidade da hanseníase, mesmo de uma forma indireta.

Não é, portanto, surpreendente, que os dados relativos à taxa de incidência dentre os contatos caiam anualmente nos anos de *follow-up* seqüenciais. Isto porque, uma vez tratado o indivíduo, a probabilidade de adoecimento entre os seus contatos intra-domiciliares tende a cair. No entanto, embora mais raros, os casos secundários continuam a ocorrer (Ver Figura III.1). Isso pode ser devido a um longo período de

incubação da hanseníase, após longos períodos de exposição, representando o fato de que um determinado indivíduo possa estar infectado, mas não doente, caracterizando a figura de portador, como parece sugerir Nordeen, em sua revisão da epidemiologia da hanseníase. Uma segunda interpretação seria a de que a fonte de infecção nestes casos secundários, possivelmente os mais tardios (com mais de 2 anos de *follow-up*, por exemplo), pudesse ser outra. Ou alguém de fora da família, ou até ainda um portador de hanseníase assintomático na família. Entretanto, como Nordeen bem explicita, o problema é que ainda não se dispõe de um indicador eficaz do estado de infecção sem manifestações clínicas de doença. As conclusões de Chanteau et al. também apontam no sentido de que a PGL-1 não é um indicador seguro de infecção subclínica e que apresenta um valor preditivo positivo baixo para o desenvolvimento futuro de hanseníase. E, embora comente da necessidade de futuros testes para a detecção de infecção pelo *M. leprae*, ela se apresenta cética em relação à utilidade deles em programas de controle da doença. No entanto, parece-nos que a possibilidade de existirem portadores assintomáticos na hanseníase, e que estes portadores possam ser fonte de infecção para contatos intra-domiciliares, não pode ser facilmente descartada, pelo fato de não possuímos um indicador seguro. Pelo contrário, parece-nos fundamental investigar essas possibilidades no contexto mesmo de medidas de controle.

Os nossos resultados sobre as taxas de incidência de hanseníase entre os contatos intra-domiciliares de hanseníase parecem indicar no sentido da derrubada de um mito, partilhado por muitos, de que a vigilância de contatos não é uma medida importante em um contexto de área de alta endemicidade (Chanteau, 1993). Se considerarmos as taxas de incidência na população geral (1,42 por 1000, a taxa de incidência média para o Brasil em 1987) (Ministério da Saúde, 1989), chegaremos à conclusão que as taxas nos nossos contatos são pelo menos 12 vezes maiores, o que indica um RR de 12. Chanteau mostrou um RR de 30, também em um contexto de alta endemicidade. Assim, parece-nos razoável admitir que a vigilância de contatos, embora uma atividade árdua e difícil pode trazer resultados palpáveis para não só o controle, como a eliminação da hanseníase em um contexto de alta endemicidade.

Por outro lado, a generalização dos dados de incidência apresentados no nosso estudo deve ser considerada de modo cuidadoso. Em primeiro lugar, porque deve ser considerada a possibilidade de um viés de seleção na composição de nossa coorte, pois a demanda ao serviço de referência ocorre de duas formas: a espontânea e a

referenciada. Desta maneira, os casos-índices formam um grupo que não foi selecionado com um critério aleatório a partir da população de hansenianos do município. Em segundo lugar, talvez como decorrência de um referenciamento preferencial de casos mais graves, há um nítido predomínio de casos multibacilares entre os casos-índices (71,2%). Levando-se em conta essas ponderações, poderíamos admitir que as taxas de incidência em nossa coorte possam estar superestimadas, quando comparadas a outras condições de análise, como é discutido acima em comparação ao estudo de Ranade, na Índia.

Um dos objetivos centrais do presente estudo foi a tentativa de estabelecer entre os contatos um subconjunto com maior probabilidade de adquirir hanseníase, ou seja, um subconjunto que representasse um grupo de risco no sentido do adoecimento. Neste sentido, a modelagem pareceu-nos um instrumento útil, e já tão utilizado em outras doenças, como a AIDS, por exemplo (Grossman, 1993; Mosier, 1994; Nowak, 1991). Infelizmente, estudos de coorte de contatos em hanseníase são escassos, e praticamente nenhum deles utiliza modelagem, com poucas exceções (van Brackel, 1994). Os modelos que têm sido utilizados em séries históricas são curvas de ajustamento ou tendência. Embora uma estratégia de modelagem inicialmente mais atraente para a coorte de contatos apresentada no presente estudo seja o uso de modelos de sobrevivência, esbarra-se no fato de que no período analisado, 87-91, houve relativamente poucos casos novos (23), dentre os 670 contatos acompanhados. Por outro lado, foram detectados mais 88 casos co-prevalentes, entre os contatos. Como não há informação substantiva em termos temporais para esses casos, optou-se pelo uso de um modelo de regressão logística multivariado para a indicação de possíveis fatores de risco dentre os contatos, mesmo minimizando-se a informação temporal disponível para os 670 contatos acompanhados, incluindo-se aí os 23 que adoeceram.

Os resultados do modelo de regressão logística, indicam que os contatos com Mitsuda inicial negativo, não vacinados com BCG, e que têm casos primários com formas clínicas multibacilares de hanseníase constituem um grupo de risco para o adoecimento. O resultado inicial do teste de Mitsuda representa um conjunto de subvariáveis que têm importância fundamental na susceptibilidade individual para se adquirir hanseníase. Esse subconjunto inclui desde a influência do HLA sobre a resposta imune à hanseníase (Neeloo, 1997), até a efetivação desta resposta na produção de γ -Interferon (Sampaio, 1991). Ou seja, embora o Mitsuda seja um teste relativamente

grosseiro, que é determinado por múltiplos sub-fatores, e dinâmico, que pode variar no tempo e em função de uma série de variáveis individuais e clínicas, ele parece constituir um indicador de risco entre os contatos intra-domiciliares de hanseníase, independente da vacinação pelo BCG, e da forma clínica de hanseníase do caso primário.

Quanto ao BCG, Fine, em uma série de trabalhos (Fine, 1988; Fine, 1994; Fine, 1997), demonstrou sua eficácia como agente protetor da hanseníase. Inclusive, entre os contatos intra-domiciliares de hanseníase do presente trabalho, um dos autores (Alvim, 1993) confirmou o papel protetor do BCG, em um estudo caso-controle.

A terceira variável de risco, a forma clínica multibacilar, é de interpretação esperada, a partir do conhecimento da forma de transmissão individual de hanseníase (Noordeen, 1993; van Beers, 1994). O que o modelo parece indicar, no entanto, é que esse não é um fator suficiente para o aparecimento da doença hanseníase, e que os fatores imunológicos e individuais têm tanta ou maior importância no desenvolvimento da doença. Se, no entanto, uma grande parte dos contatos intra-domiciliares de casos primários multibacilares, ou até a totalidade, se infecta mas não desenvolve a doença, permanece uma questão aberta. É provável que a associação da forma clínica multibacilar com o adoecimento, mostrada no modelo (Ver Tabela III.3), esteja relacionada com um maior índice de contatos infectados neste grupo em comparação com os contatos de pacientes paucibacilares, e que este maior índice está relacionado com uma maior probabilidade de adoecimento. Mais uma vez, deparamo-nos com a possibilidade de que a ocorrência de portadores assintomáticos venha a trazer uma explicação para a transmissibilidade da doença, e que a sua detecção venha a ser uma das ferramentas mais úteis no futuro para o controle da hanseníase, particularmente entre os contatos intra-domiciliares.

Capítulo IV

Resultados II. Do Contato à Infecção.

Baixa idade e Reação negativa ao Mitsuda estão associadas à sorologia positiva para anti-PGL1 em contatos domiciliares saudáveis de hanseníase.

i) O problema.

Anticorpos da classe IgM anti-PGL1 compreendem uma resposta humoral que caracteriza infecção pelo *M. leprae* (van Beers, 1999). Estudos em coortes de contatos na Polinésia francesa (Chanteau, 1993) mostraram que a detecção deste tipo de anticorpo contra constituintes glicolípídios fenólicos da bactéria causadora da hanseníase apresentou, entretanto, um valor preditivo positivo baixo para o adoecimento em contatos. E entre os doentes, o nível de anticorpos anti-PGL1 estava associado à forma clínica multibacilar da doença.

Vários estudos soropidemiológicos realizados em diferentes países mostraram que a técnica de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) apresentou semelhança de sensibilidade e especificidade obtida em áreas geográficas diferentes (Rodriguez, 1996; Soebono, 1991). É interessante observar que a sensibilidade é maior nos casos multibacilares em comparação com os casos paucibacilares. A especificidade do teste mostrou-se consistentemente mais elevada do que a sensibilidade, indicando uma provável ausência de reações cruzadas com outras formas de micobactérias. Muitos estudos mostram que a sensibilidade e a especificidade dos testes de IgM anti-PGL1 em áreas geográficas distintas, com prevalências tão diversas da doença, indicam que a detecção deste anticorpo se constitui em uma ferramenta de grande valor para estabelecimento de infecção em um indivíduo. No entanto, o mais interessante é a ocorrência de positividade de anticorpos anti-PGL1 entre contatos saudáveis de hanseníase. Este estado infeccioso, embora possa indicar uma infecção sub-clínica, não parece evoluir para o estado de doença em muitos casos, mas, ao contrário, é abortado (Chanteau, 1993). Além disso, estudos sobre soroprevalência entre estudantes do ensino fundamental parecem ser um indicador de endemidade da hanseníase (van Beers, 1999).

Recentemente, técnicas utilizando aglutinação de micropartículas em gelatina (MLPA) mostraram resultados muito semelhantes aos encontrados com a técnica de

ELISA (Rodriguez, 1996). Estas técnicas, de realização mais rápida, apresentam um grande potencial para a caracterização do estado de infecção.

Na coorte de contatos acompanhada na Fundação Oswaldo Cruz, uma soroteca com o soro dos contatos foi organizada, sendo a coleta de soro um dos procedimentos incluídos na avaliação dos contatos. Muitos dos contatos examinados não apresentaram sinais clínicos de doença durante o acompanhamento. Nosso objetivo neste trabalho é o estabelecimento da soropositividade dos contatos que não adoeceram, tentando caracterizá-los quanto a fatores de risco para soropositividade de PGL1. Para a realização deste objetivo será utilizada uma modificação do princípio do teste de ELISA, em que a reação antígeno-anticorpo ocorre sobre bastões de nitrocelulose (*dipstick*). As grandes vantagens desta modificação são o tempo mais rápido do exame e o custo menor, tornando a técnica de maior amplitude quanto ao uso em estudos soro-epidemiológicos (Bührer, 1998). Com o trabalho ora apresentado, busca-se entender um pouco mais os fatores implicados na transmissão da hanseníase, na sua infectividade, e na sua evolução de um estado de infecção para um estado de doença.

ii) Resultados

ii.1) Análise Exploratória.

Foram estudados 890 contatos intra-domiciliares de hanseníase, provenientes de 298 famílias que não apresentavam quaisquer sinais ou sintomas de doença no momento do diagnóstico do caso primário de hanseníase da família. Nos contatos estudados foi realizada a dosagem de anti-PGL1 utilizando-se o método rápido de *dipstick* como anteriormente descrito. Foi encontrada soropositividade em 182 contatos (20,4%). A tabela IV.1 apresenta a distribuição de sexo e idade entre o grupo de soropositivos e soronegativos. Observa-se que embora haja um predomínio de contatos soropositivos entre as mulheres, ele não é estatisticamente significativo (pelo teste Chi-quadrado para proporções). No entanto, a distribuição das idades entre soropositivos e soronegativos apresenta uma diferença estatisticamente significativa (pelo teste Mann-Whitney), mostrando uma nítida predominância de soropositivos em um grupo mais jovem. A figura 1 apresenta um gráfico *box-plot*, detalhando um pouco mais a distribuição da idade nos grupos soropositivo e soronegativo, e mostra a confirmação de que os resultados de sorologia positiva ficaram concentrados em um grupo mais jovem, com 75% das idades abaixo dos 32 anos, e média de 25,253 anos, enquanto que entre os soronegativos 75% das idades estavam abaixo dos 40 anos, e a média encontrada para esses contatos foi de 28,618 anos.

Tabela IV.1. Distribuição de sexo e idade entre soropositivos e soronegativos para anticorpos contra PGL1 em contatos intradomiciliares de hanseníase.

Teste para IgM anti-PGL1	Distribuição por sexo*		Idade**
	M	F	Médias
Positivos	74 (40,7%)	108 (59,3%)	25,253±12,152
Negativos	315 (44,6%)	392(55,4%)	29,484±16,102
Total	389(43,8%)	500(56,2%)	28,618±15,464

* Valor p (Chi-quadrado) = 0,344 ** Valor p (Mann-Whitney)=0,0086

Também foram analisadas as reações de Mitsuda, realizadas em 434 dos contatos estudados, a forma clínica dos casos primários desses contatos, bem como o índice baciloscópico destes, no momento do diagnóstico de sua doença, o estado de

vacinação pelo BCG, possível de ser verificado em 873 dos contatos estudados, a reação ao PPD, verificada em 204 dos contatos analisados, e o tempo de convivência entre os contatos e os casos primários em cada família.

A tabela IV.2 traz um resumo dos achados entre a soropositividade dos contatos estudados e as co-variáveis mencionadas acima.

A figura IV.2 apresenta também um gráfico do tipo *box-plot* com a distribuição dos dados relativos às medidas do teste de Mitsuda em função da soropositividade para PGL1. Embora o teste de Mitsuda muitas vezes seja interpretado como um teste com um *cut-off* determinado, e a partir daí seja classificado em positivo e negativo, na análise realizada neste estudo, a medida em mm do teste de Mitsuda foi utilizada como uma variável contínua. Observa-se um predomínio de valores mais baixos do teste de Mitsuda entre os soropositivos em comparação com os soronegativos.

Outra variável contínua de interesse é a quantificação da carga bacilar do caso primário, representada pelo índice baciloscópio medido no momento do primeiro exame do caso primário. A figura IV.3 apresenta um *box-plot* que mostra a distribuição dos índices baciloscópicos dos casos primários em função da soropositividade para PGL1 dos contatos. É importante mencionar que como há um caso primário para um ou muitos contatos, vários destes têm o mesmo valor para o índice baciloscópio inicial, como membros de uma mesma família. O que o gráfico mostra é um predomínio de contatos com índices baciloscópicos mais elevados entre os contatos soropositivos, o que pode refletir o fato de que os valores diferentes das medidas de índices baciloscópicos possam estar realmente associados a uma maior exposição ao *Mycobacterium leprae*, embora pelo teste de comparação de medianas (Mann-Whitney, ver Tabela 2) essas diferenças não sejam estatisticamente significativas.

Ainda, uma variável importante do ponto de vista da infectividade pelo *M. leprae* é o tempo de convívio entre o contato e o caso primário da família. Esta variável foi escolhida devido à dificuldade em estabelecer-se o momento em que o caso primário iniciou sua doença, e mais difícil ainda é se estabelecer com precisão o início do período de infectividade na hanseníase, que muito possivelmente inicia-se antes do adoecimento do caso primário. Assim, a Figura IV.4 sumariza, através de um gráfico *box-plot*, a distribuição dos tempos de convivência entre os contatos e seus respectivos casos-índice e a soropositividade dos contatos. Pode-se observar, como

bem ilustra a figura, que praticamente não existe diferença entre os tempos de convivência entre os contatos soropositivos e soronegativos com seus casos primários em cada família, embora haja muitos tempos considerados *outliers* entre os soronegativos.

Tabela IV.2. Associação entre variáveis ligadas à exposição ao *M. leprae*, como tempo de convivência com o caso primário, forma clínica do caso primário, índice baciloscópico do caso primário no momento do diagnóstico, e ao estado imunológico do contato, como reação ao Mitsuda, vacinação pelo BCG, e reação ao PPD, e a soropositividade para IgM anti-PGL1 pelo método *dipstick*.

Variáveis estudadas	Contatos soropositivos para IgM anti-PGL1	Contatos soronegativos para IgM anti-PGL1	Significância Estatística
Reação ao Mitsuda (médias em mm)	5,316±2,565	6,091±2,898	p=0,0023 (Mann-Whitney) (n =434)
Forma Clínica do caso primário (multi e paucibacilares)	129 (70,9%) multibacilares 53 (29,1%) paucibacilares	506 (72,1%) multibacilares 196 (27,9%) paucibacilares	p=0,7482 (χ quadrado) (n=884)
ÍB do caso primário no diagnóstico	1,931±1,706	1,794±1,643	p=0,4068 (Mann-Whitney) (n=873)
PPD	9,648±7,524	9,620±6,815	p=0,8621 (Mann-Whitney) (n= 204)
Estado de vacinação pelo BCG	112 (63,3%) vacinados 65 (36,7%) não- vacinados	406 (58,3%) vacinados 290 (41,7%) não- vacinados	p=0,8621 (χ quadrado) (n=873)
Tempo de convivência com o caso primário (em anos)	16,749±10,063	17,430±10,803	p=0,6521 (Mann-Whitney) (n=865)

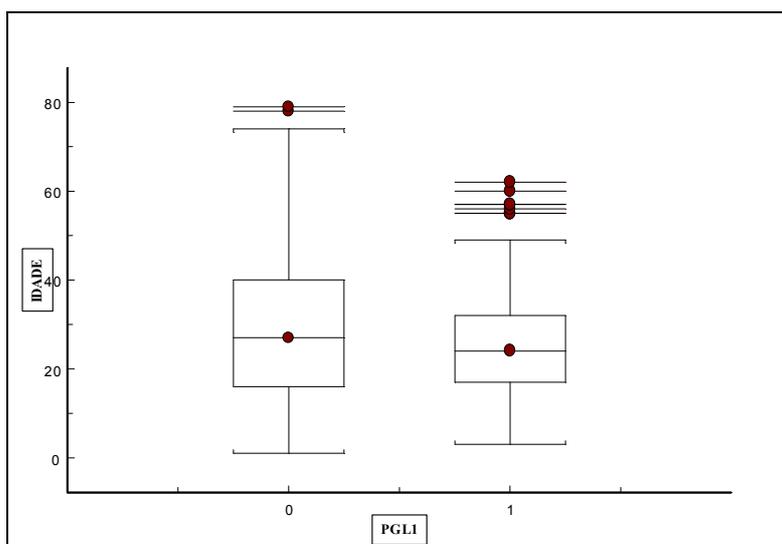


Figura IV.1. Gráfico *box-plot* apresentando a distribuição das idades nos grupos soropositivo (1) e soronegativo (0). Este gráfico mostra as medianas das distribuições representadas por linhas com um círculo no centro. Os retângulos representam o intervalo inter-quartil das distribuições das idades em cada grupo. As linhas horizontais com círculos nos centros fora dos retângulos são *outliers*.

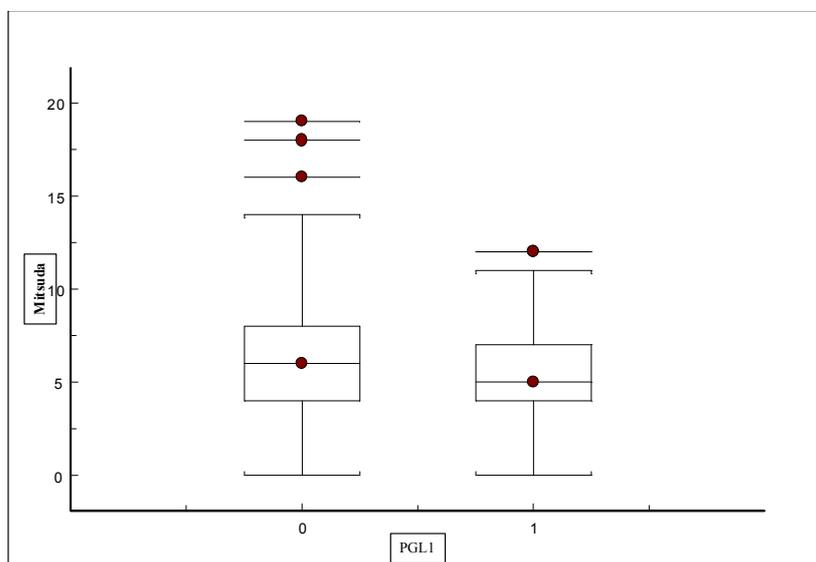


Figura IV.2. Distribuição dos resultados das medidas do teste de Mitsuda (em mm) nos grupos soropositivo (1) e soronegativo (0) para PGL1. Este gráfico mostra as medianas das distribuições representadas por linhas com um círculo no centro. Como mencionado na Figura 1, os retângulos representam o intervalo inter-quartil das distribuições das medidas de Mitsuda em cada grupo. As linhas horizontais com círculos nos centros fora dos retângulos são *outliers*.

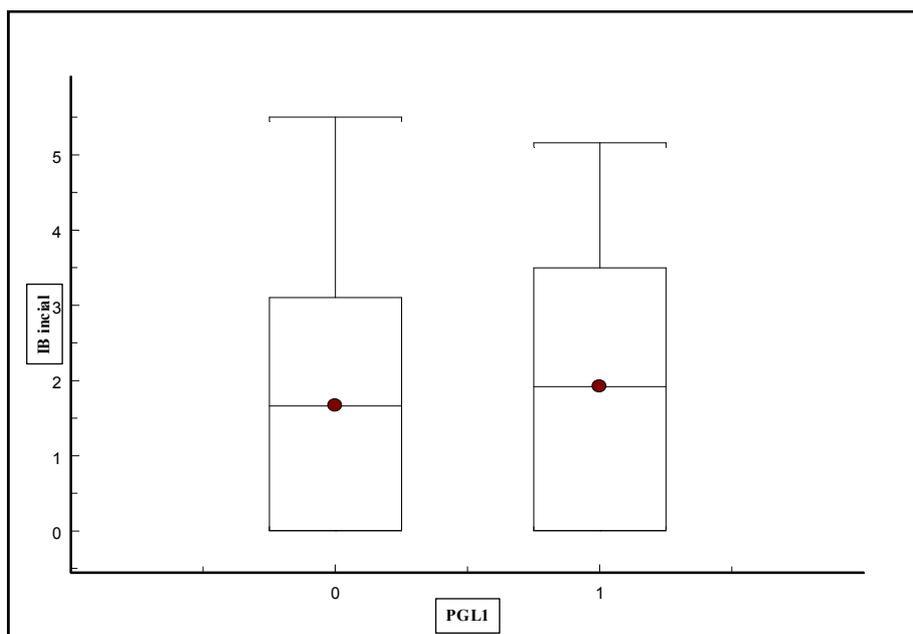


Figura IV.3. O gráfico de box-plot desta figura ilustra a distribuição das quantificações do índice baciloscópico inicial, i.e., medido no início do tratamento do caso primário nos grupos soropositivo(1) e soronegativo(0). Há uma maior concentração de índices baciloscópicos mais elevados entre os contatos soropositivos. Este gráfico mostra as medianas das distribuições representadas por linhas com um círculo no centro. Os retângulos representam o intervalo inter-quartil das distribuições das idades em cada grupo. As linhas horizontais com círculos nos centros fora dos restângulos são *outliers*.

ii.2) O modelo de hazard proporcional de Cox. O modelo inicial.

O modelo de hazard proporcional de Cox inicialmente proposto na análise baseou-se em uma estimativa do tempo de convivência entre o contato e seu caso primário até o momento em que houve o diagnóstico deste caso primário, e foi detectada (ou não) a soropositividade, entre os contatos examinados e considerados saudáveis. Na análise realizada, esta foi uma tentativa de se estudar a importância de certas variáveis para o estado de infecção, sem ocorrência de doença. Os casos em que houve soronegatividade foram considerados censurados neste tipo de modelo. Embora possa-se discutir que pode haver critérios adicionais para definir o estado de infecção, neste modelo existe a restrição de que o interesse básico reside na soropositividade para o PGL-1 (ver comentários).

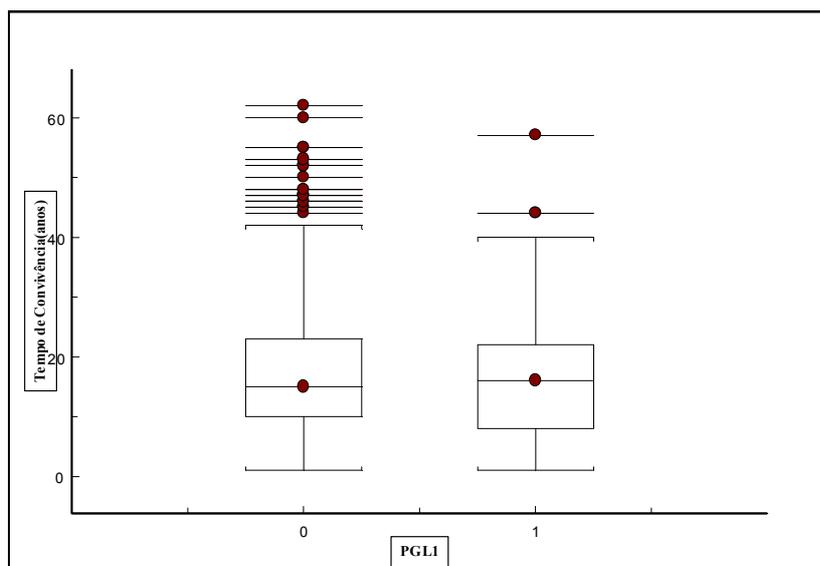


Figura IV.4. Distribuição dos tempos de convivência (em anos) entre os contatos e seus os casos-índices nas suas respectivas famílias nos grupos soropositivo(1) e soronegativo(0). O gráfico ilustra que a distribuição dos tempos não mostra diferença estatisticamente significativa entre os contatos soropositivos e os soronegativos, apesar de haver um número maior de casos considerados *outliers* entre os contatos soronegativos. Este gráfico mostra as medianas das distribuições representadas por linhas com um círculo no centro. Os retângulos representam o intervalo inter-quartil das distribuições das idades em cada grupo. As linhas horizontais centradas com círculos nos centros for a dos restângulos são *outliers*.

O modelo inicial incluiu as co-variáveis: reação ao teste de Mitsuda, Índice Baciloscópico do caso primário no momento do seu diagnóstico, a idade do contato quando da detecção do caso primário, e o estado de vacinação pelo BCG.

Os resultados do primeiro modelo podem ser vistos na tabela IV.3. Estes resultados indicam, que tomando-se por base o modelo de regressão de Cox para explicar o aparecimento de soropositividade entre os contatos de hanseníase, a partir de seu tempo de convivência com os casos primários, a variável reação ao Mitsuda é uma variável importante no modelo. Observa-se que o coeficiente desta variável no modelo é negativo, e que seu *Hazard ratio* (HR) é menor do que 1, mostrando que existe uma associação inversa entre o valor da leitura (em mm) do teste de Mitsuda e a ocorrência de soropositividade ao PGL-1. Outra variável que também é significativa

no modelo é a variável idade. Ela indica a idade do contato no momento do diagnóstico do caso primário. Observa-se também que seu coeficiente é igualmente negativo, mostrando que existe uma associação inversa entre a idade do contato e a soropositividade ao PGL-1. Já em relação à variável IB inicial, i.e., o índice baciloscópico do caso primário, medido no momento do seu diagnóstico, o coeficiente é positivo, e o HR maior do que 1, embora não significativo. Estes resultados parecem mostrar que os casos com maior índice baciloscópico têm uma chance maior de apresentar contatos na família com soropositividade para PGL-1. O resultado mais curioso, porém, está relacionado ao BCG. Observa-se que, também neste caso, o coeficiente é positivo, o que indica que os contatos vacinados com BCG apresentam uma maior chance de apresentar soropositividade ao PGL-1. Este resultado é interessante porque aponta para um possível papel do BCG na proteção à hanseníase não primariamente envolvido com o impedimento da infecção, mas associado a uma potencialização da resposta imune do indivíduo infectado, evitando a sua progressão até o estado de doença.

O Modelo de Hazard proporcional de Cox apresenta um pressuposto importante que é a proporcionalidade dos hazards. Tendo em vista os resultados do modelo inicial foi feita uma análise da proporcionalidade dos hazards em função das covariáveis introduzidas no modelo.

Tabela IV.3. Resultados do modelo inicial da Regressão de Cox para soropositividade, a partir do tempo de convivência entre os contatos intra-domiciliares de hanseníase e seus casos primários.

Variável incluída no modelo	Coefficiente	Erro Padrão	Valor p	Hazard Ratio (HR)	Limite Inferior do IC(95%)	Limite Superior do IC(95%)
Mitsuda	-0,125	0,045	5,5e-003	0,882	0,807	0,964
IB inicial	0,119	0,066	7,3e-002	1,127	0,989	1,285
Idade	-0,055	0,011	1,5e-006	0,946	0,925	0,968
BCG	0,307	0,258	2,3e-001	1,361	0,820	2,258

n= 402 (488 observações com valores vazios)

Rsquare= 0,123

Likelihood ratio test= 52,9 com 4 gl, p=8,92e-011
Wald test = 40,7 com 4 gl, p=3,14e-008
Score (logrank) test = 43,4 com 4 gl, p=8,73e-009

Os resultados do teste de proporcionalidade são apresentados na Tabela IV.4. A variável idade, pelo teste de proporcionalidade de hazard realizado, não atende ao pressuposto do modelo de Cox, para um nível de significância de 95%, embora a avaliação global do modelo pelo teste não apresente um nível de significância que permita rejeitar a hipótese de que não atenda ao pressuposto de proporcionalidade globalmente.

Existem formas de generalização do modelo de Cox que não são rígidas quanto ao critério de proporcionalidade. Uma das formas de generalização do modelo de Cox é a utilização do Modelo de Cox penalizado, com a introdução de parâmetros adicionais, através da aplicação de funções das variáveis.

ii.3) Um modelo Penalizado de Cox com inclusão de funções splines

Como o modelo inicial incluiu três variáveis contínuas: Reação ao Mitsuda, o Índice bacilos cópico do caso primário, e a idade do contato no momento do diagnóstico do caso índice, foi utilizado, a partir das variáveis do modelo inicial, um modelo de Cox penalizado, utilizando funções *splines* P para cada uma das variáveis contínuas. Os resultados do modelo penalizado de Cox são apresentados na Tabela IV.5.

Tabela IV.4. Resultados do teste de proporcionalidade de hazards no modelo inicial da regressão de Cox para soropositividade de anti-PGL-1 em contatos saudáveis de hanseníase.

Variável	Rho	Chi-quadrado	Valor p
MIT	0,0584	0,337	0,5614
IB Inicial	0,0475	0,211	0,6458
Idade	-0,1965	4,185	0,0408
BCG	0,1303	1,480	0,2237
Global	-	8,845	0,0651

Tabela IV.5. Resultados do modelo penalizado de Cox incluindo as funções *splines* P para as variáveis numéricas.

Variável incluída no modelo	Coefficiente	Erro Padrão	HR	Grau de Liberdade	Chi quadrado	Valor p
Mitsuda						
linear	-0,135	0,045	0,873	1	9,33	2,3e-003
não linear				3	2,84	4,2e-001
IB inicial						
linear	0,124	0,068	1,132	1	3,33	6,8e-002
não linear				3	1,67	6.5e-001
Idade						
linear	-0,055	0,011	0,946	1	23,17	1,5e-006
não linear				3	1,99	5,8e-001
BCG	0.299	0,273	1,348	1	1,20	2,7e-001

n= 402 (488 observações com valores vazios)

Rsquare= 0,139

Likelihood ratio test= 60,1 com 13 gl, p=5,11e-008
Wald test = 47,8 com 13 gl, p=7,14e-006

Os resultados da Tabela IV.5 com a inclusão dos termos com função *spline* no modelo mostram que os componentes não lineares das variáveis contínuas não são tão significativos no modelo, e resultou ainda em uma pequena variação do coeficiente das variáveis Mitsuda e IB inicial, tornando-as um pouco mais significativas no modelo. O modelo, com a inclusão das *splines*, foi então analisado quanto à apresentação dos resíduos. Os resíduos foram analisados com três objetivos: (1) uma avaliação da forma funcional; (2) uma visualização dos casos com pequena capacidade de predição pelo modelo; (3) uma análise da variabilidade de estimativa dos parâmetros de cada co-variável incluída no modelo.

Uma das formas de se avaliar a forma funcional do modelo com respeito a cada uma das variáveis preditoras é através da representação gráfica dos resíduos martingale do modelo sem a variável de interesse em função da própria variável analisada. A figura IV.5 apresenta os gráficos para as quatro variáveis estudadas a partir do modelo penalizado. Os quatro gráficos da Figura IV.5 mostram os relacionamentos estimados para cada preditor. São plotadas, ainda, curvas de ajuste loess para melhor observação da característica de linearidade. Todos os

relacionamentos parecem razoavelmente lineares, permitindo considerar o modelo como aceitável do ponto de vista de sua forma funcional.

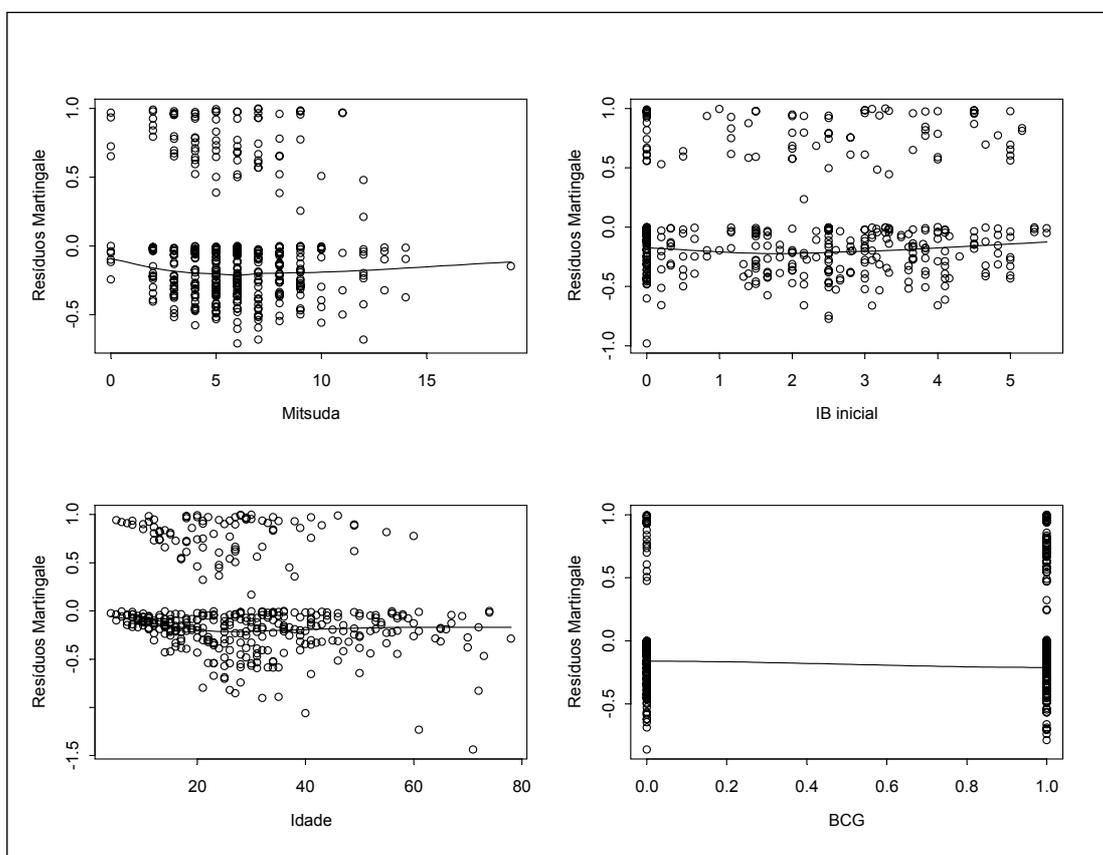


Figura IV.5. Gráficos dos resíduos martingale para os quatro modelos com cada variável retirada de cada vez do modelo na análise dos fatores preditores de soropositividade contra PGL-1 nos contatos saudáveis de hanseníase analisados.

Como dito acima, um outro objetivo da análise de resíduos é identificar indivíduos cuja capacidade preditiva do modelo é baixa. Este tipo de avaliação é feito através dos resíduos de deviância. Estes resíduos de deviância são uma transformação normalizada dos resíduos martingale, pois os resíduos martingale podem apresentar-se com grandes desvios. Porém, trabalhos recentes (Splus 2000, Guia Estatístico, Vol 2), mostraram que os resíduos de deviância não podem ser recomendados. Por outro lado, podem constituir uma avaliação direta dos indivíduos que se desviam muito do esperado pelo modelo. A figura IV.6 apresenta os resíduos de deviância para o modelo penalizado descrito acima. Pode ser observado que não há observações com grandes desvios no modelo, embora possa ser percebida uma assimetria na distribuição dos resíduos.

Um outro objetivo da análise de resíduos é a influência de observações individuais sobre a estimação dos parâmetros. Uma forma de se avaliar este efeito é considerar a variação na estimativa dos coeficientes pela retirada de cada observação do ajuste do modelo como uma medida da influência. Os resíduos do tipo *dfbetas* permitem este tipo de análise. A figura IV.7 apresenta quatro gráficos com os resíduos *dfbetas* para cada uma das co-variáveis incluídas no modelo penalizado de Cox. A maior variação foi de $-0,3$ erros padrões do coeficiente para a idade. Isto significa que não se necessita preocupação mesmo com esta observação. Para as outras variáveis os gráficos dos resíduos *dfbetas* estão razoáveis.

Uma visão geral da forma do modelo penalizado de Cox ajustado, especificado na Tabela IV.5, pode ser visualizada na Figura IV.8. Esta figura apresenta a probabilidade de soropositividade em função do tempo de convivência de contatos saudáveis de pacientes com hanseníase. É importante ressaltar que, embora os tempos de convivência possam ser considerados exatos, a não ser por possíveis vieses de memória, eles são tempos superestimados se considerados enquanto tempo de exposição. No entanto, na prática a estimação do tempo de exposição, ou tempo sob risco é muito difícil, pois é praticamente impossível determinar-se com precisão a data do início da doença. E mesmo que essa estimativa fosse possível, não se poderia afirmar que o tempo sob risco se iniciou com a doença, pois não está totalmente afastada a hipótese de que indivíduos com infecção podem representar risco para seus contactantes.

Uma das vantagens do modelo penalizado de Cox apresentado neste trabalho inclui a exploração gráfica do ajuste dos termos *splines* introduzidos no modelo. Essa visualização fornece um instrumento claro do efeito das covariáveis com termos *spline* sobre o hazard. A figura IV.9 apresenta os gráficos do log hazard em função das curvas *spline* ajustadas para cada uma das covariáveis onde elas foram introduzidas. Fica fácil observar que com valores maiores de Mitsuda há um risco menor de se observar soropositividade para IgM anti-PGL1, o mesmo acontecendo para valores maiores da idade. Já em relação ao Índice baciloscópio do caso primário no momento do seu diagnóstico, ocorreu uma associação inversa. Os valores maiores de IB inicial estão relacionados a um aumento no Log Hazard para soropositividade, e conseqüentemente para infecção.

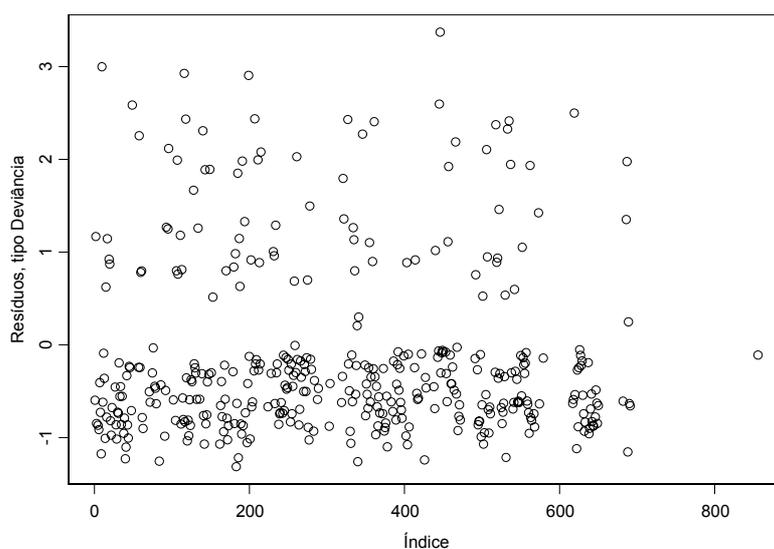


Figura IV.6. Gráfico dos resíduos de deviãoça do Modelo Penalizado de Cox para soropositividade de anti-PGL1 em contatos saudáveis de pacientes com hanseníase.

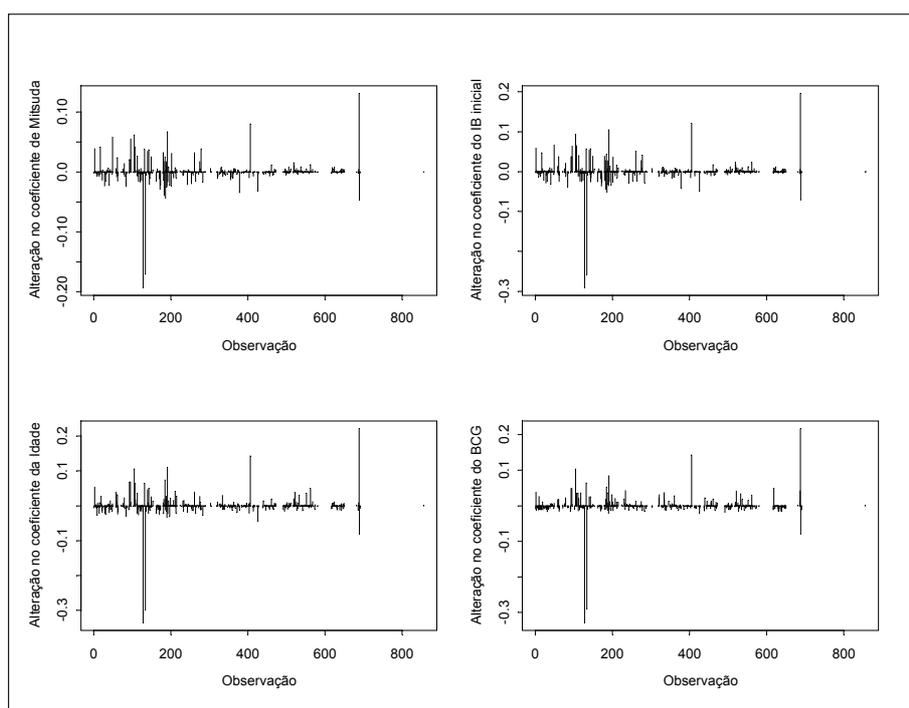


Figura IV.7. Gráficos mostrando a influência da cada observação na estimativa dos parâmetros do modelo de Cox penalizado através dos resíduos dfbetas, para ca da uma das covariáveis importantes no modelo de soropositividade para IgM anti-PGL1 em contatos saudáveis de pacientes com hanseníase.

ii.3) O modelo de Cox penalizado ajustado com splines com a introdução de frailty.

Considerando que pertencer a uma determinada família pode constituir um excesso de risco para um indivíduo (contato), pois é lícito supor que pode haver um não balaceamento de determinados fatores de risco entre as famílias, então é interessante observar o efeito aleatório atribuído ao nível da família sobre os parâmetros do modelo de Cox que está sendo aplicado, para o estudo de fatores associados à soropositividade para PGL-1, entre os contatos de hanseníase na coorte em estudo. Fazendo $\varpi = \exp(Z_i\omega)$ como o parâmetro *frailty* para cada indivíduo, então, o hazard estimado no modelo ficaria:

$$\lambda_i(t) = \varpi_j \lambda_0(t) e^{X_i \beta}$$

onde, o indivíduo i é um membro da j^{a} família.

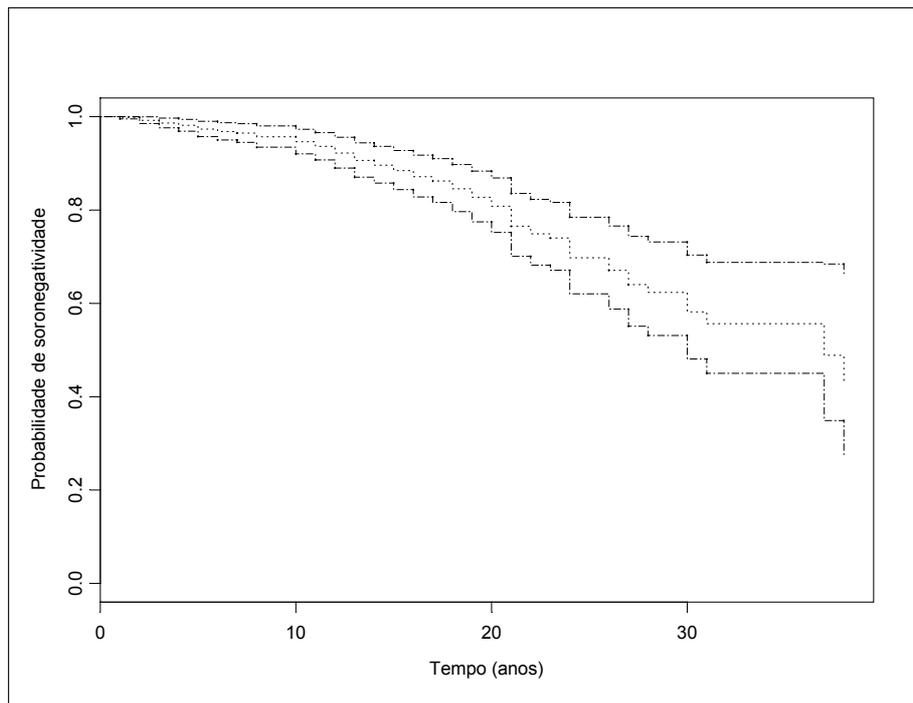


Figura IV.8. Curva de sobrevivência ajustada, considerando-se um modelo de Cox Penalizado (Tabela 5), mostrando a probabilidade de soropositividade para IgM anti-PGL1 em função do tempo de convivência entre contatos de hanseníase e seus respectivos casos primários.

Este resultado aplica-se ao problema comum relacionado ao frailty, em que cada indivíduo i é um membro de exatamente uma família j , com um efeito aleatório por família. A distribuição aleatória para o termo frailty é a distribuição gama com média=1, e variância= σ^2 . Para os tempos em que ocorreu empates, foi utilizada a aproximação de Breslow, e a função *frailty* do software S-plus 2000, para o modelo de Cox. A tabela IV.6 apresenta os resultados do modelo penalizado de Cox incluindo um frailty para família.

Os resultados apresentados na Tabela IV.6, mostram que a introdução do termo *frailty* família teve um impacto na melhoria do modelo pelo Rsquare e pelo Likelihood ratio test e pela avaliação do valor p significativo deste termo. No entanto, se comparados com os dados da Tabela 5, os valores dos coeficientes das covariáveis da Tabela 6 denunciam grande semelhança, indicando que a introdução do frailty família não modificou significativamente as estimativas dos parâmetros das covariáveis constantes do modelo penalizado do Cox que foi aplicado.

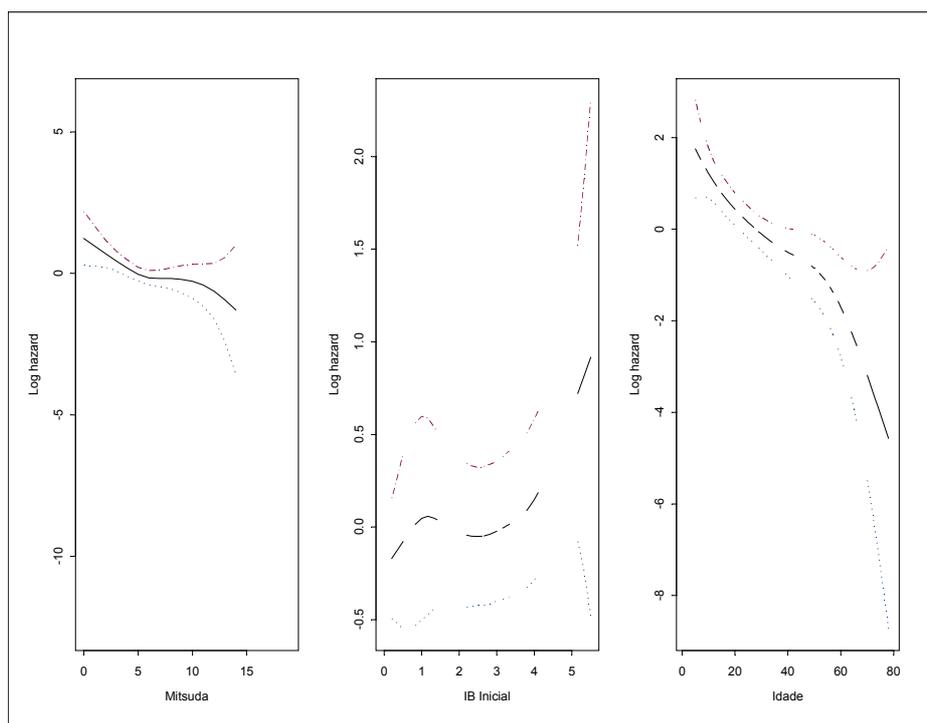


Figura IV.9. Representação do ajuste dos termos *spline* para cada uma das covariáveis contínuas introduzidas no modelo penalizado de Cox. São apresentados os Log Hazards para soropositividade em função dos valores das covariáveis.

Tabela IV.6. Resultados do ajuste do modelo penalizado de Cox incluindo um *frailty* para família.

Variável incluída no modelo	Coefficiente	Erro Padrão	HR	Grau de Liberdade	Chi quadrado	Valor p
Mitsuda						
linear	-0,131	0,046	0,877	1	7,92	4,9e-003
não linear				3	3,27	4,3e-001
IB inicial						
linear	0,125	0,074	1,133	1	2,83	9,2e-002
não linear				3	1,72	5,9e-001
Idade						
linear	-0,056	0,011	0,945	1	22,98	1,6e-006
não linear				3	1,82	6,1e-001
BCG	0,256	0,281	1,291	1	0,84	3,6e-001
Frailty Família				-1,51	11,45	2,2e-004

n= 402 (488 observações com valores vazios)

Rsquare= 0,183

Likelihood ratio test= 81,4 com 11,47 gl, p=1,3e-012
Wald test = 44,8 com 11,47 gl, p=7,4e-006

iii) Comentários.

A caracterização da infecção na hanseníase é um dos aspectos mais importantes e desafiadores da epidemiologia da doença. Poderia um estado de infecção indicar uma doença subclínica, e poderiam contatos infectados ser elos importantes na transmissão do *M. leprae*? Essas perguntas deixadas no ar por Noordeen (Noordeen, 1993) ainda estão por ser esclarecidas. No entanto, enquanto novos testes intradérmicos (Sarno, 1999) estão em desenvolvimento, a maioria dos autores concorda que a soropositividade para anticorpos da classe IgM anti-PGL1 indica a presença de infecção pelo bacilo de Hansen (van Beers, 1999). Por isso, há, atualmente, em curso inquéritos soroepidemiológicos para a caracterização de soropositividade para anti-PGL1 em áreas endêmicas (Bührer, 1998), especialmente voltadas para a identificação de população em idade escolar possivelmente infectada. A utilização de técnicas rápidas como o *dipstick*, por exemplo, utilizada no trabalho aqui apresentado, têm possibilitado a realização destes estudos em escala ampla.

Em 1993, Chanteau *et al.* (Chanteau, 1993), estudando uma coorte de contactantes de hanseníase na Polinésia francesa, após 10 anos de acompanhamento, chegou à conclusão de que o risco de desenvolver hanseníase não era significativamente maior entre os contatos soropositivos e soronegativos (2% vs 1%, $p=0,2$), indicando um valor preditivo positivo baixo para o teste. Os autores concluem que a detecção de IgM anti-PGL1 não é efetiva para o diagnóstico precoce de hanseníase em uma população de risco. No trabalho ora apresentado, no entanto, em que foi utilizada também uma técnica de detecção de anticorpos anti-PGL1 em contatos saudáveis de hanseníase, em que não foi observada o aparecimento de doença até à data de término do estudo, uma nova perspectiva é colocada para a interpretação dos resultados dessa sorologia. O que se quer destacar é o fato de que um estado de infecção não significa necessariamente a sua evolução para um estado de doença, em especial quando o microorganismo envolvido apresenta baixa patogenicidade, como é o caso do *M. leprae*. Poder-se-ia, pensar alternativamente, que a partir da definição de Fine, caracterizando a epidemiologia da hanseníase como um protótipo de uma infecção lenta (Fine, 1982), a doença seja o resultado de um processo que ocorre em multi-estágios, a exemplo do que ocorre nas doenças crônicas como as neoplasias, em que o estado de infecção representa apenas um estágio inicial da interação entre o microorganismo e o hospedeiro, e que necessitaria de fatores

adicionais para sua evolução para o estágio seguinte, o estado de doença, ou que poderia, além disso, retornar a um estágio anterior, com eliminação ou pelo menos neutralização do agente infeccioso.

O foco do trabalho com a coorte de contatos de hanseníase do Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz, iniciada em 1987, foi exatamente o do estudo de fatores associados à soropositividade dos contatos saudáveis, que não mostraram evidência de doença durante o exame no momento do diagnóstico do caso primário, e que não apresentaram sinais da doença no reexame e nem relataram qualquer alteração até o término do estudo (outubro de 1998), na tentativa de caracterizar os fatores de risco de infecção, identificada pela soropositividade em relação à IgM anti-PGL1. Parece claro que a soropositividade em contatos que não evoluíram para um estado de doença (pelo menos durante o período de observação) corrobora com a idéia de que a infecção na hanseníase é um dos estágios na interação entre o *M. leprae* e o hospedeiro. Pareceu também útil conhecer os fatores associados à infecção, pois tal conhecimento pode representar um ângulo novo no controle da doença ainda em estágios iniciais, em contraste com a conclusão de Chanteau, mencionada acima.

Os resultados apresentados na seção anterior deste capítulo, mostram que a vacinação com BCG não parece estar associada significativamente com a soropositividade dos contatos saudáveis de hanseníase na coorte estudada. Este resultado contrasta com os estudos que apresentam uma proteção do BCG em relação à hanseníase (Fine, 1988; Alvim, 1991; Matos, 1999). Ao contrário, este resultado é interessante, porque mostra que há mais infectados entre os vacinados do que entre os não vacinados (HR=1,348). No entanto, este resultado parece consistente com os estudos biológicos que demonstram o efeito da vacinação pelo BCG como associada ao estímulo à proliferação de células $T_{\gamma\delta}$, responsáveis por um tipo de fenótipo imune de memória (Hoft, 1998). Assim, a vacinação pelo BCG não parece prevenir a infecção, mas capacita o sistema imune do contactante a eliminar mais efetivamente as micobactérias. Nessa direção, parece lícito considerar que muitos dos indivíduos infectados, com sorologia positiva para IgM anti-PGL1, poderiam regredir para um estágio de eliminação ou neutralização da infecção, não evoluindo para o estágio de doença, o que está de acordo com o valor preditivo positivo baixo encontrado por Chanteau, na Polinésia.

Um outro aspecto que merece a atenção nos resultados apresentados está relacionado à importância da caracterização do nível de exposição dos contatos, em função da capacidade de eliminação de bacilos dos casos primários, supondo que eles sejam a única, ou pelo menos a principal fonte de infecção. A maior parte dos estudos epidemiológicos considera a medida da infecciosidade do caso primário através da expressão clínica da hanseníase. Assim, os casos muito bacilíferos seriam identificados com as formas clínicas LL (Lepromatous Leprosy), a forma polar da doença, em que o paciente não parece apresentar nenhuma forma de resposta imune celular, e as formas BL (Borderline Lepromatous), enquanto que os casos pouco bacilíferos estão associados às formas clínicas HI (indeterminada), normalmente primeira forma clínica da doença, e às formas BT (Borderline Tuberculoid) e TT (Tuberculous Tuberculoid), a forma polar, em que uma resposta imune celular é bem evidente. Operacionalmente, para um efeito de tratamento, a OMS tem utilizado uma classificação resumida em formas multibacilares e paucibacilares. Poder-se-ia ter utilizado esta classificação como uma medida indireta da exposição, no modelo proposto para o estudo da soropositividade a partir do tempo de convivência entre o comunicante e seu respectivo caso primário, como foi feito no capítulo seguinte (ver capítulo 3). No entanto, durante a análise, esta variável não foi tão importante quanto a medida do índice baciloscópico (modelo não apresentado nos resultados), que é uma medida direta da carga bacilar, a partir da identificação pelo uso da microscopia óptica, de bacilos álcool-ácido resistentes na linfa obtida em seis sítios do corpo (ver apêndice I), esta contagem é transformada em uma escala logarítmica, conforme proposto por Ridley (Ridley, 1966). O que o modelo penalizado de Cox parece confirmar é que esta medida está diretamente associada à soropositividade do anti-PGL1, e portanto à infecção, especialmente a partir do valor 3 do índice. Isso significa que quando se utiliza o índice baciloscópico ganha-se em informação em comparação com o uso da forma clínica apenas como expressão da exposição ao bacilo de Hansen.

Outro fator importante associado à soropositividade para IgM anti-PGL1 foi a idade do contato. Poder-se-ia imaginar que idade estaria associada à infecção por um maior período de exposição ao *M. leprae*. No entanto, como foi mostrado na seção de resultados deste capítulo, não houve associação estatisticamente significativa entre o tempo de convivência e a presença de anticorpos anti-PGL1 dos contatos estudados. Ao contrário, foi achada uma associação inversa entre a idade e a soropositividade. Assim, contatos mais jovens apresentaram uma maior probabilidade de

soropositividade do que contatos mais velhos, pelo modelo de Cox apresentado. É interessante, ainda, observar a figura IV.9 da secção de resultados deste capítulo, em que a função spline da idade é plotada em função do hazard de soropositividade. Por essa observação, fica clara a tendência linear da função, em que é mostrado o aumento do risco com a idade mais baixa, especialmente abaixo dos 20 anos. É muito curioso o fato de esses dados corroborarem a opinião de Ridley e Joplin (Ridley, 1966), quando esses autores clássicos afirmam que a infecção na hanseníase ocorre durante a infância.

A reação de Mitsuda introduzida a partir de 1919 pelo próprio Kensuke Mitsuda pode ser descrita como uma intradermorreação em resposta à inoculação de lepromina, um constituinte à base de uma mistura de antígenos obtidos de lesões de pacientes, e inicialmente preparada pelos próprios investigadores. Atualmente, a lepromina é obtida a partir de tatus infectados, e sua preparação é padronizada. Há, ainda, derivados obtidos de suspensão de bacilos, além de derivados proteicos. A reação de Mitsuda é avaliada entre 21 e 28 dias após o inóculo, quando é medido o diâmetro máximo da induração no local da injeção. Há uma leitura alternativa, feita após 48 horas da inoculação, que é a conhecida reação de Fernandez, de José Fernandez, argentino que introduziu esta variação em 1940. Foi demonstrado por Fernandez uma correlação entre as duas leituras. Alguns autores (Rodriguez, 1996), entretanto, interpretam essas duas leituras de modos distintos. A reação de Fernandez seria uma resposta de hipersensibilidade retardada contra o *M. leprae* e possivelmente outras micobactérias, enquanto que a reação de Mitsuda é interpretada classicamente como uma medida de resistência individual e teria, portanto um valor prognóstico. Entretanto, alguns autores (Rodriguez, 1996) têm sugerido que a reação de Mitsuda poderia indicar também infecção, sendo mais instrumento de diagnóstico de infecção, mas não de doença. Tradicionalmente, o resultado do teste de Mitsuda é apresentado como positivo ou negativo, considerando-se como ponto de corte a medida do diâmetro máximo da induração com o valor 5,0 mm, sendo positivas as leituras com 5,0 mm ou mais de induração(tubérculo), segundo o Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde, 1989). No modelo penalizado de Cox, proposto neste capítulo, entretanto a covariável reação de Mitsuda foi tratada como variável contínua. É interessante observar o efeito da função spline da leitura de Mitsuda plotada contra os valores individuais das leituras, mostrando que os contatos com menores valores da medida da reação de Mitsuda apresentam maior probabilidade de soropositividade, e

que esta diminui à medida em que os valores do teste de Mitsuda crescem, especialmente, a partir do valor de 5,0 mm. Assim, o teste de soropositividade para IgM anti-PGL1 pode ser considerado um marcador de infecção pelo *M. leprae* especialmente nos indivíduos com reação de Mitsuda negativa.

Modelos de transmissão de doenças infecciosas têm estudado com particular atenção o efeito do contato intra-domiciliar na disseminação da doença (Becker, 1994). Esses modelos têm como ponto de partida o fato de que a taxa de contato entre um par de indivíduos tende a ser muito maior quando esses indivíduos estão na mesma casa do que quando encontram-se em domicílios diferentes, e têm-se mostrado particularmente úteis na formulação de estratégias de vacinação para doenças altamente infecciosas, ie, doenças em que uma vez um membro é infectado, todos os membros tornam-se infectados. Dessa forma, indivíduos com o mesmo domicílio formariam uma unidade de análise distinta de outros indivíduos com outro domicílio. Na base de dados utilizada na análise do trabalho apresentado aqui, os contatos e seus respectivos casos primários estão agregados em uma unidade identificada como família, embora nem sempre possam ser considerados como tendo laços familiares reais, mas dividem o mesmo teto. Na epidemiologia da hanseníase, poucos dados têm sido encontrados sobre a concentração da incidência da doença em certas famílias. Ranade (Ranade, 1995), analisando dados de incidência de hanseníase em um distrito hiperendêmico na Índia, chegou à conclusão de que, embora contatos intra-domiciliares sejam indivíduos com um risco maior de desenvolver hanseníase do que não-contatos, as famílias, como unidades, apresentavam um risco semelhante para o desenvolvimento de casos ou de casos adicionais. Por outro lado, pelo menos teoricamente, o fato de pertencer a uma determinada unidade família, poderia introduzir uma fonte de variabilidade adicional, ou um eventual excesso de risco, que seria importante de ser avaliado na aplicação de um modelo multivariado, como o modelo de Cox. Por isso, foi introduzido um termo de efeito aleatório, um *frailty*, no modelo penalizado de Cox. Entretanto, embora a introdução do termo de efeito aleatório tenha sido considerado significativo ($p=0,0002$) no ajuste do modelo, a estimação dos parâmetros para as covariáveis analisadas sofreram variações muito pequenas, sugerindo que o efeito família, embora possa estar presente, não modificou significativamente as estimativas de HR das variáveis analisadas, o que parece corroborar com as observações empíricas de Ranade, pelo menos no que se refere às variáveis em estudo.

Dos dados apresentados até agora, conclui-se que é interessante o fato de ser encontrada uma frequência relativamente elevada de soropositividade para IgM anti-PGL1 em contatos saudáveis de hanseníase (20,8%). Essa taxa relativamente alta está em contraste com as relativamente baixas taxas de incidência em contatos em estudos de coortes, variando entre 2 e 8% por pessoa-ano (Chanteau, 1993; Matos, 1999, dados calculados para esta mesma coorte, e apresentadas no capítulo 3). Porém, esse contraste está de acordo com um modelo em multi-estágios da interação *M. leprae*-hospedeiro, e com os dados de Chanteau, que apontam um baixo valor preditivo positivo para a soropositividade de IgM anti-PGL1. Em suma, pode-se inferir que muitos contatos soropositivos, e portanto infectados, não evoluem para a doença, e alternativamente ou permanecem infectados por um período indefinido de tempo, ou retornam a um estágio anterior, vindo possivelmente albergar *M. leprae* em macrófagos, ou ainda conseguem eliminar a bactéria do organismo. Finalmente, concluiu-se que os métodos ora disponíveis, como o método do *dipstick* utilizado neste trabalho, para detecção rápida, e menos onerosa, do anticorpo anti-PGL1 tornam prático e útil a dosagem deste anti-corpo como método importante em um programa de vigilância de contatos, como forma de controle da doença, e como instrumento complementar importante em uma estratégia de eliminação da doença, pelo menos em áreas de alta incidência e endemicidade da hanseníase.

Capítulo V

Resultados III. Do contato à doença.

Incidência da hanseníase baseada em um Modelo Paramétrico de Análise de Sobrevida.

i) O problema.

Como reconhecido anteriormente, embora o Programa de Ação de eliminação da hanseníase da OMS tenha sido bem sucedido até agora (Smith, 1997), sua estratégia básica, centrada na redução das taxa de prevalência da doença, tem sido criticada recentemente (Fine, 1997, van Beers, 1998). Lembrando, a estratégia da OMS é reduzir a taxa de prevalência para valores abaixo de 1 caso/ 10.000, globalmente até o ano 2000. Na verdade, a taxa de prevalência declinou rapidamente em alguns países (van Beers, 1998, Organização Mundial da Saúde, 1998). Alguns críticos, contudo, argumentam que a maior parte deste declínio é devida a medidas administrativas e operacionais, tais como a eliminação dos registros dos casos tratados imediatamente após o regime de tratamento poliquimioterápico definido pela OMS. Por outro lado, o coeficiente de detecção da doença estabilizou-se em um bom número de países, e em outros chegou a elevar-se, como é o caso do Brasil (Organização Mundial da Saúde, 1998; Centro Nacional de Epidemiologia, 1998).

Surpreendentemente, o conhecimento sobre a incidência da hanseníase ainda é pequeno de um modo global. E o coeficiente de detecção é uma estimativa parcial da real incidência da doença, pois se por um lado pode incluir pacientes que adoeceram há um tempo não especificado, por outro deixa de incluir doentes que adoeceram recentemente, mas ainda não foram detectados. Além disso, a detecção também é dependente de níveis desiguais de organização dos serviços de saúde em diferentes áreas geográficas. Desse modo, muitos investigadores estão agora conscientes de que é uma necessidade urgente aprender mais sobre a incidência da hanseníase, de modo que novas estratégias possam ser somadas às atualmente adotadas, com o objetivo de eliminar esta doença antiga da humanidade. Abordagens criativas do problema da incidência da hanseníase incluem até mesmo o desenvolvimento de modelos de simulação computacional como o SIMLEP (Anderson, 1991; Meima, 1997; Meima,

1999), e alguns autores enfatizam a necessidade do desenvolvimento de instrumentos de monitorização e de novas tecnologias, para uma melhor compreensão dos mecanismos associados à incidência da doença e conseqüentemente para traçar os fatores ligados à sua transmissão (Smith, 1997).

Muitos programas de controle da Hanseníase incluem a monitorização dos contatos intra-domiciliares, além da busca ativa de casos na população. Embora tenha sido mostrado que a maioria dos casos detectados não está relacionada a um contato intra-domiciliar conhecido, em um estudo de base populacional na África (Fine, 1997), os contatos intra-domiciliares constituem um grupo que merece atenção especial, pois também foi mostrado que ele possui um risco relativo em torno de 30, quando comparado com o de não contatos, na Polinésia francesa (Chanteau, 1993). De um modo bastante interessante, foi sugerido, a partir de estudos de incidência de base populacional na Indonésia, que o conceito de contato deveria ser ampliado, não ficando restrito ao contato intra-domiciliar, mas deveria incluir a vizinhança em uma área mais ampla, incluindo ainda o contato no trabalho, e o contato social também, mas nesses casos o risco provavelmente é menor do que no caso do contato intra-domiciliar (van Beers, 1999).

O objetivo central deste capítulo é estudar os padrões de incidência nos contatos intra-domiciliares em uma coorte acompanhada por mais de 10 anos na Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro. Um dos métodos para se chegar a este objetivo é a modelagem baseada em métodos de análise de sobrevivência, como apresentado neste capítulo. Modelos paramétricos são propostos, incluindo censura à esquerda e à direita. Os modelos paramétricos são desenvolvidos levando-se em conta a estrutura de censura à esquerda e à direita. Esses métodos são aplicados aos tempos de acompanhamento da coorte dinâmica estudada, sendo que o tempo inicial foi considerado como a data do diagnóstico do caso primário, incluindo os casos incidentes na coorte, e os contatos censurados à direita. Além disso, esses modelos permitem a inclusão dos casos co-prevalentes, definidos como aqueles contatos que já haviam adoecido no momento do diagnóstico do caso primário, tomando-se por base o pressuposto biológico de que estes foram contaminados pelo caso primário, como descrito anteriormente (ver Capítulo 3). Em resumo esse pressuposto biológico que procura responder à pergunta de quem contaminou quem, considera que o caso primário é sempre aquele caso bacilífero, ou seja, com uma forma clínica multibacilar. Quando em ambas as circunstâncias foram encontradas formas

multibacilares, a idade passou a ser uma informação a ser considerada. Quando persistisse a dúvida, um caso primário duplo seria considerado, o que não chegou a ocorrer na prática.

i.1) O tempo até o evento

Um problema interessante para a estimativa da incidência a partir de uma coorte está relacionado a quando o cronômetro deve ser ativado, e quando deve ser paralisado. Na prática, o tempo do acompanhamento dos membros da coorte é o único tempo que pode efetivamente ser medido dos dados de *follow-up*. Mas, por outro lado, teoricamente, ele representaria, no caso da coorte de contatos, um tempo estimado quando esses contatos não estariam mais sendo desafiados pela exposição ao *M. leprae*, pois representa o tempo cujo início foi feito quando o caso primário iniciou o tratamento.

Por outro lado, esse tempo de acompanhamento é uma fração do tempo que vai do início da exposição até a ocorrência do evento. Uma dificuldade, entretanto, está no fato de que não é claro o período de risco, pois não conhece o momento do início da exposição precisamente. Em resumo, poderíamos enunciar a pergunta básica deste capítulo como: Como se comporta a incidência da hanseníase na coorte de contatos analisada, tomando-se por base o tempo de acompanhamento dos mesmos a partir do momento do diagnóstico do caso índice?

A Figura V.1 resume o problema da estrutura da censura e dos tempos até o evento. Parece que o tempo de acompanhamento é somente uma ponta do *iceberg*, mas por outro lado é o melhor que se tem.

i.2) Análise de sobrevida e censura à direita e à esquerda.

Na análise de sobrevida, um aspecto crítico a ser definido é a estrutura de censura dos dados. Na maioria das situações em Epidemiologia, a estrutura de censura à direita é a predominante. Isso significa que no tempo de observação do estudo, desde o seu início até seu término, não houve a observação do evento em questão, seja por perda no acompanhamento, seja por que o evento não teve tempo de ser manifestado naquele período.

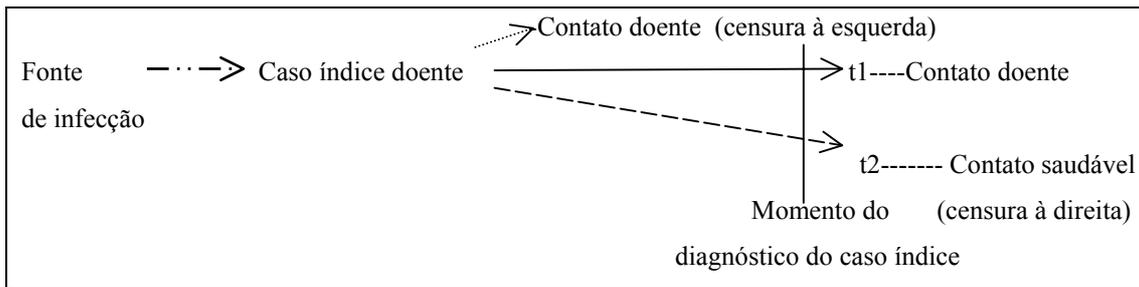


Figura V.1. Esquema de possíveis tempos até o evento, e tempos até os eventos realmente estimáveis. t_1 significa o tempo medido até o diagnóstico do contato que adoeceu, entretanto, ele representa somente uma fração do tempo total até a doença (pois existe uma fração do tempo desconhecida, durante o qual o contato foi estimulado por um caso primário bacilífero); t_2 é um tempo censurado à direita, mas igualmente, deve ser lembrado que ele é só uma fração do tempo total (pois também há um tempo desconhecido da exposição a um caso índice bacilífero). É mostrada ainda a situação dos casos co-prevalentes, contatos que adoeceram antes do momento de diagnóstico do caso primário. Uma observação adicional é que também o tempo de doença do caso índice é desconhecido, assim como o tempo em que ele passou a representar uma fonte de infecção de *M. leprae*.

Por outro lado, uma outra estrutura de censura é a censura à esquerda. Ela significa que quando a observação foi iniciada, o evento já havia ocorrido. No trabalho aqui apresentado, esta estrutura é exemplificada pelos casos co-prevalentes, como definido anteriormente. Lembrando, o caso primário foi considerado aquele com a forma clínica bacilífera de hanseníase, e o membro da família que também apresenta a doença na sua forma não bacilífera é considerado como um caso co-prevalente. Nessa situação, censuras à direita e à esquerda podem ser identificados. Alguns autores têm sugerido que a situação da ocorrência de censura à direita e à esquerda seria uma situação análoga a uma censura por intervalo (Andersen, 1993), que significa a detecção do evento entre dois momentos de observação no tempo.

ii) Resultados.

ii.1) Análise Exploratória.

- **Número de contatos estudados e período de observação.**

Desde 1987, os contatos dos pacientes registrados tratados na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, têm sido examinados e acompanhados, como previamente descrito (Capítulo 2). De um total de 3472 registrados, 1571 foram examinados pelo menos uma vez, até outubro de 1998. Destes últimos, 888 foram acompanhados ou examinados pelo menos duas vezes, e têm a informação mínima necessária para uma análise de sobrevivência. Especificamente, para esses 888 contatos todos os dados relativos aos tempos de contato e aos tempos relativos ao acompanhamento foram verificados. Os modelos de análise de sobrevivência especificados foram desenvolvidos a partir dos dados dos 888 contatos acompanhados.

- **Características demográficas dos contatos acompanhados: sexo e idade.**

A distribuição dos sexos nos contatos analisados segue o seguinte padrão: 42,5% eram do sexo masculino, e 57,5% eram do sexo feminino. A idade média era de 24,03 anos, com um desvio padrão de 17,29, e mediana de 21, com uma variação entre um lactente com 1 ano e um idoso de 82 anos.

- **Número dos contatos que adoeceram. Tempo até a doença. Formas clínicas de hanseníase nos contatos que ficaram doentes.**

Do grupo de 888 contatos, 99 (11,1%) já se encontravam doentes no primeiro exame. Esses foram considerados, portanto, casos co-prevalentes, e tiveram seus tempos censurados à esquerda. O tempo considerado no modelo, como censurado à esquerda, foi o tempo de convívio entre o contato e o caso índice, por falta de um estimador melhor desse tempo de exposição. Mas, deve-se dizer que este tempo provavelmente superestima o tempo de exposição, embora seja censurado à esquerda. Por outro lado, 27 (3,1%) contatos tornaram-se doentes após o início do acompanhamento. Isso significa que esses contatos ficaram doentes após o início do tratamento dos casos primários. Nos modelos de análise de sobrevivência desenvolvidos, os tempos considerados foram os tempos de acompanhamento para esses casos. Isso

significa que para esses contatos o tempo medido de acompanhamento subestima, provavelmente, o tempo de exposição intra-domiciliar ao *M. leprae*, embora seja a medida mais precisa possível do tempo desde o tempo de tratamento do seus respectivos casos índices, quando cessaria, pelo menos teoricamente, a sua exposição ao *M. leprae*. E finalmente, 762 contatos (85,8%) não se tornaram doentes até o período final de observação do estudo (outubro de 1998). Os tempos contados no caso desses contatos foi o tempo de acompanhamento também, sendo considerados como censurados à direita, e podem ser igualmente subestimados. Todos os tempos foram analisados na unidade mês.

- **Características imunológicas dos contatos.**

- **Status da vacinação pelo BCG.**

O status da vacinação pelo BCG foi avaliado a partir da identificação da cicatriz deixada pela vacina. Em 854 dos contatos dentre os 888 acompanhados, o status de BCG pôde ser avaliado de uma maneira confiável, e, por complementariedade, em 34 não pôde. Daqueles 854, dos contatos que não ficaram doentes, 744, havia 448 vacinados (60,2 %) e 296 (39,8%) não vacinados. Entre os 27 contatos que adoeceram após o início do follow-up, 25 puderam ter seu status de BCG avaliados, e, destes, 11 (44%) eram vacinados com BCG, mas 14 (56%) não eram, enquanto que dos 99 contatos considerados como casos co-prevalentes, 85 foram avaliados adequadamente quanto à cicatriz da vacinação pelo BCG, e, dentre estes, 29 (34,1%) eram vacinados e 56 (65,9%) eram não vacinados. Portanto, pôde ser verificada uma associação forte entre a vacinação com BCG e o tipo de evento definido como adoecimento, com base em um teste Chi-quadrado da tabela de contingência mostrada na Tabela V.1. Deve ser lembrado, contudo, que se nem todos os contatos forem igualmente suscetíveis, ou seja, se realmente existem fatores que definem uma resistência natural ao *M. leprae*, então a proteção associada à vacinação com BCG está provavelmente sendo subestimada.

- **A reação de Mitsuda.**

O teste de Mitsuda foi realizado em 516 contatos do total de 888 indivíduos acompanhados. O critério de positividade da reação adotado foi o recomendado pela OMS. Isso significa que o ponto de corte foi de 3,0 mm. Assim, contatos com 3,0 mm ou mais de induração num período entre 21 e 28 dias após a inoculação com lepromina foram considerados como positivos, enquanto os que apresentaram uma medida inferior a 3,0 mm foram considerados Mitsuda negativos. Somente 99 (19,2%) dos 516 contatos que foram submetidos à reação de Mitsuda tiveram reação negativa; ao passo que 417 (80,8%) tiveram reação positiva. A Tabela V.2 mostra os resultados da reação de Mitsuda estratificada pelo status de BCG, comparando os resultados entre os contatos doentes e os não-doentes. É digno de nota que o status do BCG tem um efeito modificador da associação entre uma reação negativa de Mitsuda e a ocorrência de doença entre os contatos.

Tabela V.1. Status da vacinação com BCG na coorte estudada, de acordo com a ocorrência de doença ou observação censurada, inclusive censura à esquerda.

BCG \ EVENTO	0 (saudáveis, censura D)	1 (doente após follow-up)	2 (doente, censura E)	Total
Não vacinado	296 (80,9%) (39,8%)	14 (3,8%) (56%)	56 (15,3%) (65,9%)	366 (42,9%)
Vacinado	448 (91,8%) (60,2%)	11 (2,3%) (44,0%)	29 (5,9%) (34,1%)	488 (57,1%)
Total	744 (87,1%)	25 (2,9%)	85 (10,0%)	854

* Chi quadrado = 23.03
 GL = 2
 valor p = 0,00000997

- **Características dos casos índices.**

- **A apresentação clínica dos casos índices.**

A grande maioria dos pacientes considerados como casos primários relacionados aos contatos acompanhados apresentava uma forma clínica multi-bacilar. Dos 888 contatos analisados, 868 receberam poliquimioterapia, e 63 (7,3%) foram classificados como paucibacilares (PB), enquanto 805 (92,7%) eram multibacilares

(MB) para o protocolo de tratamento da OMS. Já quando a classificação de Ridley-Jopling foi utilizada, dos 888 estudados, 830 eram pacientes MB, enquanto 58 eram pacientes PB. Destes pacientes MB, 230 (25,9%) eram da forma de Hanseníase Lepromatosa (LL); 483 (54,4%) eram casos de Hanseníase Lepromatosa Limítrofe (BL); 37 (4,2%) foram classificados somente como Hanseníase Virchowiana (ou BL ou LL); 66 (7,4%) foram classificados como Hanseníase Limítrofe (BB); e 14 (1,6%) apresentavam Hanseníase Dimorfa (HD). Dentre os 58 pacientes PB, 9 (1%) foram classificados como Hanseníase Tuberculóide (HT) (ou Tuberculóide Limítrofe (BT) ou Tuberculóide Tuberculosa (TT)); 44 (5%) eram BT; e 5 (0,6%) apresentavam Hanseníase Indeterminada (HI).

Tabela V.2. Associação entre a reação de Mitsuda dos contatos no momento do diagnóstico do caso índice e o tipo de evento ao final do estudo. É mostrada uma associação entre a reação negativa de Mitsuda e um risco aumentado da ocorrência de doença entre os contatos. Entretanto, também é mostrado que o status da vacinação pelo BCG influencia esta associação.

Mitsuda/Evento *	Censura à direita	Evento doença	Evento com censura à esquerda
-	69 (69,7%) (16,9%)	7 (7,1%) (33,3%)	23 (23,2%) (26,7%)
+	340 (81,5%) (83,1%)	14 (3,4%) (66,7%)	63 (15,1%) (73,3%)
Mitsuda/Evento **			
(BCG -)			
-	30 (60,0%) (16,0%)	5 (10,0%) (30,5%)	15 (30,0%) (29,4%)
+	157 (78,1%) (84,0%)	8 (4,0%) (61,5%)	36 (17,9%) (70,6%)
Mitsuda/Evento***			
(BCG +)			
-	38 (84,4%) (17,9%)	2 (4,4%) (25%)	5 (11,1%) (20,0%)
+	174 (87,0%) (82,1%)	6 (3,0%) (75,0%)	20 (10,0%) (80,0%)

* p=0,026

** p=0,024

*** p=0,857

- **O índice baciloscópico dos casos primários**

O índice baciloscópico (IB) pode ser considerado como uma medida de exposição ao *M. leprae* (ver Anexo I). Assim, esse dado foi uma das covariáveis importantes na modelagem adotada. A maioria dos pacientes diagnosticados foram examinados antes do início e logo após o tratamento. A Tabela V.3 mostra a distribuição do IB em função do tipo de evento ocorrido com o contato acompanhado. A Figura V.2 mostra uma comparação entre os níveis de IB de acordo com o desenvolvimento da doença nos contatos. Uma comparação entre os IBs antes e depois do tratamento é mostrada. Adicionalmente, pode-se observar na Tabela V.4 que os IBs iguais ou maiores do que 1,0 ao final do tratamento são significativamente associados com o aparecimento da doença ($P < 0,01$). A Figura V.3 também mostra um gráfico de dispersão entre o IB inicial, que é uma medida do IB do caso índice no momento do seu diagnóstico e o IB final, que é o IB medido ao final do tratamento. Como mostrado, há uma correlação positiva entre essas medidas.

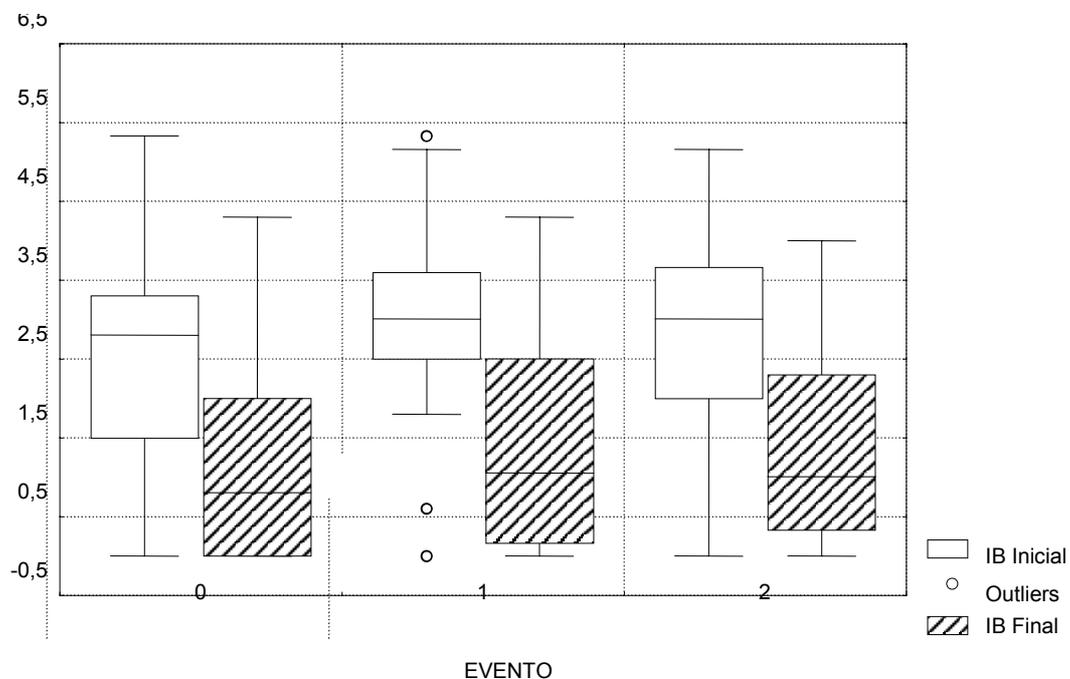


Figura V.2. Um gráfico box-plot apresentando as distribuições dos IBs dos casos-índices, no início do tratamento (esquerda), e ao final do tratamento (direita). Nos retângulos centrais são representados os intervalos interquartis. As linhas

centrais dentro dos retângulos mostram os valores medianos, e os círculos vazados são valores *outliers*.

- **Características dos tipos de doença adquiridas pelos contatos.**

- **Padrões de doença nos contatos que adoeceram após o início do *follow-up*.**

Dentre os 27 contatos que adoeceram após o início do *follow-up*, somente 1 (3,7%) desenvolveu a forma BL; a maioria, 13 (48,1%) apresentou a forma BT; 10 (37%) adquiriram a forma indeterminada (HI); 2 (7,4%) tiveram a apresentação TT; e 1 (3,7%) apresentou a forma nodular infantil.

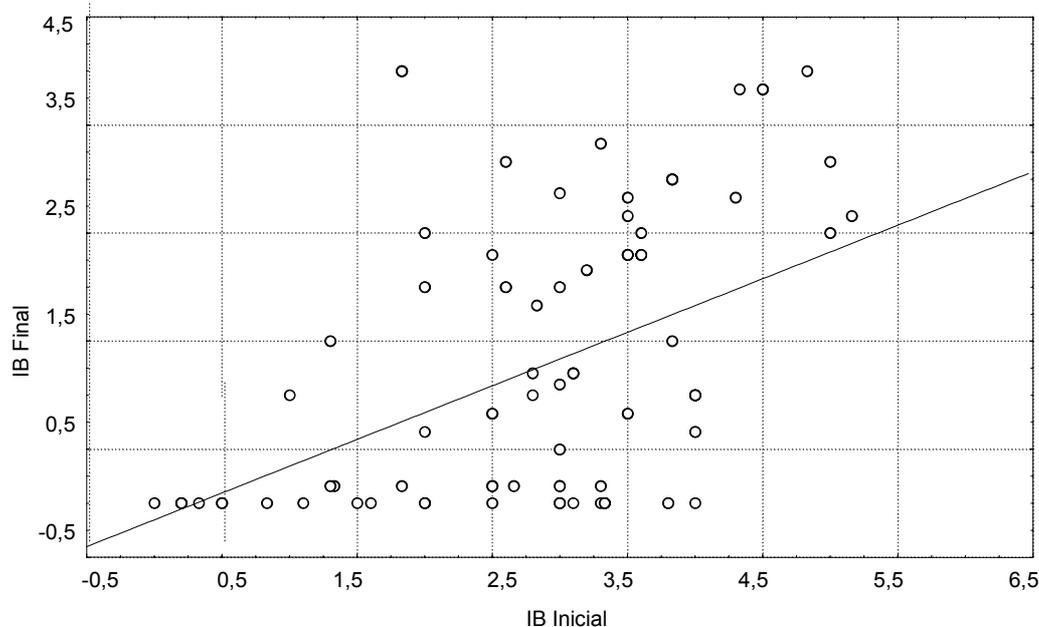


Figura V.3. Um diagram de dispersão mostrando uma correlação entre o IB inicial e o IB final.

- **Padrões de doença entre os contatos que adoeceram antes do início do *follow-up* (censurados à esquerda).**

Dentre os 99 contatos que adoeceram após o início do *follow-up*, e que eram censurados à esquerda na modelagem do modelo de sobrevida paramétrico desenvolvido, a maioria, 46 (46,5%) desenvolveu a forma clínica BT; 26 (26,3%)

- Chi quadrado = 10,52
Df = 2
valor p = 0.00518381

ii.2) Modelagem de sobrevida.

- **Especificação do modelo. Os fatores de risco principais.**

A partir de resultados anteriores (Capítulo 3) a partir de dados da mesma coorte acompanhada no Ambulatório Souza Araújo, Fiocruz-Rio de Janeiro, no período entre 1987 e 1991, com a modelagem dos dados através de um modelo de regressão logística (Matos, HJ, 1999), alguns fatores de risco foram associados ao desenvolvimento de hanseníase entre os contatos; esses foram a forma clínica da doença dos casos primários, a reação de Mitsuda dos contatos, e o status de vacinação pelo BCG. O modelo logístico, porém, não inclui a dimensão tempo, que é um aspecto importante quando se está interessado no estudo da incidência. Para a especificação da modelagem de sobrevida paramétrica, as variáveis mencionadas acima foram incluídas. A avaliação da exposição a partir do caso índice foi considerada no modelo logístico (ver Capítulo 3) como a classificação dos casos primários em multi e paucibacilares. No modelo atual, entretanto, optou-se pelo uso do Índice Baciloscópico (IB) dos casos-índice como uma medida da exposição intradomiciliar ao *M. leprae*. Particularmente, o IB ao final do tratamento é de grande interesse, porque ele poderia indicar uma fonte de infecção persistente, muito embora o IB não indique a presença de bacilos viáveis necessariamente.

- **Estimativas não paramétricas usando-se o método Kaplan-Meier.**

A metodologia de Kaplan-Meier(KM) é um método bem conhecido usado para a estimativa das funções de sobrevida e hazard em dados com censura à direita (Kleinbaum, 1996). Adicionalmente, através de um método de Kaplan-Meier Generalizado (KMG) (Turnbull, 1976) é possível estimar não-parametricamente, as mesmas funções de sobrevida e de hazard em condições de censura à esquerda e censura por intervalo. Assim, no processo de modelagem dos casos incidentes de hanseníase na coorte de contatos acompanhada, esta metodologia ajudou a visualizar de um modo bastante claro o problema dos fatores de risco associados à incidência.

A Figura V.4 mostra, graficamente, as probabilidades em uma combinação de resultados a partir de valores distintos das covariáveis analisadas. As variáveis independentes, como mencionado acima, incluíram vacinação com BCG ou não, reações de Mitsuda positivas ou negativas, utilizando-se um ponto de corte de 3 mm como preconizado pela OMS, e contatos cujos casos índices apresentaram um IB final, ou seja ao final do tratamento maior ou igual a 1, em contraste com casos com IB menor do que 1.

É interessante observar que há dois padrões bem distintos, com padrões intermediários, de agrupamento de contatos relacionados ao tempo até o evento, e neste caso, tempo até o diagnóstico do contato.

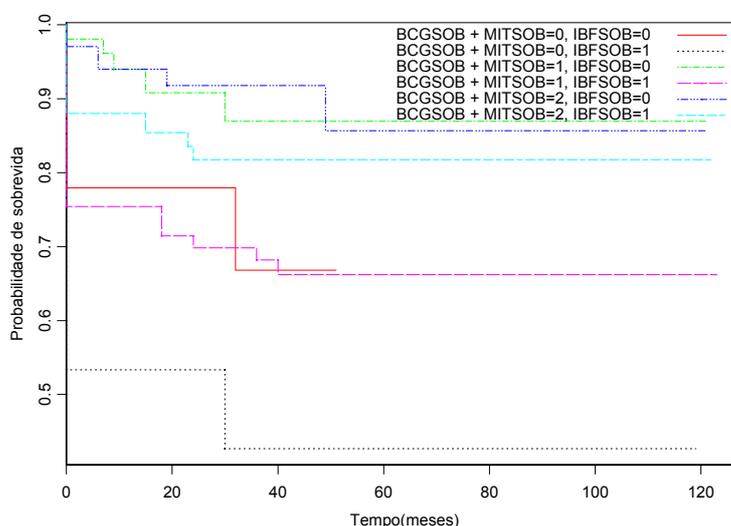


Figura V.4. Estimativas de Kaplan-Meier generalizado para probabilidades de manutenção de contatos de hanseníase livres de doença (sobrevida). São mostradas diferenças significativas nas estimativas em função de diversas combinações de vacinação pelo BCG, resultado da reação de Mitsuda, e o IB dos casos índices ao final do tratamento. BCGSOB significa o status de vacinação pelo BCG. BCGSOB=1 indica contatos vacinados. MITSOB significa reação positiva ou negativa. MITSOB=1 indica contatos que apresentam uma reação de Mitsuda com 3mm ou mais de diâmetro de induração. IBFSOB representa o IB do caso índice ao final do tratamento. IBFSOB=1 indica contatos com IB final BI igual a 1 ou maior. O subgrupo identificado como BCGSOB + MITSOB = 1 na legenda, inclui o grupo de vacinados ou vacinados em conjunto com os

contatos com reação de Mitsuda positiva ou negativa, comparados com valores distintos de Índice Baciloscópico Final (IBFSOB=0 ou IBFSOB=1).

O grupo com o menor risco é composto dos contatos que foram vacinados com BCG, que apresentavam reações de Mitsuda positivas, e cujos casos primários apresentavam um IB abaixo de 1. Por outro lado, o grupo com o maior risco está associado aos contatos não vacinados com BCG, aos que apresentavam reações de Mitsuda negativas, e cujos casos primários apresentavam um IB maior ou igual a 1.

As Figuras V.5 e V.6 mostram curvas com estimativas de Kaplan-Meier de probabilidades de sobrevida em função de covariáveis analisadas no modelo anterior, porém tomadas duas a duas, ou uma de cada vez, respectivamente.

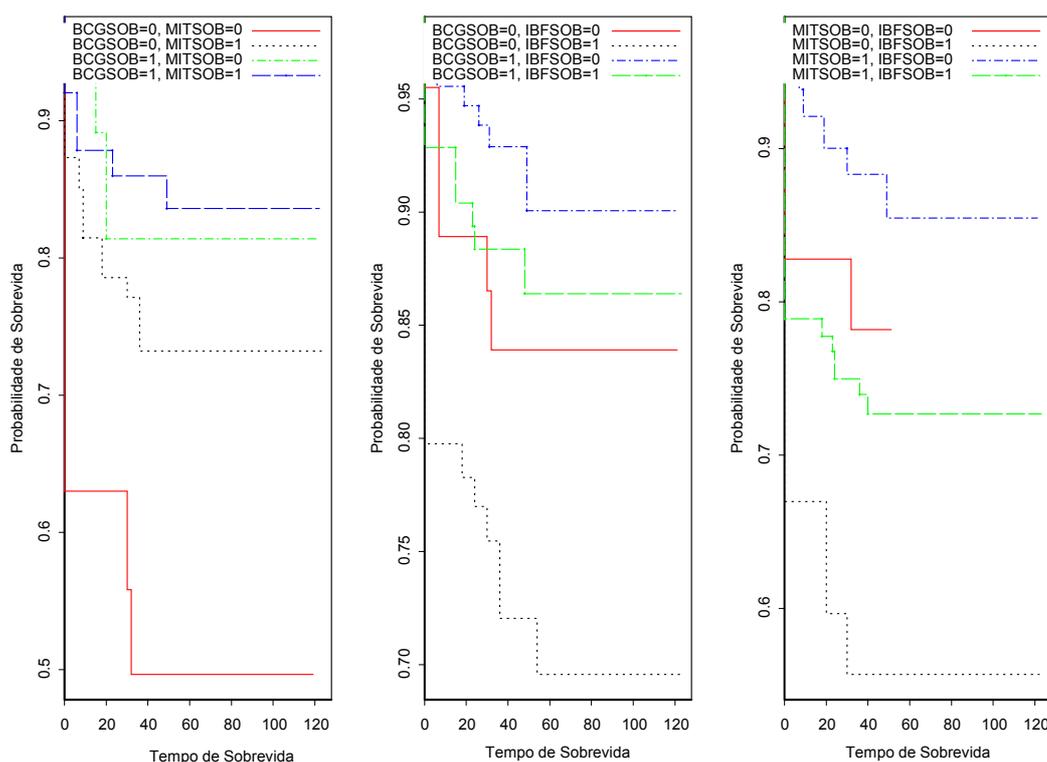


Figura V.5. Estimativas de Kaplan-Meier de probabilidades de sobrevida em função de covariáveis tomadas duas a duas de cada vez: vacinação com BCG x reação de Mitsuda é o gráfico à esquerda, vacinação com BCG x IB Final, é o gráfico no centro, e reação de Mitsuda x IB Final é o gráfico à direita.

- **O modelo Paramétrico.**

Embora o modelo semi-paramétrico de hazards proporcionais de Cox seja o mais comumente usado quando o interesse principal está relacionado com hazard ratios, ele tem algumas restrições.

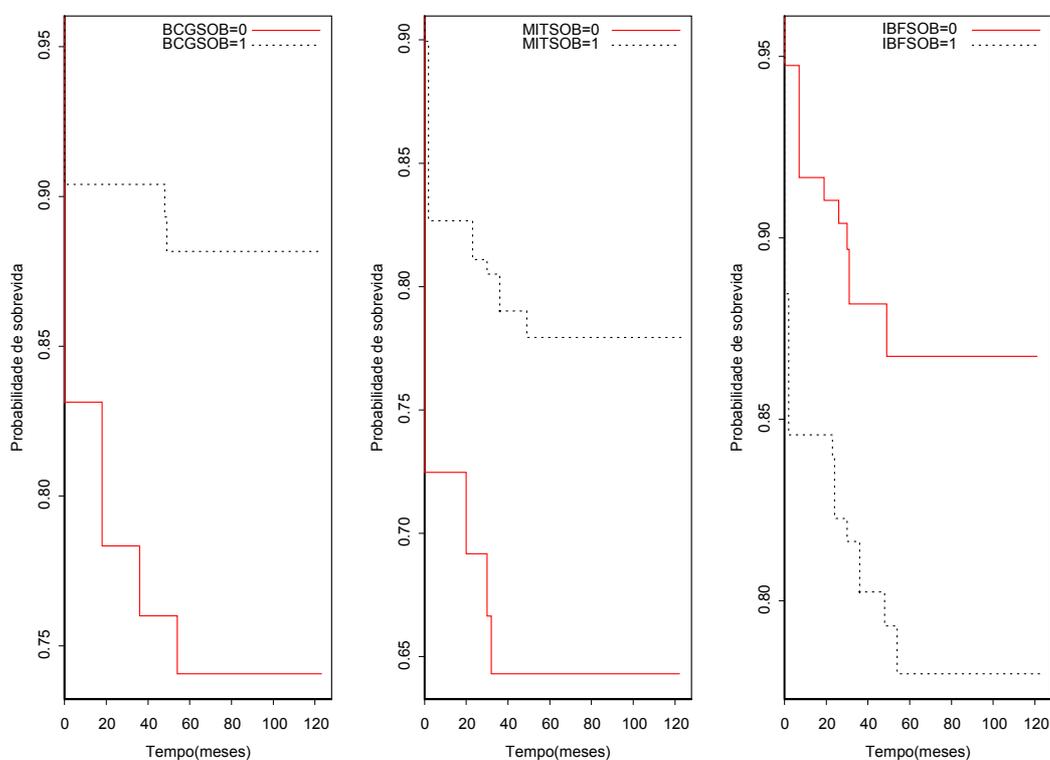


Figura V.6. Estimativas de probabilidades de sobrevivida para as covariáveis mostradas nas figuras V.4 e V.5, tomadas uma de cada vez: a vacinação com BCG é mostrada à esquerda, a reação de Mitsuda está mostrada no centro, e o IB final está à direita.

Uma das restrições é que o modelo não pode aceitar, até o momento, é a censura à esquerda, embora alguns artigos recentes têm possibilitado o uso do modelo de Cox com censura por intervalo (Therneau, 1997). Por outro lado, quando se busca uma representação matemática da incidência, os modelos paramétricos têm uma vantagem de permitir uma abordagem direta da função hazard, que representaria o conceito de incidência da Epidemiologia.

- **Estimação de parâmetros. Interpretação e significado estatístico.**

Como discutido anteriormente (ver capítulo 2), alguns modelos de sobrevivência paramétricos com distribuições distintas foram comparados. O software S-plus 2000 foi usado para o ajuste dos modelos, pelo uso da função *survReg* (Splus, 1999), especificada para o padrão especial de censura da coorte em estudo, com censura à direita e à esquerda, com inclusão no modelo dos casos co-prevalentes. Os modelos de regressão de Weibull e lognormal foram comparados com o modelo exponencial, que foi avaliado como o mais adequado no caso do trabalho presente.

Lembrando, como definido no capítulo 2, um modelo de regressão exponencial pode ser descrito na forma da função hazard:

$$\lambda(t|X) = \exp(X\beta),$$

onde $(X\beta)$ é uma combinação linear de variáveis preditoras, com um termo de intercepto β_0 .

A Tabela V.5 apresenta os resultados dos parâmetros estimados assumindo-se o modelo de regressão paramétrica exponencial. Esses resultados mostram que as três variáveis independentes incluídas no modelo estão associadas com a variável dependente do modelo de sobrevivência, que é o tempo até à doença, sendo a variável status de vacinação com BCG aquela com maior hazard ratio.

Tabela.V.5 Resultados do modelo paramétrico de regressão exponencial. O número de iterações de Ralph-Newton foi 5, e o duplo valor negativo do Log da Verossimilhança do modelo (-2*Log da Verossimilhança) foi de 545.

Variáveis	Coefficientes	Valor p de Wald
Intercepto	4,746	0,00000
BCG	0,694	0,00279
Mitsuda (≥ 3.0)	0,675	0,00720
BI Final (≥ 1.00)	-0,679	0,00789

o valor de p do modelo = 0,000063

Dos resultados apresentados na Tabela V.5, se o modelo estiver correto, a vacinação com BCG, a reação de Mitsuda, e o IB final são fatores significativos associados ao aparecimento da hanseníase entre os contatos intradomiciliares,

seguindo um padrão exponencial. Além disso, pode-se verificar que a diferença entre os logaritmos neperianos do hazard entre os stata de vacinação com BCG é de -0.694 . Daí, pode-se estimar que a proteção associada à vacinação com BCG é de $1/\exp(0.694)$, que fornece um valor de 0,4995 ou uma proteção de cerca de 50%. Deve-se ressaltar, no entanto, que esta proteção possivelmente está sendo subestimada, pois foi assumida uma susceptibilidade homogênea entre os contatos no modelo apresentado. Mas, como discutido anteriormente e como publicado (Halloran, 1996), ignorar uma heterogeneidade na susceptibilidade ou na exposição pode resultar na subestimação da eficácia vacinal.

Comparações entre o modelo exponencial e os modelos baseados nas distribuições de Weibull e log-normal foram também realizadas. O modelo exponencial, como mostrado na Tabela V.6, apresentou a melhor verossimilhança, e esta diferença é estatisticamente significativa.

Tabela V.6. Uma comparação entre os modelos de sobrevida paramétricos baseados nas distribuições exponencial, weibull e lognormal.

Modelo	-LogVerossimilhança	Deviance	p-value
Exponencial	671,4952		
Weibull	610,6557	60,83945	6,217249 e-015
Lognormal	609,7445	0,91118	

- **Diagnóstico do modelo. Resíduos e a curva de hazard cumulativo.**

A Figura V.7 mostra o padrão dos resíduos de deviância em função do logaritmo neperiano dos valores ajustados do modelo apresentado acima. Pode ser verificado que não há grandes valores desviantes. Embora os resíduos pareçam sugerir uma certa tendência para uma maior concentração dos valores positivos e um desvio um pouco maior nos valores negativos, não são verificados grandes desvios, e pode-se concluir que este tipo de análise dos resíduos não permite rejeitar a validade do modelo apresentado.

Uma outra maneira de se olhar o problema do ajuste do modelo exponencial é uma abordagem do hazard cumulativo. A Fig 8 mostra um gráfico log-log do hazard cumulativo, e pode ser visualizado que a função é plausivelmente linear, o que é

adequado para um modelo exponencial, usando-se um estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier para o modelo paramétrico ajustado.

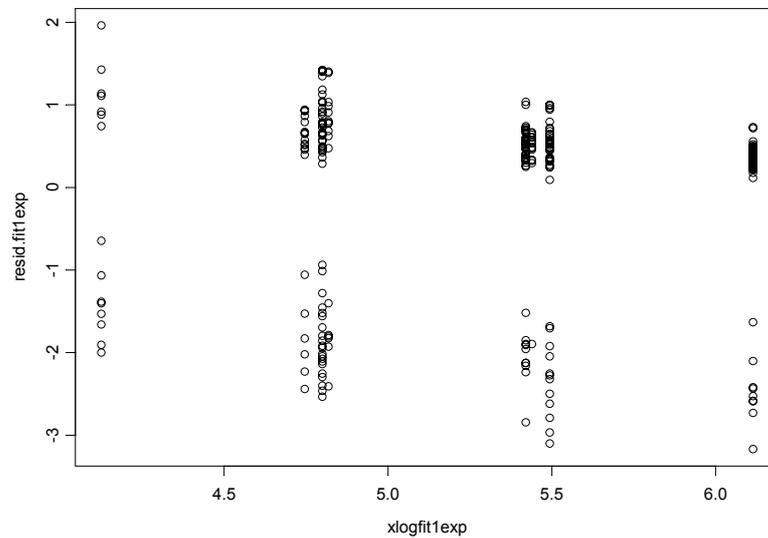


Figura V.7. É apresentado um gráfico dos resíduos de deviação e o log dos valores ajustados. O eixo dos x, $xlogfit1exp$, representa o logaritmo dos valores ajustados no modelo exponencial. O eixo dos y, $resid.fit1exp$, representa os resíduos do tipo deviação no modelo exponencial.

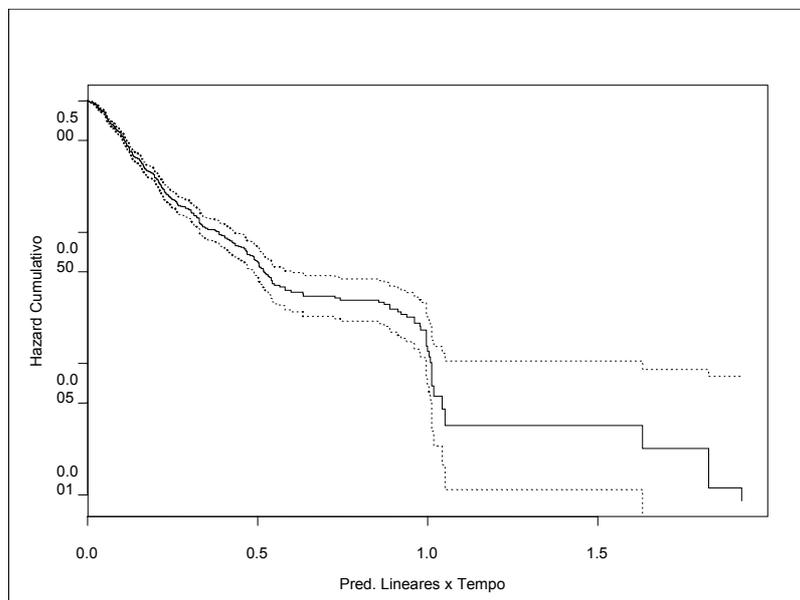


Figura V.8. Um gráfico log-log do hazard cumulativo em função do produto dos preditores lineares pelo tempo, estimada com o modelo de regressão exponencial pelo tempo de follow-up para cada contato, obtido com estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier.

iii) Comentários

Vários artigos recentes têm discutido e avaliado o Programa de Eliminação da Hanseníase (van Beers, 1998). A própria OMS tem-se problematizado sobre a questão da avaliação do programa. No Brasil, igualmente, há uma consciência crescente sobre o programa e especialmente sobre seu impacto na realidade da hanseníase no Brasil (Xavier, 1999). Embora haja um consenso geral sobre a melhoria do controle da hanseníase em termos globais, algumas vezes se fazem ouvir para lembrar que a estratégia global do programa, voltada para esforços intensivos de busca de casos novos e seu tratamento, ainda não mostrou ser capaz de reduzir a incidência em muitas áreas, inclusive no Brasil. Em especial, o programa tem representado como um alerta sobre o desafio da hanseníase, que permanece desafiadora. Alguns têm defendido que é chegado o momento de investigar a incidência mais de perto (van Beers, 1996, Fine, 1997), e, em consequência, voltar a atenção para medidas efetivas para um controle mais estreito e mais eficiente da doença, para fazer a incidência declinar.

Na verdade, alguns artigos recentes chegam a sugerir que o tratamento dos casos, isoladamente, pode não barrar a transmissão na hanseníase (Vijayakumaran, 1998), e alguns argumentam até que podem existir casos persistentes, um grupo de pacientes que pode albergar o *M. leprae*, mesmo após o tratamento, e dessa forma, poderia se constituir em uma fonte de infecção contínua (Mistry, 1999). Os achados surpreendentes apresentados no item ii deste capítulo, relacionando um IB ao final do tratamento do caso primário com uma maior probabilidade de desenvolvimento de doença nos contatos parecem indícios de que esta argumentação é válida, e que a medida do IB ao final do tratamento pode ser uma pista na identificação destes casos. Embora o IB final não seja uma variável preditora em termos técnicos, pois este índice só pode ser avaliado ao final do tratamento, e portanto não há possibilidade de sua medida no início do follow-up, e mesmo considerando o fato de que ele não pode ser interpretado biologicamente como um sinal de viabilidade das bactérias, mesmo assim, essa associação deve ser explorada. No modelo de sobrevivida proposto, os contatos cujos casos primários mostraram um IB final maior do que ou igual a 1,0 compreendiam um grupo com um *hazard ratio* significativamente maior quando comparados com o grupo cujos IB finais eram menores do que 1. Poder-se-ia

argumentar que essa associação poderia, na verdade, ser um reflexo de uma maior exposição desde o início da doença do caso índice. Isto poderia ser uma explicação verdadeira, porém não invalida os resultados apontando o IB final como um possível traçador de casos chamados persistentes. O que não pode ser descartado é a influência da família, pois há casos índices únicos para um mesmo grupo de contatos. E, deve ser lembrado, ainda que muitos autores considerem a possibilidade de fontes de infecção diversas, incluindo-se ainda formas de hanseníase subclínica entre os próprios contatos (Noordeen, 1993).

A associação significativa entre uma reação negativa de Mitsuda e o aparecimento de doença entre os contatos, baseada no modelo paramétrico apresentado no item ii, confirma a importância dos fatores imunológicos como preditores da ocorrência de hanseníase. Mas, como a reação de Mitsuda pode ser modificada com o tempo, e pode ser influenciada pela vacinação com BCG (Pinto, 1987), podendo mesmo ser um indicador de infecção, a sua interpretação como um valor prognóstico definitivo deve ser feita com cuidado, e além disso, ela pode ser confundida por outros fatores no contexto familiar, pois foi mostrado recentemente que uma determinação genética não pode ser rejeitada para o padrão de resposta ao Mitsuda, em uma amostra de população brasileira (Feitosa, 1996).

Os dados apresentados em relação ao BCG, reenfatizam sua capacidade protetora para os contatos de hanseníase, como já mostrado anteriormente (Duppré, 1998). A proteção estimada de 50% está de acordo com os resultados encontrados em outros estudos com populações distintas (Fine, 1988; Fine, 1996). Além disso, a importância da vacinação avaliada em um modelo de sobrevivência fortalece seu efeito protetor em função do tempo. Na verdade, já foi demonstrado anteriormente que modelos baseados na medida do tempo até o evento constituem uma metodologia valiosa para a avaliação de eficácia vacinal, embora a especificação destes modelos deva incluir outras fontes de variabilidade (Smith, 1988; Halloran, 1996; Halloran, 1997).

Por outro lado, o achado da não vacinação com BCG como um preditor significativo de doença entre os contatos intra-domiciliares de hanseníase parece favorecer a recomendação de vacinação dos contatos adotada no Brasil. Além disso, um aspecto interessante a ser investigado é um possível efeito protetor adicional da revacinação de contatos, constituindo uma dose de reforço para os contatos já vacinados anteriormente. Na corte da Fundação Oswaldo Cruz, existe alguma

evidência de que há um efeito protetor adicional pela revacinação (Sarno, 1999, dados não publicados).

Alguns autores levantaram a hipótese de que a infecção por outros tipos de micobactérias poderia se constituir como uma fonte de proteção (Lietman, 1997), constituindo-se em uma vacinação natural, assim como a vacinação com BCG é protetora. Nos dados dos contatos analisados no contexto do trabalho ora apresentado, não há evidências de que isso seja um fato, pelo menos no que se refere à resposta associada às medidas com PPD. Não foi possível mostrar nenhuma associação estatisticamente significativa entre a medida do PPD e o adoecimento nos contatos de hanseníase (dados não apresentados), embora o número de contatos que realizaram o teste do PPD tenha sido pequeno em comparação com os que realizaram as outras medidas. Deve ser lembrado, ainda, que a cidade do Rio de Janeiro apresenta elevadas taxas de incidência e de prevalência de tuberculose. Esta hipótese, da infecção com outras formas de micobactérias como fonte de proteção para a infecção pelo *M. leprae*, portanto, ainda está por ser confirmada. Mas, claramente, este não é o caso para o BCG.

Da discussão realizada até agora, e a partir dos resultados apresentados no modelo de regressão exponencial proposto, pode-se apontar para possíveis novos instrumentos de monitorização da hanseníase entre os contatos, a ser adicionados à metodologia do Programa de Eliminação da Hanseníase, pelo menos nos países onde a incidência ainda está aumentando ou sofrendo pouco impacto. Certamente a vacinação com BCG seria um desses instrumentos. Ou pode-se até especular no sentido de um BCG modificado, como está sendo pensado para a tuberculose (Young, 1999), à medida em que a tuberculose ganha atenção como um problema de saúde pública global. De qualquer modo não se pode minimizar a importância da vacinação como uma das medidas centrais do controle e da eliminação da hanseníase.

Finalmente, o que os resultados apresentados neste capítulo parecem indicar é que a identificação e o tratamento dos casos pode ser tornada mais eficaz como método de eliminação da hanseníase, se for conjugado com medidas de vigilância de contatos, que incluem identificação de indivíduos com maior risco de adoecimento entre os contatos, identificação de fontes de infecção adicionais como casos persistentes ou contatos com doença subclínica, associadas a uma estratégia de vacinação ou re-vacinação dos contatos. Além disso, novos estudos sobre a estimativa da incidência da doença, por exemplo a partir de dados da prevalência, como foi

recentemente proposto, utilizando-se modelos matemáticos (Struchiner, 1999), podem ser ainda estimulados. Contudo, não pode ser esquecida a prioridade da pesquisa básica da imunologia da hanseníase, que aliada ao desenvolvimento de novas tecnologias de biologia molecular poderá fornecer o caminho para uma nova vacina, ou uma versão mais eficaz da BCG, para prevenir a hanseníase. Talvez, o caminho para a eliminação da hanseníase ainda seja um pouco mais longo e tortuoso do que inicialmente imaginado. Mas, já há os indícios de que ele é possível.

Capítulo VI

Discussão

i) Considerações Finais

Definida por Fine (Fine, 1982) como uma epidemiologia de uma doença infecciosa crônica, a epidemiologia da hanseníase traz alguns de seus mistérios para o terceiro milênio. E, nos países mais endêmicos, entre os quais o Brasil, teima em não atender ao programa de eliminação da hanseníase da OMS, que procurava, até o ano 2000, reduzir a prevalência para uma taxa inferior a 1 caso por 10.000 habitantes. Numa revisão recente, Andrade *et al.* estimaram esta taxa em 6,7/10.000, dados de 1996, no Brasil, como um todo (Andrade, 1998). Aliás, as micobacterioses em geral, incluindo-se até os membros menos conhecidamente patogênicos da família, como *M. avium*, e *M. cansanii*, passaram a integrar, liderados pela agora mais resistente *M. tuberculosis*, um grupo extremamente desafiante de microorganismos que caracterizam o que se convencionou chamar de doenças emergentes e re-emergentes, e que colocaram por terra conceitos tão bem elaborados de uma transição epidemiológica sem traumas, e trazem a nossas cidades fantasmas (?) do passado, como a febre amarela, tornando ainda mais atual o legado do incansável Oswaldo Cruz.

No caso brasileiro em especial, a hanseníase ainda constitui-se em um problema importante de saúde pública, em praticamente todo o país, mas com maior gravidade nos estados do norte, do centro-oeste, e em alguns do nordeste brasileiro. A Tabela VI.1 resume a situação da prevalência, enquanto a Tabela VI.2 mostra a situação do coeficiente de detecção nas regiões brasileiras, e no Brasil como um todo.

Os dados das tabelas VI.1 e VI.2, obtidos do Cenepi (Centro Nacional de Epidemiologia, 1998), evidenciam que, se por um lado há uma redução significativa na prevalência da hanseníase no país, por outro, o coeficiente de detecção continua a crescer em todo o território brasileiro. A OMS classifica a hanseníase como doença endêmica de acordo com sua prevalência e seu coeficiente de detecção, de acordo com a Tabela VI.3.

Tabela VI.1. Quadro comparativo da prevalência da hanseníase por regiões brasileiras entre 1995 e 1997.

Região brasileira	1997		1995		1997 - 1995 (%)
	N ^o de casos	Coef/10000	N ^o de casos	Coef/10000	
Norte	18089	15,59	24939	21,48	-27
Nordeste	26754	5,90	38037	8,46	-30
Sudeste	22920	3,37	48100	7,26	-52
Sul	6772	2,84	8662	3,75	-22
Centro-oeste	13202	12,26	18170	17,69	-27
Brasil	87737	5,50	137908	8,62	-36

Tabela VI.2. Quadro comparativo do coeficiente de detecção da hanseníase por regiões brasileiras entre 1995 e 1997.

Região brasileira	1996		1997		1997- 1996 (%)
	N ^o de casos	Coef/10000	N ^o de casos	Coef/10000	
Norte	9021	7,99	9693	8,35	+7
Nordeste	12210	2,73	14186	3,13	+16
Sudeste	9877	1,47	10513	1,54	+6
Sul	2033	0,86	2024	0,85	0
Centro-oeste	6787	6,46	7517	6,98	+11
Brasil	39928	2,54	43933	2,75	+10

Tabela VI.3. Critérios para a classificação da endemia de hanseníase, de acordo com os coeficientes de prevalência e de detecção.

Classificação	Coeficiente de prevalência (por 10.000 hab.)	Coeficiente de detecção (por 10.000 hab.)
Hiperendêmico	≥ 20 casos	≥ 4 casos
Muito alto	10 – 19,9 casos	2 – 3,9 casos
Alto	5 – 9,9 casos	1 - 1,9 casos
Médio	1 – 4 ,9 casos	0,2 – 0,9 casos
Baixo	< 1 caso	< 0,2 casos

Utilizando-se essa classificação, o contraste entre a prevalência e o coeficiente de detecção fica ainda mais nítido. Pois, se for utilizado o critério do coeficiente de prevalência, o Brasil não seria mais uma área hiperendêmica, em nenhuma de suas regiões, porém quando se utiliza o critério do coeficiente de detecção, as regiões norte e centro-oeste cairiam para a faixa hiperendêmica. Porém, o que mais chama a atenção nos dados da Tabela II é a comparação dos coeficientes de detecção entre dois anos consecutivos (1996 e 1997), com uma tendência uniformemente crescente em todas as regiões brasileiras, possivelmente caracterizando um aumento na incidência da doença.

Alguns autores têm considerado que essa tendência, de aumento no coeficiente de detecção de hanseníase no Brasil, deve-se a um efeito do treinamento do pessoal da área de saúde pública e no esforço de detecção de casos novos, elementos importantes na estratégia de eliminação de hanseníase (Andrade, 1998). Sem dúvida, esse movimento deve ser considerado como um dado importante. No entanto, como já foi mencionado anteriormente (ver Cap.5), outros autores (van Beers, 1999) entendem que a queda do coeficiente de prevalência é que deve-se a medidas basicamente administrativas, como a redução do tempo de tratamento das formas multi e paucibacilares, e a retirada do paciente dos registros da doença após o término do tratamento.

Com essa controvérsia como pano de fundo, de especial relevância para uma avaliação séria da situação da hanseníase como problema de saúde pública no Brasil, é que situa-se o esforço coletivo focalizado na atividade básica da vigilância de contatos apresentado neste trabalho. O próprio Ministério da Saúde (MS, 1986) reconhece essa vigilância como uma forma de controle da doença, cuja importância ganha magnitude em áreas consideradas hiperendêmicas, ou em que a própria OMS reconhece como áreas em que, possivelmente, a incidência da doença esteja aumentando.

Nesse sentido, a partir de uma certa exortação de significativas vozes no cenário mundial (Smith, 1997; van Beers, 1999), de que é hora de debruçar de maneira mais decidida sobre o que está ocorrendo de fato com a incidência da hanseníase, a motivação para um estudo sobre a incidência em contatos de hanseníase em uma coorte de 12 anos de trabalho dedicado, paciente e persistente no Ambulatório Souza Araújo da Fiocruz, no Rio de Janeiro, pareceu plenamente justificado.

Com a certeza de que o trabalho de análise e estruturação de dados empreendido por este autor tem limitações de toda ordem, e que pode e deve ser aprofundado, pois de forma alguma pretende-se que tenha esgotado o assunto, pode-se, no entanto, a partir dos resultados discutidos nos capítulos 3, 4, e 5, tentar propor um modelo integrado da evolução exposição-infecção-doença nos contactantes desafiados pela presença de um paciente com hanseníase no domicílio.

Em primeiro lugar, considera-se este processo como um processo em multi-estágios, dos quais são colocados em perspectiva quatro, a partir dos modelos discutidos nos capítulos 3, 4 e 5 (ver Figura VI.1).

A Figura VI.1 esquematiza os possíveis estágios da evolução exposição-infecção-doença que ocorreria na hanseníase, associando a cada uma delas evidências de fatores considerados significativos nos modelos propostos.

O estágio I representa um primeiro momento de interação entre o *M. leprae* e o contato, e, possivelmente, uma fração dos contatos pararia esta interação neste momento, e poderia, inclusive eliminar ou neutralizar o bacilo. O modelo apresentado no Capítulo 4, em que se analisou os níveis de soropositividade de anti-PGL1 em contatos saudáveis com tempos variáveis de convívio com seus casos primários, traz indícios de que talvez nem todos os contatos venham a apresentar evidência de infecção, pelo menos pela dosagem de IgM anti-PGL1. Por outro lado, um percentual significativo (~20%) dos contatos apresentaria evidência de infecção, mas, possivelmente, não evoluiria para doença. Esse grupo, do chamado estágio IIa, apresentaria idade baixa, e seria Mitsuda negativo, em comparação com o grupo soronegativo. É interessante, ainda, observar que há indivíduos soropositivos que evoluem para a doença. Alguns dos contatos que ficaram doentes na coorte acompanhada eram soropositivos no momento do seu diagnóstico, porém não tinham soro disponível anteriormente ao aparecimento da doença (dados não apresentados). Por isso, o estágio IIb, não pode ser analisado neste trabalho, pois não houve condições de obter-se soro dos contatos que adoeceram previamente ao momento do seu diagnóstico. Ressalte-se, porém, que, embora os níveis de IgM anti-PGL1 possam ser considerados inequivocamente como evidência de infecção, possivelmente ele representaria uma parcela dos infectados.

Ainda no estágio II, é significativo o achado de que BCG não previne infecção, e ao contrário, como observado nos contatos do grupo IIa, parece ser um fator de risco para a soropositividade anti-PGL1.

Por outro lado, no estágio III, o estágio da doença após o contato, é o BCG o fator protetor mais significativo entre o contatos acompanhados na coorte, conferindo uma base empírica importante para a medida adotada pelo MS de vacinar todos os contatos. Outros fatores significativos associados ao adoecimento dos contatos discutidos no Capítulo 5, são a reação de Mitsuda negativa e a persistência de um Índice Baciloscópico elevado (> 1) ao final do tratamento do caso primário, o que possivelmente está associado a pacientes chamados de persistentes, ou seja, que podem ser fontes de infecção mesmo após o tratamento.

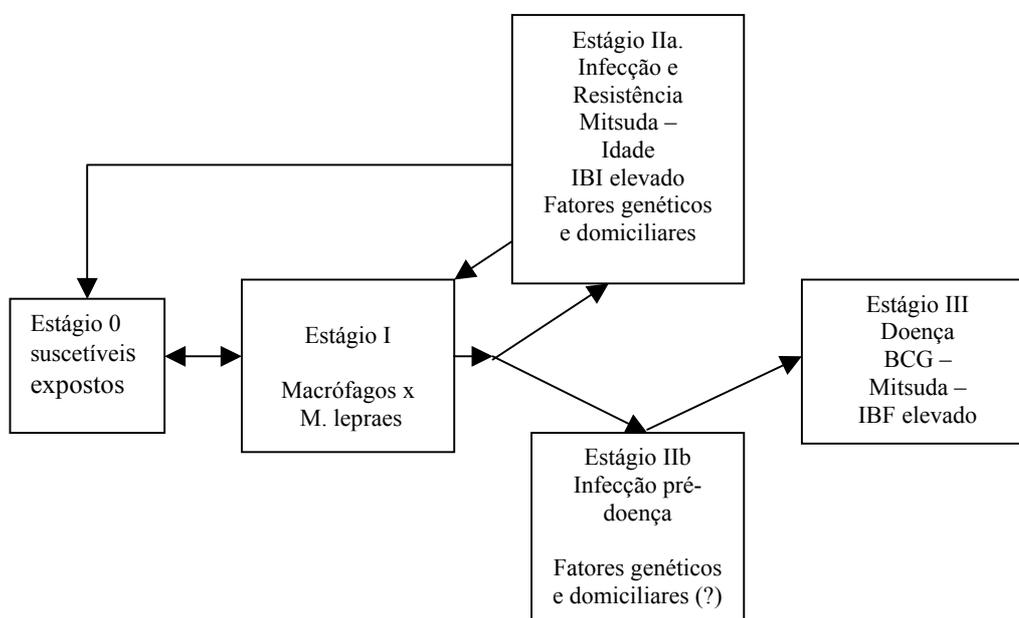


Figura VI.1. Prováveis estágios na transição exposição-infecção-doença na hanseníase.

ii) Conclusões.

Do discutido anteriormente destacamos as seguintes conclusões do trabalho:

- A Vigilância de contatos constitui-se ainda como uma medida importante no controle da hanseníase, com especial importância em áreas com altas taxas de incidência e prevalência da doença, e que deve ser mantido ou implementado em associação aos esforços de busca de casos, que compõe basicamente o programa de eliminação da hanseníase da OMS.
- A vacinação dos contatos com BCG, adotada no Brasil, justificatifica-se pelo grau de proteção conferida em relação ao adoecimento dos contatos (50 %).
- A vacinação pelo BCG confere proteção em relação ao adoecimento dos contatos, mas não à infecção pelo *M. leprae*. Sua ação está relacionada a um aumento da capacidade de resposta imune à micobactéria do indivíduo infectado. Desenvolvimento do aprimoramento de BCG ou novas vacinas devem ser estimulados.
- Os métodos rápidos de detecção de IgM anti-PGL1, como o dipstick utilizado neste trabalho, tornam factíveis a avaliação de infecção nos contatos de hanseníase, e constituem um método recomendado a um programa de vigilância.
- Contatos não vacinados previamente com BCG, e que são Mitsuda negativos, e cujos casos primários apresentaram um Índice Baciloscópico ao final do tratamento ainda maior do que 1, apresentam um grupo com a mais alta incidência de hanseníase entre os contatos da coorte analisada, e possivelmente constituem um grupo de risco que merece especial atenção em um programa de vigilância de contatos.

Capítulo VII

Bibliografia

Alvim, M.F.S. Efeito protetor do BCG na hanseníase. Um estudo caso-controle. *Tese de mestrado. Instituto de Medicina Social-UERJ, 1993.*

Alzola, C.; Harrell, F.E. Jr. An introduction to S-Plus and the Hmisc and Design Libraries. *APACHE Medical Systems. McLean, 1997.*

Andersen, P.K.; Borgan, O.; Gill, R.D.; Keiding, N. Statistical models based on counting processes. *Springer-Verlag, New York, 1993.*

Anderson, R.M.; May, R.M. Infections Diseases of Humans. Dynamics and Control. pgs 1-65. *Oxford University Press, London, 1991.*

Andrade, V.; Sabroza, P.C.; Albuquerque, M.F.M.; Motta, C.P. Monitoring the elimination of Leprosy in Brazil. *International Journal of Leprosy 66(4):457-463, 1998.*

Becker, N.G.; Dietz, K. The effect of household distribution on transmission and control of highly infectious diseases. *Mathematical Biosciences 127:207-219, 1995.*

Behr, M.A.; Wilson, M.A.; Gill, W.P.; Salamon, H.; Schoolnik, G.K.; Rane, S.; Small, P.M. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science 284:1520-1523, 1999.*

Bertolli, J.; Pang, C.; Frerichs, R.; Halloran, M.E. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccine for preventing leprosy in Myanmar. *International Journal of Epidemiology 26(4):888-896, 1997.*

Botasso, O.; Merlin, V.; Cannon, L.; Cannon, H.; Ingledew, N.; Keni, M.; Hartopp, R.; Stanford, J. Studies of vaccination of persons in close contact with leprosy patients in Argentina. *Vaccine 16(11-12):1166-1171, 1998.*

Breslow, N.E.; Day, N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. *Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Scientific Publications n^o 32, 1987.*

Bührer, S.S.; Smits, H.L.; Gussenhoven, G.C.; van Ingen, C.W.; Klatser, P.R. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-1 of leprae. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 58(2):133-136, 1998.*

Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI). Relatório técnico dos dados de prelaência e coeficiente de detecção da hanseníase no Brasil. *Brasília, 1998.*

Chanteau, S.; Glaziou, P.; Plichart, C.; Luquiaud, P.; Plichart, R.; Faucher, J.F.; Cartel, J.L. Low predictive value of PGL-I serology for the early diagnosis of leprosy in family contacts: results of a 10-year prospective field study in French Polynesia. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacteria Diseases. 61(4):533-41. 1993.*

Clayton, D.; Hills, M. Statistical Models in Epidemiology. *Oxford Science Publications. Oxford, 1993.*

Cox, D.R.; Oakes, D. Analysis of Survival Data. *Chapman and Hall, New York, 1984.*

David, H.L.; Papa, F.; Cruaud, P.; Berlie, H.C.; Maroja, M.F.; Salem, J.I.; Costa, M.F. Relationship between titers of antibodies immunoreacting against glycolipid antigens from Mycobacterium leprae and M. tuberculosis, the Mitsuda and Mantoux reactions, and bacteriological loads: implications in the pathogenesis, epidemiology and serodiagnosis of leprosy and tuberculosis. *International Journal of Leprosy and other Mycobacteria Diseases 60(2):208-224, 1992.*

Dean, A.G., et al. Epi Info, versão 6.04b, 1997.

Duppré, N.C. Efetividade da vacinação com BCG na proteção contra a hanseníase entre os contactantes de formas multibacilares de hanseníase. *Tese de mestrado apresentada na ENSP/FIOCRUZ, 1998.*

EGRET (Epidemiological, Graphics, Estimation and Testing). Statistics and Epidemiology Research Corporation and Cytel Software Corporation, *Seattle, WA. 1994.*

Feitosa, M.; Krieger, H.; Borecki, I.; Beiguelman, B.; Rao, D.C. Genetic Epidemiology of the Mitsuda reaction in leprosy. *Hum Hered, 46:32-35, 1996.*

Fine, P.E.M. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiology Reviews 4:161-168, 1982.*

Fine, P.E.M. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *British Medical Bulletin 44:691-703, 1988.*

Fine, P.E.M.; Sterne, J.A.C.; Pönnighaus, J.M.; Rees, R.J.W. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *The Lancet 344:1245-1249, 1994.*

Fine, P.E.M.; Sterne, J.A.C.; Pönnighaus, J.M.; Bliss, L.; Saul, J.; Chihana, A.; Munthali, M.; Warndorff, D.K. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *American Journal of Epidemiology 146:91-102, 1997.*

Foss, N.T.; Callera, F.; Alberto, F.L. Anti-PGL1 levels in leprosy patients and their contacts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research 26(1):43-51, 1993.*

Frost, W.H. Risk of persons in family contact with pulmonary tuberculosis. *American Journal of Health 23:426-432. 1933.*

Gail, M.H. A bibliography and comments on the use of statistical models in Epidemiology in the 1980s. *Statistics in Medicine, 10:1819-1885, 1991.*

González, A.E.; Pon, J.A.; Hernández, P.; Rodriguez, J.; Mendoza, E.; Hernández, M.; Cuevas, E.; González, A.B. Serologic reactivity to a synthetic analog of phenolic glycolipid 1 and early detection of leprosy in areas of low endemicity. *Leprosy Review* 67(1):4-12, 1996.

Grossman, Z.; Bentwich, Z.; Herberman, R. B. From HIV infection to AIDS: Are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? *Clinical Immunology and Immunopathology* 69(2):123-135. 1993.

Halloran, M.E.; Longini, I.M.; Struchiner, C.J. Estimability and Interpretation of vaccine efficacy using frailty mixing models. *American Journal of Epidemiology*, 144(1):83-97, 1996.

Halloran, M.E.; Struchiner, C.J.; Longini, I.M. Reviews and commentary: study designs to evaluate different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *American Journal of Epidemiology*, 146(10):789-803, 1997.

Harrell, F.E. Jr. Predicting Outcomes: Applied Survival Analysis and Logistic Regression. *University of Virginia, Charlottesville*, 1996.

Hoft, D.F.; Brown, R.M.; Roodman, S.T. Bacille Calmette-Guérin Vaccination enhances human $\gamma\delta$ T cell responsiveness to Mycobacteria suggestive of a memory-like phenotype. *The Journal of Immunology* 161:1045-1054. 1998.

Hosmer, D.W., Jr.; Lemeshow, S. Applied Logistic Regression. *John Wiley and Sons. New York*. 1989.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados obtidos *on-line*, através do uso do sistema SIDRA II, ligado em linha RENPAC. *Dados obtidos em dezembro de 1995*.

Ivanyi, J.; Bothamley, G.H.; Jackett, P.S. Immunodiagnostic assays for tuberculosis and leprosy. *British Medical Bulletin*, 44(3): 635:649, 1988.

Izumi, S.; Budiawan, T.; Saeki, K.; Matsuoka, M.; Kawatsu, K. An epidemiological study on *Mycobacterium leprae* infection and prevalence of leprosy in endemic villages by molecular biological technique. *Indian Journal of Leprosy*, 7(1):37-43, 1999

Jesudasan, K.; Bradley, D.; Smith, P.G.; Christian, M. Incidence rates of leprosy among household contacts of primary cases. *Indian Journal of Leprosy* 56:600-614, 1984.

Jesudasan, K.; Bradley, D.; Smith, P.G.; Christian, M. Time trends in the analysis of incidence rate of leprosy among household contacts. *Indian Journal of Leprosy* 56:792-806, 1984.

Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*, 348:17-24, 1996.

Kleinbaum, D.; Kupper, Lawrence L.; Morgenstern, Hal. Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods. *Lifetime Learning Publications, Belmont*, 1982.

Kleinbaum, D. Logistic Regression. A self-learning text. *Springer-Verlag. New York*, 1994.

Kleinbaum, D. Survival Analysis. A self-learning text. *Springer-Verlag. New York*, 1995.

Lietman, T.; Porco, T.; Blower, S. Leprosy and tuberculosis: the epidemiological consequences of cross-reactivity. *American Journal of Public Health* 87(12):1923-1927, 1997.

MacMahon, B.; Trichopoulos, D. Epidemiology: Principles and Methods. 2^a ed. *Little, Brown and Company, Boston*, 1996.

Matos, H.J.; Duppré, N.C.; Alvim, M.F.S.; Vieira, L.M.M.; Sarno, E.N.; Struchiner, C.J. Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991). *Cardernos de Saúde Pública*, 15:533-542, 1999.

Massad, E. Modelos Matemáticos in Ecologia, Epidemiologia e Sociedade, ed. Foratini, O.P. pg. 423-443. *Editora da Universidade de São Paulo. S. Paulo, 1992*

Mattei. The Mathematics behind splines...

<http://www.bergen.org/AAST/Projects/3DSMaxTutorial/mathematics.html>, 2000.

Meima, A.; Gupte, M.D.; van Oortmarsen, G.J.; Habbema, J.D.F. Trends in leprosy case detection rates. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial diseases*, 65(3):305-319, 1997.

Meima, A.; Gupte, M.D.; van Oortmarsen, G.J.; Habbema, J.D.F. SIMLEP: a Simulation Model for Leprosy transmission and control. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial diseases*, 67(3):215-236, 1999.

Ministério da Saúde. Controle da Hanseníase, uma proposta de integração ensino-serviço, pg 13-69. *Rio de Janeiro, Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária/Núcleo de Tecnologias Educacionais em Saúde, 1989.*

Mistry, N.F.; Antia, N.H. Incomplete killing of intracellular mycobacteria – speculations on the creation of persisters. *Indian Journal of Leprosy*, 71(1):69-74, 1999.

Mosier, D.; Sieburg, H. Macrophage-tropic HIV: critical for AIDS pathogenesis? *Immunology Today* 15(7):332-339. 1994.

Neeloo, S.; Agrawal, S.; Rastogi, A.K. Infectious disease and Immunity: Special reference to Major Histocompatibility Complex. *Emerging Infectious Diseases*. 3(1):41-49. 1997.

Noordeen, S.K. Leprosy 1962-1992. Epidemiology and control of leprosy – a review of progress over the last 30 years. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87:515-517, 1993.

Nowak, M.A.; Anderson, R.M.; McLean, A.R.; Wolfs, T.F.W.; Goudsmit, J.; May, R.M. Antigenic Diversity Thresholds and the Development of AIDS. *Science* 254:963-969. 1991.

Organização Mundial da Saúde. Expert Committee on Leprosy. Sixth Report, *TRS* 768, Geneve, 1988.

Organização Mundial da Saúde. Dados obtidos através da *Homepage* da OMS em <http://www.who.int/lep/det.htm> em janeiro de 1998.

Organização Mundial da Saúde. Dados obtidos através da *Homepage* da OMS em <http://www.who.int/lep/det.htm> em outubro de 1999.

Pinto, M.R.M.; Eriyagama, N.B.; Pemajayantha, V. Studies of reactivity of some Sri Lankan population groups to antigens of *Mycobacterium leprae*. I. Reactivity to lepromin A. *Leprosy Review* 58:105-118, 1987.

Pönnighaus, J.M.; Fine, P.E.M.; Sterne, J.A.C.; Malema, S.S.; Bliss, I.; Wilson, R.J. Efficacy of BCG against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *Lancet*, 339:636-639, 1992.

Pönnighaus, J.M.; Fine, P.E.M.; Sterne, J.A.C.; Malema, S.S.; Bliss, I.; Wilson, R.J. Incidence rates of leprosy in Karonga district, northern Malawi: patterns by age, sex, BCG status and classification. *International Journal of Leprosy*, 61:10-23, 1994.

Pönnighaus, J.M.; Fine, P.E.M.; Sterne, J.A.C.; Malema, S.S.; Bliss, I.; Wilson, R.J. Extended schooling and good housing conditions are associated with reduced risk of leprosy in rural Malawi. *International Journal of Leprosy*, 62:345-352, 1994.

Raftery, A.E.; Richardson, S. Model selection for generalized linear models via GLIB, with application to Epidemiology. *in Bayesian Biostatistics, eds. Berry, D.A. & Strangl, D.K., 1993.*

Ranade, M.G.; Joshi, G.Y. Long-term follow-up of families in an endemic area. *Indian Journal of Leprosy 67(4):411-425, 1995.*

Rees, R.J.W. Animal models in leprosy. *British Medical Bulletin:44(3): 650-664. 1988.*

Ridley, D.S.; Jopling, W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *International Journal of Leprosy, 34:255-273, 1966.*

Rodriguez, G.; Orozco, L.C. Lepra. Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá, 1996.

Saad, M.H.F.; Medeiros, M.A.; Gallo, M.E.N.; Gontijo, P.P.; Fonseca, L.S. IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *Mycobacterium leprae* in sera of leprosy patients and their contacts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 85(2):191-194, 1990.*

Sampaio, E.P.; Moreira, A.L.; Kaplan, G.; Alvim, M.F.S.; Duppre, N.C.; Miranda, C.F.; Sarno, E.N. Mycobacterium leprae-induced Interferon- γ production by household contacts of Leprosy patients: Association with Development of Active Disease. *Journal of Infectious Diseases, 164:990-993. 1991.*

Sarno, E.N. Comunicação pessoal, 1999.

Selvin, S. Modern Applied Biostatistical Methods using S-Plus. Pgs. 410-452. *Oxford University Press. New York. 1998.*

Singh, N.; Agrawal, S.; Rastogi, A.K. Infectious diseases and immunity: Special reference to Major Histocompatibility Complex. *Emerging Infectious Diseases*, 3:41-49, 1997.

Soebono, H.; Klatser, P.R. A seroepidemiological study of leprosy in high and low endemic Indonesian villages. *International Journal of leprosy and other Mycobacteria diseases* 59(3):416-425, 1991.

Skamene, E. Inflammatory vs protective host responses; The *Bcg* gene story. *Immunobiology* 191:451-460, 1994.

Smith, P.G. Epidemiological methods to evaluate vaccine efficacy. *British Medical Bulletin*, 44(3):679-690, 1988.

Smith W.C. We need to know what is happening to the incidence of leprosy. *Leprosy Review* 68(3):195-200, 1997.

Sommerfelt, H.; Irgens, L.M.; Christian, M. Geographical variations in the occurrence of leprosy: possible roles played by nutrition and some other environmental factors. *International Journal of Leprosy*, 53:524-532, 1985.

Splus 2000. Statistical Guide, Vol 1. *MathSoft*, 1999.

Splus 2000. Statistical Guide, Vol 2 *MathSoft*, 1999.

Sterne, J.A.C.; Pönnighaus, J.M.; Fine, P.E.M.; Malema, S. Geographic determinants of leprosy in Karonga District, Northern Malawi. *International Journal of Epidemiology*, 24:1211-1222, 1995.

Struchiner, C.J. Comunicação pessoal, 1999.

Therneau, T.M.; Hamilton, S.A. rhDNase as an example of recurrent event analysis. *Statistics in Medicine*, 16:2029-2047, 1997.

van Beers, S.; Hatta, M.; Klatser, P.R. Seroprevalence rates of antibodies to Phenolic Glycolipid-I among school children as an indicator of Leprosy endemicity. *International Journal of Leprosy*, 67(3):243-249, 1999,

van Beers, S.M.; Wit, M.Y.L.; Klatser, P.R. Minireview. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. *FEMS Microbiology letters*, 136:221-230, 1996.

van Beers, S.M.; Izumi, S.; Madjid, B.; Maeda, Y.; Day, R.; Klaster, P.R. An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacteria Diseases* 62(1):1-9, 1994.

van Brackel, W. H.; Khawas, I. B. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. *Leprosy Reviews*, 65:350-360, 1994.

Venables, W.N.; Ripley, B.D. Modern Applied Statistics, pgs. 343-380. 2^a ed. *Springer-Verlag, New Yoirk*, 1997.

Vijayakumaran, P.; Jesudasan, K.; Mozhi, N.M.; Samuel, J.D.R. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *International Journal of Leprosy*, 66(2):125-130, 1998.

Young, D.B.; Robertson, B.D. TB Vaccines: Global solutions for global problems. *Science*, 284:1479-1480, 1999.

- 10 a 100 em 100 campos 2+
- 1 a 10 em cada campo 3+
- 10 a 100 em cada campo 4+
- 100 a 1000 em cada campo 5+
- > de 1000 em cada campo 6+

O índice baciloscópico para o paciente é calculado através da média entre os índices baciloscópicos dos seis sítios analisados.

Por exemplo:

Se um paciente tiver IB 6+ em uma lesão, 3+ nos lóbulos auriculares direito e esquerdo, 4+ e 3+ nos cotovelos direito e esquerdo, respectivamente, e 4+ no joelho esquerdo, então o seu IB será de 3,67.

Anexo II

O Sistema Hansen-Fiocruz de base de dados de pacientes com hanseníase.

Foi desenvolvido, e está atualmente em fase de conclusão, um sistema de bases de dados relacionais dos pacientes com hanseníase e seus contactantes, atendidos no Ambulatório Souza Araújo do Setor de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro, centro de referência para pesquisa, diagnóstico e tratamento da doença no estado. O sistema é baseado no Epi Info (Dean, 1997), *software* de domínio público, desenvolvido pelo CDC de Atlanta, GA. Este sistema de bases de dados, provisoriamente batizado de Hansen-Fiocruz, possibilitou a realização do trabalho ora apresentado, pois tornou possível agregar dados clínicos dos pacientes a dados dos contatos e dados da soroteca.

A Figura II.1 mostra a interface básica do sistema com seu menu principal:

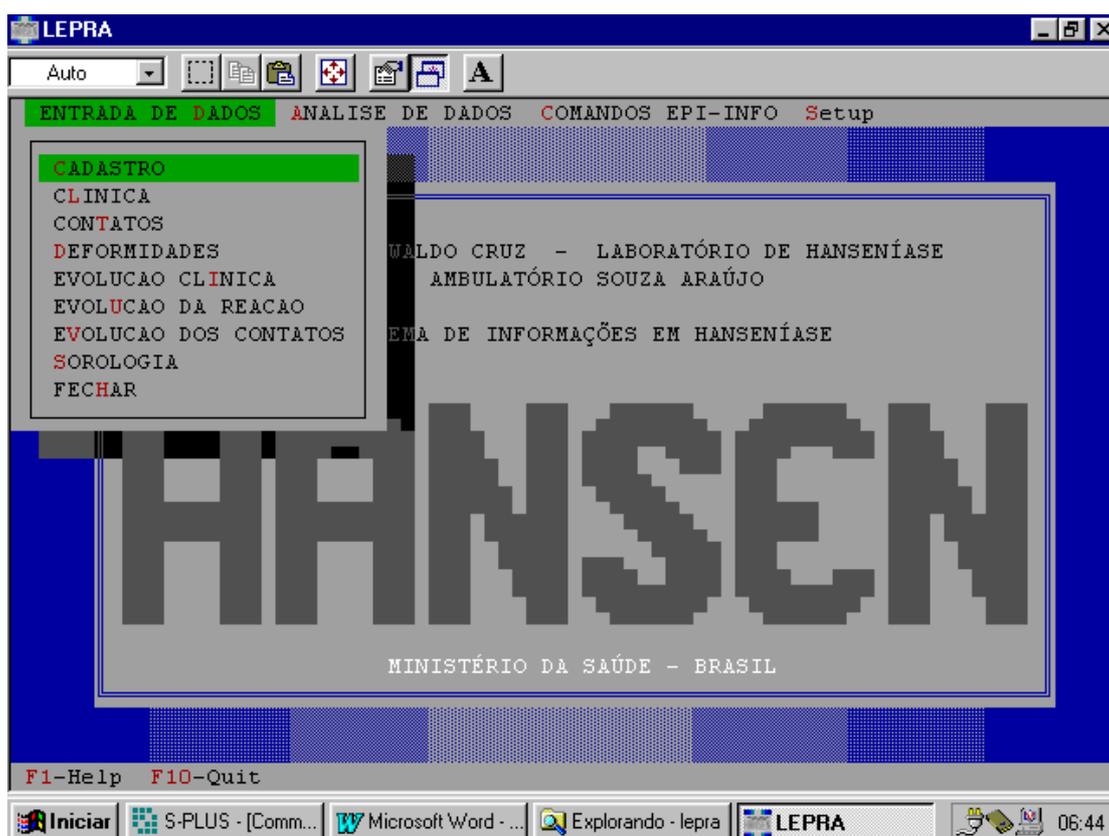


Figura AII.1 Interface básica do Sistema Hansen-Fiocruz, apresentando o menu principal, bem como os módulos básicos do sistema, operacionalmente um sistema de bases de dados relacionais.

O sistema utilizou a versão 6.04c do Epi Info, atualizado para datas com anos com quatro dígitos. A versão inicial do sistema, na realidade uma versão beta, já se encontra em uso, e é composta de oito módulos. A Figura II.2 mostra a estrutura básica do sistema:



Figura AII.2 Estrutura básica dos módulos que compõem o Hansen-Fiocruz, e os seus relacionamentos através de chaves. NUMREG corresponde ao número do registro que todo paciente diagnosticado recebe, inclusive contatos que adoeceram. NCONTATO a um indentificador do contato, e NUMSORO corresponde a um identificador do soro.

Ressalte-se que esta versão é uma versão beta, que deverá ainda receber módulos adicionais como Histopatologia, Imunologia, Exame neurológico, dentre outros. A documentação referente ao sistema encontra-se no Setor de Hanseníase da Fiocruz.

Anexo III

Modelos de regressão: Uma teia de splines ?

Originalmente, uma *spline* é um instrumento de borracha ou madeira fina, utilizado para traçar curvas. Sua aplicação tem sido muito ampla nos anos recentes, abrangendo desde os modelos estatísticos até os mais modernos modelos de computação gráfica. Matematicamente, uma spline é função polinomial que aproxima pontos em um determinado espaço. Sua utilização inicial voltou-se basicamente para o problema da interpolação de pontos, no ajuste de curvas.

i) Splines de interpolação:

Segundo Mattei, da Bergen County Technical Schools (Mattei, 2000), uma spline normal é definida como uma parábola construída para conter três pontos. Somente uma parábola será ajustada para esta restrição, e a única informação de que se precisaria para a construção desta curva seria a localização de cada ponto. Define-se a spline que une esses três pontos como sendo uma parábola (Fig. III.1) e sua equação básica é:

$$f(x) = ax^2 + bx + c$$

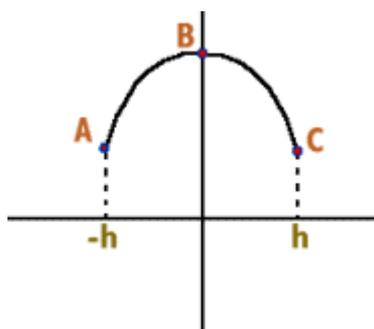


Figura AIII.1 Uma parábola é uma forma básica de uma spline.

Alguns artifícios matemáticos podem transformar a equação da parábola escrita acima na forma:

$$f(x) = \frac{-A+C+2B}{2h^2} x^2 + \frac{C-A}{2h} x + B$$

A equação acima define o tipo regular de spline. A função de ajuste ou alisamento criaria simplesmente uma curva parabólica entre vários pontos, mas não se teria controle sobre o processo de interpolação entre os pontos.

ii) Splines cúbicas

Mais recentemente, as splines cúbicas ou de Bezier têm ampliado o uso das splines. Essas splines de Bezier permitem criar uma polinomial cúbica entre dois pontos, baseada nas seguintes informações: a localização de cada ponto e a derivada em cada ponto. Os pontos por onde passa a spline são chamados nós, e eles possuem certas propriedades descritas abaixo.

Por exemplo, tomando-se uma polinomial cúbica da forma $y = -2x^3 + 3x^2 - x$, e tomando as suas derivadas nos pontos (1,0) e (0,0), que valem -1 , encontrar-se-ia uma curva da forma representada na Fig III.2.

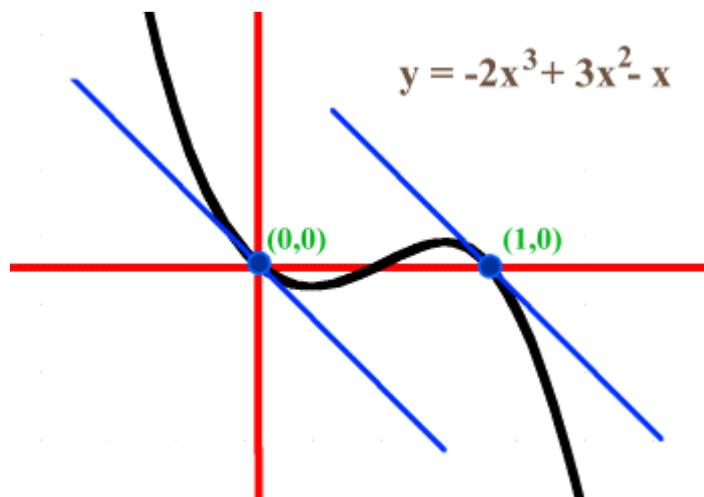


Figura AIII.2 Representação gráfica ilustrando o ajuste de dois pontos através do uso de uma polinomial (spline) cúbica, com derivadas conhecidas em pontos definidos.

Assim, no problema do ajuste de pontos por *splines* cúbicas, poderíamos dizer que elas representam um conjunto de polinomiais de grau menor ou igual a 3, de tal

modo que as segundas derivadas concordem nos nós, i.e., a spline tem uma segunda derivada contínua. Quando se faz a interpolação de um conjunto de pontos, uma *spline* pode ser uma solução muito melhor do que uma interpolação polinomial, pois as polinomiais podem sofrer grandes oscilações para ajustar todos os pontos, já que as polinomiais ajustam os dados de uma forma global, enquanto que as *splines* o fazem localmente.

iii) ***Splines* naturais ou *Splines* cúbicas restritas ou *Splines* de regressão.**

As *splines* cúbicas, segundo Stone e Koo (Harrell, 1996) são funções que têm um comportamento instável nas extremidades, i.e., antes do primeiro nó, e depois do último nó. Esses autores propuseram assumir a linearidade da spline nas extremidades. Por isso, essas funções receberam o nome de *splines* cúbicas restritas ou *splines* naturais. A função spline restrita com k nós, $t_1 \dots t_k$ é dada por:

$$f(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (X - t_1)_+^3 + \dots + \beta_3 (X - t_2)_+^3 + \dots + \beta_{k+1} (X - t_k)_+^3,$$

Para o ajuste de splines de regressão em um modelo, foi mostrado por Stone (Harrell, 1996), que a localização dos nós não é tão crucial, mas sim o k , ou o número de nós. Há várias maneiras que são utilizadas para esse cálculo, mas, em geral, para a maioria das bases de dados um valor de $k=4$ costuma satisfazer a flexibilidade almejada no ajuste do modelo e a perda de precisão causada por um superajuste.

Harrell (Harrell, 1996) apresenta várias vantagens das splines de regressão em comparação com outras splines chamadas de alisamento ou ajuste, relacionadas aos métodos de regressão não paramétrica. Um dos motivos elencados, e que foi útil no contexto do trabalho ora apresentado, é que como as splines paramétricas (entre elas as splines B e splines P, utilizadas no ajuste do modelo de Cox penalizado) são polinomiais ajustadas localmente, elas podem ser ajustadas usando-se qualquer modelo de regressão, após a estimação dos parâmetros dos preditores, e podem ser igualmente adequadas em modelos de regressão linear, modelos de sobrevida, e modelos de regressão logística.

O uso das splines em modelos de regressão, porém, só passaram a ser explorados nos últimos 10 anos, devido ao fato de serem métodos intensivos computacionalmente. O *software* Splus 2000, utilizado no desenvolvimento dos modelos apresentados no trabalho ora apresentado têm muitas funções pré-

programadas para o ajuste dos modelos com splines, dentre elas as funções **spline** e **pspline**, esta última especificamente escrita para o modelo de Cox.