

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

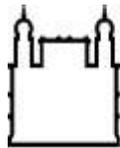
INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

**“Avaliação do risco de adoecimento em contatos de pacientes de hanseníase,
considerando fatores individuais, domiciliares e contextuais”**

Daiane Santos

Rio de Janeiro

2012



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

Autora: Daiane Santos

**“Avaliação do risco de adoecimento em contatos de pacientes de hanseníase,
considerando fatores individuais, domiciliares e contextuais”**

Dissertação submetida ao curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Medicina Tropical.

Orientadora: Dra. Euzenir Nunes Sarno

Rio de Janeiro

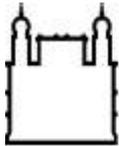
2012

Santos, Daiane Santos dos

Avaliação do risco de adoecimento em contatos de pacientes de hanseníase, considerando fatores individuais, domiciliares e contextuais. Daiane Santos dos Santos - Rio de Janeiro, 2012.

Dissertação: Instituto Oswaldo Cruz, Medicina Tropical, 2012.

1. Hanseníase 2. Fatores de Risco para o Adoecimento 3. Suscetibilidade ao Adoecimento de Contatos 4. Fatores Contextuais na Hanseníase



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

Autora: Daiane Santos

**“Avaliação do risco de adoecimento em contatos de pacientes de hanseníase,
considerando fatores individuais, domiciliares e contextuais.”**

Orientadora: Profa. Dra. Euzenir Nunes Sarno

Aprovada em 27/02/2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Hernan Cabello Acero - Presidente

Prof. Dr. Marcelo Távora Mira

Dra. Nádia Cristina Duppre

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

“A minha especial e querida avó Wilma, que infelizmente não pode compartilhar comigo este momento, mas está sempre presente em meu coração, e que, apesar de não ter tido oportunidade de estudar ensinou-me valores de vida que me permitiram chegar até aqui.”

AGRADECIMENTOS

A Dra. Euzenir Nunes Sarno por acreditar em mim, pelos ensinamentos e por ser um exemplo de grande pesquisadora, que me estimula a querer seguir neste caminho.

A Dra. Mariana Hacker por todo o apoio, ensinamentos, disponibilidade, respeito e atenção com que acompanhou minha jornada, sem os quais este trabalho não seria possível.

Ao Alvaro por todo carinho, atenção, estímulo e admiração, por ter me apoiado nos momentos difíceis e compartilhado os momentos de alegria. Obrigada do fundo de meu coração, sem você eu não teria tido esta oportunidade e não conseguiria, jamais esquecer!

A minha mãe, Elair, e meu pai, Orli, por todo o conforto e atenção que me proporcionaram na reta final deste trabalho, tão envolvida com outras questões que a vida me apresentou, esse apoio tornou tudo mais leve.

Ao meu irmão, Diego, pela companhia, pelo carinho, por toda a logística de TI, pelas músicas e pelas risadas, sem as quais minha vida seria menos colorida, obrigada por tudo!

As minhas essenciais amigas de infância, da adolescência, da vida adulta, antigas e recentes, espalhadas por este Brasil e pelo exterior: Nádia, Marinês, Jana, Magali, Rubel, Karina, Aninha, Fê, Anajara, Cris, Vanessa, Cacá, Simone e Roberta. Obrigada gurias! Aos amigos Fernando, Bruno e Mateus Luchese por compartilhar da jornada no mestrado e pelo apoio.

A todos os profissionais do Ambulatório Souza Araújo pela atenção e exemplo de trabalho na hanseníase.

Aos professores da Medicina Tropical pelos ensinamentos valiosos que me proporcionaram.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anti-PGL I	Anticorpo Glicolípido Fenólico I
ASA	Ambulatório Souza Araújo
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BB	“Borderline”-“Borderline”
BL	“Borderline”-Lepromatoso
BT	“Borderline”-Tuberculóide
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
et al.	<i>et alli</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HI	Hanseníase Indeterminada
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (human leucocyte antigen)
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IB	Índice Baciloscópio
IFN-γ	Interferon Gama
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
LAM	Lipoarabinomanana
LL	Lepromatoso-Lepromatoso
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	Multibacilar
MDT	Multidrogaterapia
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex)
MS	Ministério da Saúde
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>NRAMP1</i>	Proteína associada à resistência natural de macrófagos (natural resistance associated macrophage protein)
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	<i>odds ratio</i>
PACRG	Co-regulador <i>PARK2</i>
PARK2	<i>PARKIN</i> (parquina)
PB	Paucibacilar
PCR	Polymerase chain reaction
PGL-I	Glicolípido fenólico-1
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PPD	Derivado Protéico Purificado
PQT	Poliquimioterapia
RR	Reação Reversa
RR	Risco Relativo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNPs	Polimorfismos de base única (single nucleotide polymorphisms)
TB	Tuberculose
TH1/TH2	Linfócitos T auxiliares 1 e 2, (T helper)
TLR	Receptores Toll (Toll-like receptor)
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TT	Tuberculóide-Tuberculóide
VDR	Receptor de Vitamina D
WHO	World Health Organization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráfico 1.1. Coeficiente de Detecção de Hanseníase na População em Geral, Rio de Janeiro, Região Sudeste e Brasil, 1990 a 2008.....	3
- Gráfico 1.2. Taxa de Detecção dos Municípios da Região Metropolitana do Rio de Janeiro 2001-2010.....	4
- Quadro 1.1. Escala Logarítmica de Ridley.....	16
- Figura 1.1. Modelo de dois estágios para a patogênese da hanseníase.....	19
- Tabela 7.1. Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Parentesco com o Caso Índice e Prevalência - Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.....	64
- Tabela 7.2. Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Município de Residência e Prevalência - Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.....	72
- Tabela 7.3. Densidade de Incidência, Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Parentesco com o Caso Índice e Incidência - Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.....	81
- Tabela 7.4. Densidade de Incidência, Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Município de Residência e Incidência - Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.....	91

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

“Avaliação do risco de adoecimento em contatos de pacientes de hanseníase, considerando fatores individuais, domiciliares e contextuais”

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Daiane Santos

A hanseníase no Brasil ainda não foi controlada apesar da redução da detecção de casos e da taxa de prevalência. A distribuição geográfica ocorre de forma heterogênea e é influenciada por fatores contextuais. O risco elevado de adoecimento em contatos de pacientes com hanseníase pode ser atribuído a características genéticas, que vêm sendo exploradas através das relações de parentesco. Registros no banco de dados de 7174 contatos de pacientes com hanseníase atendidos no Ambulatório Souza Araújo - Fiocruz, Rio de Janeiro (1987-2010) foram analisados, a fim de investigar fatores domiciliares, individuais e contextuais associadas à hanseníase (incidência e prevalência). Regressões multivariadas, logística e de Poisson foram aplicadas, utilizando estimação robusta que leva em consideração o cluster de contactos relacionados ao caso índice. A significância foi de 5%. As variáveis dos contatos foram: o parentesco com o caso índice, a cor da pele, idade, sexo, escolaridade, presença de cicatriz de BCG e imunização com esta, tipo e tempo de convivência com o caso índice, tempo e município de residência. As variáveis do caso índice foram: diagnóstico clínico, índice baciloscópico (IB) e grau de incapacidade. Análises separadas foram realizadas considerando o município de residência. Quando excluindo o município de residência, a variável parentesco mostrou uma associação significativa com parentes próximos (irmãos e filhos) na prevalência. Nesta mesma análise, na incidência, diferentes riscos significativos foram encontrados para todas as categorias. Na análise de prevalência, que incluiu o município de residência, o parentesco foi associado apenas com parentes consanguíneos, já na análise da incidência houve diferentes riscos associados à hanseníase em todas as categorias de parentesco. $IB > 1,0$ foi associado com a doença em todas as análises realizadas, no entanto, $IB > 3,0$ aumentou a chance e o risco de adoecimento. A cor da pele foi associada com a hanseníase, exceto na análise de prevalência quando o município de residência foi considerado. A presença da cicatriz BCG, ao excluir o município de residência, mostrou um efeito protetor de 70% e 37% na prevalência e incidência, respectivamente. Na inclusão do município de residência uma redução da proteção é observada (55% na prevalência, e na incidência não ocorreu associação significativa). Escolaridade menor de 4 anos de duração foi associada com a doença em ambas as análises de prevalência. Tipo e tempo de convivência com o caso índice foram associados com a hanseníase só na análise de prevalência, quando o município de residência não foi considerado. A cidade de Magé foi associada com a doença na análise de prevalência e São João de Meriti na incidência. Nós concluímos que o município de residência pode influenciar o efeito de vários fatores para a hanseníase em contatos, tais como: os subgrupos de parentesco, a vacina BCG aplicada na infância, cor da pele, tipo e período de convivência com o caso índice. Outras variáveis exploradas, índice baciloscópico, baixa escolaridade, também foram associados ao adoecimento. Maiores estudos precisam ser realizados para uma avaliação mais detalhada da influência da genética em associação com o contexto ambiental do contato

Palavras Chave: hanseníase, suscetibilidade ao adoecimento em contatos, fatores contextuais

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

“Assessment of risk of disease in contacts of leprosy patients, considering individual, household and contextual factors”

ABSTRACT

Dissertação de Mestrado

Daiane Santos

Leprosy in Brazil has not been controlled, despite the reduction of new cases detected and of prevalence rate. The geographical distribution occurs heterogeneously and is influenced by contextual factors. The higher risk of becoming ill present for contacts of leprosy patients can be attributed to genetic characteristics, which are being explored by kinship association. Records in the database of 7174 contacts of leprosy patients treated at Ambulatory Souza Araújo - Fiocruz, Rio de Janeiro (1987-2010) were analyzed, in order to investigate individual, household and contextual factors associated with leprosy (incidence and prevalence). Multivariate regression, logistic and Poisson models, were applied. Robust estimation was used, taking in consideration the cluster of contacts related to the index case. The significance was 5%. The contacts' variables were: kinship with index case, skin color, age, gender, education level, and presence of scar and BCG immunization, type and period of contact with the index case, length of permanence at city of residence. The index case's variables were: clinical diagnosis, bacteriological index (BI) and grade of disability. Separate analyses were performed taken in consideration the city of residence. When excluding city of residence from the analysis, kinship, showed a significant association with close blood relatives (siblings and children) in the prevalence. In this incidence analysis different significant risks were found for blood related categories. In the prevalence analysis, that included the city of residence, kinship was only associated with blood relatives. On the other hand, in the incidence analysis there were different risks associated with leprosy in all categories of kinship. $BI > 1.0$ was associated with illness in all of the analysis performed; however, $BI > 3.0$ increased the chance and the risk of illness. The skin color was associated with leprosy, except in the prevalence analysis when the city of residence was considered. The BCG scar, when excluding the city of residence from the analysis, showed a protective effect for leprosy of 70% and 37% in the prevalence and incidence, respectively. When including the city of residence a reduction of the protection is observed (55% of in the prevalence and none in the incidence analysis). Schooling less than 4 years duration was associated with illness in both prevalence analyses. Type and period of contact with the index case were associated with leprosy only in the prevalence analysis when the city of residence was not considered. The city of Magé was associated with illness in the prevalence analysis and São João de Meriti in the incidence. We conclude that the city of residence may influence the effect of several factors in the presence of leprosy in contacts, such as: subgroups of kinship, BCG vaccine applied in childhood, skin color, type and period of contact with the index case. Other variables explored, bacterial index, low formal schooling, were also found to be associated with illness. Further studies need to be performed for a more detailed evaluation of the influence of genetics in association with the environmental context of the contact.

Keywords: Leprosy, susceptibility to illness in contacts, contextual factors

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Hanseníase: aspectos gerais.....	1
1.1. Epidemiologia e Controle da Hanseníase.....	2
1.2. Distribuição Geográfica da Hanseníase.....	7
1.2.1. Fatores Relacionados à Distribuição Geográfica da Hanseníase... 8	
1.3. Agente Etiológico – <i>M. leprae</i>.....	11
1.4. Transmissão e Fontes de Infecção.....	12
1.5. Definição e Diagnóstico da Hanseníase.....	14
1.6. Aspectos Clínicos da Hanseníase.....	16
1.7. Tratamento da Hanseníase.....	19
1.8. Resposta Imune na Hanseníase.....	20
2 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA A DOENÇAS INFECCIOSAS.....	22
2.1. Estratégias de Estudo em Epidemiologia Genética.....	24
2.2. Suscetibilidade genética na Hanseníase.....	26
2.2.1. Genes Candidatos e Rastreamento Genômico..... 27	
3 DEFINIÇÃO DE CONTATO E SUSCETIBILIDADE AO ADOECIMENTO... 30	
3.1. Avaliação Imunológica em Contatos.....	32
3.2. Imunoprofilaxia de Contatos.....	37
4 JUSTIFICATIVA.....	40
5 OBJETIVO GERAL.....	41
5.1 Objetivos Específicos.....	41
6. MÉTODOS.....	42
6.1. Desenho e local do estudo.....	42
6.2. Seleção dos participantes.....	42
6.3. Definição de contatos e pacientes de hanseníase.....	43
6.4. Detecção de casos de hanseníase entre contatos.....	43
6.5. Acompanhamento dos contatos no ASA.....	44

6.6. Variáveis Estudadas.....	47
6.7. Análise Estatística.....	50
7. RESULTADOS.....	53
7.1. Análise da Relação entre Parentesco do Contato com o Caso Índice e Prevalência.....	53
7.1.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos.....	53
7.1.2. Prevalência de hanseníase entre contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas.....	54
7.1.3. Fatores associados à prevalência de hanseníase entre contatos (análise bivariada e análise multivariada)	55
7.2. Análise da Relação entre o Município de Residência do Contato e Prevalência.....	62
7.2.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos.....	62
7.2.2. Prevalência de hanseníase entre contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas.....	63
7.2.3. Fatores associados à prevalência de hanseníase entre contatos (análise bivariada e análise multivariada)	64
7.3. Análise da Relação entre Parentesco do Contato com o Caso Índice e Incidência.....	71
7.3.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos.....	71
7.3.2. Incidência de hanseníase entre contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas.....	72
7.3.3. Fatores associados à incidência de hanseníase entre contatos (análise bivariada e análise multivariada)	73
7.4. Análise da Relação entre Município de Residência do Contato e Incidência.....	80
7.4.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos.....	80
7.4.2. Incidência de hanseníase entre contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas.....	81

7.4.3. Fatores associados à incidência de hanseníase entre contatos (análise bivariada e análise multivariada.....	82
8 DISCUSSÃO.....	90
9 CONCLUSÕES E INDICAÇÕES.....	101
REFERÊNCIAS.....	104

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hanseníase: aspectos gerais

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, granulomatosa, crônica e sistêmica das mais antigas que se conhece. É causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo, intracelular, com afinidade por terminações nervosas, principalmente, pele e inervações periféricas em face, membros superiores e inferiores (Hastings 1985).

Um dos grandes marcos da história da doença ocorreu em 1873, na Noruega, onde Gerhardt Henrik Armaurer Hansen isolou o *M. leprae* em lesões de indivíduos infectados e o identificou como agente etiológico da hanseníase.

As secreções das vias aéreas superiores são o meio mais provável de contágio entre seres humanos e o contato freqüente e prolongado com indivíduos bacilíferos constituem um importante fator na transmissão, o que faz do grupo de contatos dos pacientes de hanseníase (domiciliares e extra-domiciliares) um importante grupo para controle da hanseníase (WHO 1988).

A hanseníase permaneceu incurável até 1940 quando o primeiro avanço ocorreu com o desenvolvimento da dapsona, hoje é amplamente difundida a poliquimioterapia (PQT) como forma de tratamento (World Health Organization (WHO 1982)).

A impossibilidade do cultivo *in vitro* do *M. leprae* dificultou o conhecimento bioquímico e fisiológico do bacilo, embora, agora, após a conclusão de seu seqüenciamento genômico, e subseqüentes análises tem se apoiado a hipótese de que a hanseníase se originou na África Oriental, de onde se espalhou para o resto do mundo seguindo as rotas de migração humana (Cole et al. 2001, Monot et al. 2005).

Ainda que a infecção pelo *M. leprae* seja a causa primária da doença, sabe-se que o desenvolvimento da doença está relacionado ao perfil imunológico do hospedeiro e a questões contextuais nas quais ele está inserido (Burger et al. 2006).

1.2. Epidemiologia e Controle da Hanseníase

A prevalência mundial de hanseníase registrada no primeiro trimestre de 2011, em 130 países, foi de 192246 (3,4 casos/10000 habitantes), enquanto o número de casos novos detectados em 2010 foi de 228474 (3,93/100000 habitantes). No panorama mundial, em série histórica, é possível observar uma queda da taxa de detecção de casos novos, a partir de 2004 quando foram detectados 407791 casos, entretanto, mudanças no registro de casos podem, em parte, explicar este dado (WHO 2011).

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória em território brasileiro, o que permite uma avaliação do perfil da doença ao longo do tempo. Nas Américas o Brasil concentra o maior número em prevalência de casos de hanseníase. Em 2010, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), nas Américas foram registrados 37740 casos novos, dos quais o Brasil, registrou 34894 casos novos, sendo que: 14263 (40,88%) foram casos multibacilares (MB), 15513 (44,46%) afetaram mulheres, 2461 (7,05%) crianças, e 2241 (6,42%) dos casos tinham grau de incapacidade 2. Neste mesmo ano o país apresentava 29761 casos prevalentes (OMS 2010).

Segundo o Sistema de Notificação de Agravos do Ministério da Saúde (SINAN) o Brasil apresentou em 2010 um coeficiente geral de detecção de 18,2/100000 habitantes, e segundo regiões: Norte 42,73; Centro-Oeste 41,29; Nordeste 27,73; Sudeste 7,66 e Sul 5,19 (SINAN 2011).

Segundo um Estudo de Tendência, (Penna, 2008) o Brasil apresenta uma tendência decrescente (estatisticamente significativa) para as séries temporais do coeficiente de detecção no período de 1980 a 2008, mas ainda alto para o padrão ideal. A região Sudeste, apresenta coeficientes com valor médio de 13,71/100000 habitantes, variando de 16,16/100000 em 1997 e 8,81/100000 em 2008, tendo classificação “alta” no período, ainda que com tendência decrescente (Gráfico 1.1)

O estado do Rio de Janeiro segue este mesmo cenário (Gráfico 1.1), entretanto, no período de 1990 a 2008, esse coeficiente oscilou entre 27,30/100000 habitantes em 1997 e 11,84/100000 habitantes em 2008, apresentando classificação “muito alta” para a média do período (Penna 2008).

GRÁFICO 1. COEFICIENTE DE DETECÇÃO DE HANSENÍASE NA POPULAÇÃO GERAL, RIO DE JANEIRO, REGIÃO SUDESTE E BRASIL, 1990 A 2008*.

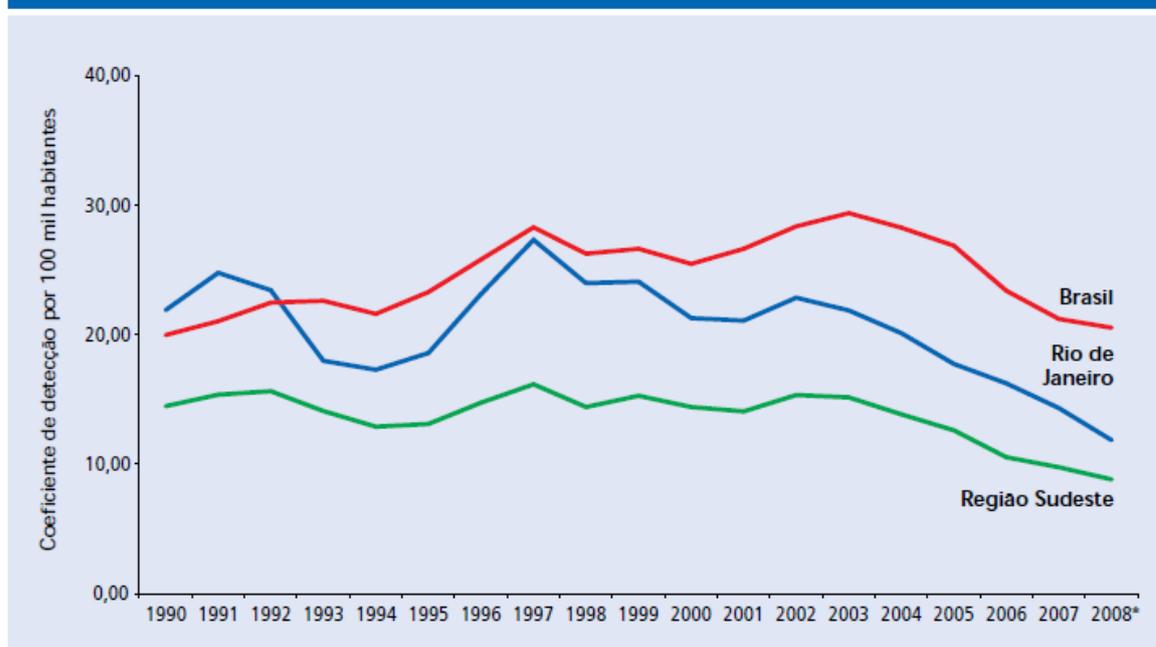


Gráfico 1.1.: Fonte: Sinan/SVS-MS (2008 – Dados preliminares).

A distribuição de casos novos por município, segundo o coeficiente de detecção no estado do Rio de Janeiro demonstra que a região metropolitana I detém mais de 80% dos casos novos registrados anualmente, as demais regiões ficam com cerca de 20%. Existe relação entre a maior concentração populacional e as altas taxas de detecção, e com o maior número de unidades de saúde descentralizadas (Dermatologia Sanitária 2010).

A região metropolitana I abrange 17 municípios incluindo Belford Roxo, Duque de Caxias, Magé, Nova Iguaçu, Rio de Janeiro e São João de Meriti, municípios que serão analisados neste estudo. E segundo o plano estadual de controle da hanseníase de 2010, o município de Magé apresenta taxas de detecção de hanseníase consideradas muito altas.

De acordo com a disponibilidade de dados no site do DATASUS sobre os casos de hanseníase registrados desde 2001 e dados demográficos da população dos municípios da região metropolitana do Rio de Janeiro, foi possível a construção de um gráfico sobre as taxas de detecção de hanseníase de 2001-2010, para observar a tendência ao longo do período.

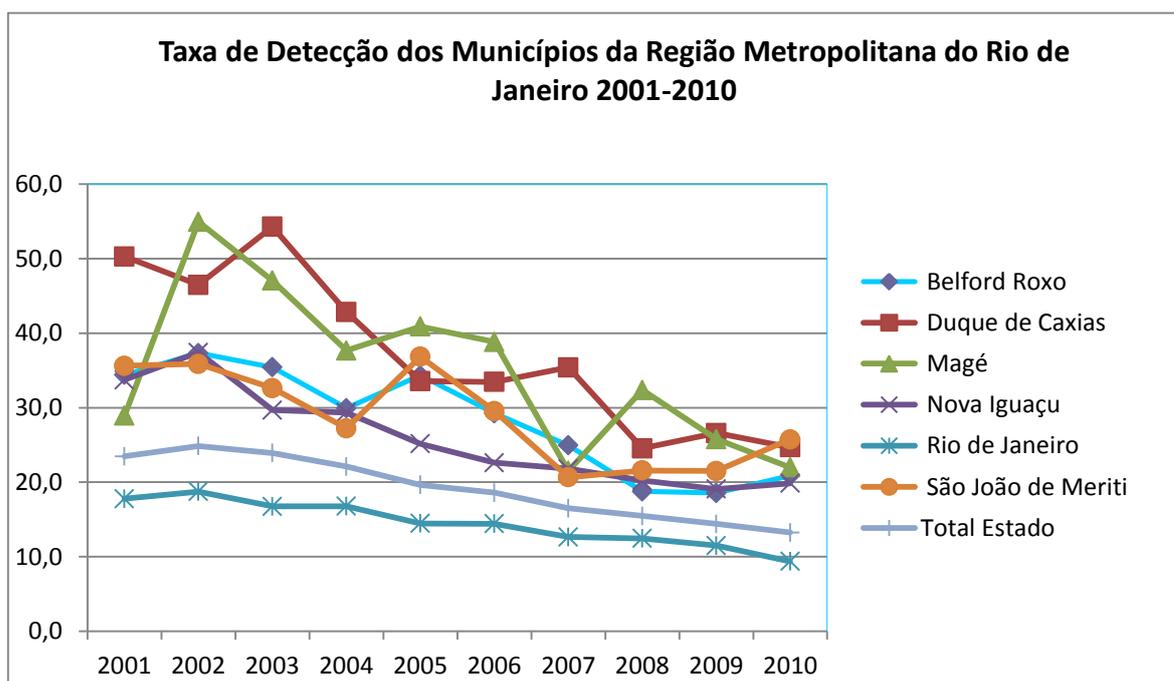


Gráfico 1.2.: Fonte – SINAN/Hanseníase (Acesso 2012, dados até 2010).

No gráfico 1.2. observa-se um declínio nas taxas de detecção em geral no período analisado, com uma instabilidade e maiores taxas nos municípios de Magé e Duque de Caxias. Uma tendência similar entre as taxas referentes ao estado e o município do Rio de Janeiro. Os municípios de São João de Meriti e Belford Roxo apresentam comportamentos similares em suas taxas.

A implementação da PQT, regime de tratamento relativamente curto que resultou em uma diminuição acentuada na prevalência de hanseníase no mundo, e a diminuição das taxas de detecção de casos novos que vem acontecendo em muitos países endêmicos, estimulou a Organização Mundial de Saúde, na 44^a Assembléia Mundial de Saúde realizada em 1991, estabelecer para o ano de 2000 a meta de eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública, ou seja, reduzir o coeficiente de prevalência para 1/10000 habitantes, que em nível global foi alcançada (WHO 1998b).

No entanto, a taxa de detecção de casos novos ainda permanece acima de 1/10000 habitantes em muitos países, inclusive em algumas regiões do Brasil (WHO, 2009) o que estimulou a busca das metas estabelecidas com introdução de novas estratégias de controle como a identificação de grupos de alto risco para o desenvolvimento da doença e que podem servir como fontes de infecção (Moet et al. 2004b).

Segundo Meima et al. (2004) não há nenhuma evidência convincente da diminuição da transmissão do *M. leprae*, devido à taxa de detecção de casos novos continuar alta. Portanto intervenções adicionais precisam ser implementadas, preferencialmente focando em grupos de alto risco. O tratamento profilático de contatos seria um exemplo de uma possível intervenção

A Organização Mundial da Saúde tem feito importantes contribuições à pesquisa e controle da hanseníase através da inclusão desta no Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR/OMS) com vistas a promover a pesquisa básica e operacional direcionada para o controle de doenças infecciosas com repercussão no desenvolvimento dos países (WHO 2000, Martelli et al. 2002).

No ano 2000, também, a Organização Mundial de Saúde elaborou o Plano Estratégico para Eliminação da Hanseníase: 2000-2005, o qual teve por objetivo incentivo aos países endêmicos a assumirem o compromisso de disponibilizar e tornar acessíveis os serviços de saúde a todas as pessoas afetadas pela doença (OMS 2010).

A evolução natural do Plano Estratégico foi a Estratégia Global para Maior Redução da Carga da Hanseníase e a Sustentação das Atividades de Controle da Hanseníase: 2006-2010 criada com o intuito de dar sustentabilidade ao programa. Mas segundo a OMS (WHO 2006), ainda eram necessárias uma série de outras estratégias para o controle da hanseníase, e para alcançar e manter a meta de redução das taxas de detecção de casos novos para 1/10000. Dentre todas as estratégias propostas estava salientada a necessidade de desenvolver um diagnóstico de alta qualidade, e uma efetiva vigilância epidemiológica.

De acordo com este plano estratégico, a Dermatologia Sanitária Estadual do Rio de Janeiro vem trabalhando no sentido de estimular a expansão da cobertura de unidades de saúde com ações de diagnóstico e tratamento, além da provisão de serviços de diagnóstico e tratamento acessíveis e financeiramente exequíveis. Estabelecendo como principal desafio melhoria das ações de vigilância em saúde: aumentando o percentual de contatos examinados e orientados, melhorando atividades de prevenção de incapacidades e reabilitação, e aprimorando o registro junto ao SINAN (Dermatologia Sanitária 2010).

Em 2008 o Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) assume como objetivo de saúde pública o controle da hanseníase e privilegia, nesse aspecto, acompanhamento epidemiológico por meio do coeficiente de detecção de casos novos, em substituição ao indicador de prevalência pontual, optando pela sua apresentação por 100000 habitantes, para facilitar a comparação com outros eventos de saúde.

Em março de 2009 entrou em vigor a Portaria conjunta nº 125 que define ações de controle da hanseníase considerando que o modelo de intervenção para o controle da endemia é baseado no diagnóstico precoce, tratamento oportuno de todos os casos diagnosticados até a alta por cura, prevenção de incapacidades e na vigilância de contatos domiciliares (MS 2009a).

Os esforços para o controle da morbidade através da detecção oportuna de casos novos e a cura com a quimioterapia são priorizados pela Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase: 2011-2015 que oferece ferramentas para enfrentar os desafios ainda existentes para a redução da carga da doença associada à hanseníase, bem como os impactos danosos sobre os indivíduos e suas famílias (OMS 2010).

Em continuidade e para o fortalecimento do trabalho da vigilância epidemiológica entra em vigor em 07 de outubro de 2010 a portaria nº 3.125 com o objetivo de orientar os gestores e profissionais dos serviços de saúde e visando fortalecimento das ações de vigilância epidemiológica da hanseníase e organização da rede de atenção integral e promoção da saúde com base na comunicação, educação e mobilização social (MS 2010a).

Considerando que contatos de pacientes de hanseníase são conhecidos por terem um maior risco de desenvolver hanseníase em comparação com a população em geral (Moet et al. 2006), cabe ressaltar que a referida portaria inclui a investigação epidemiológica do contato que consiste no exame dermatoneurológico de todos os contatos dos casos novos detectados, independentemente da classificação operacional do caso índice e de orientações aos contatos sobre período de incubação, transmissão, sinais e sintomas precoces da hanseníase.

A vacina BCG-ID deverá ser aplicada nos contatos intra-domiciliares sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da avaliação, independentemente de serem contatos de casos PB ou MB. A aplicação depende da história vacinal, que segue as seguintes recomendações: na ausência e na presença de uma cicatriz prescrever uma dose, com duas cicatrizes não prescrever nenhuma dose (MS 3009a).

1.3. Distribuição Geográfica da Hanseníase

A distribuição da hanseníase se dá amplamente pelo hemisfério sul, tem desaparecido progressivamente do norte da Europa e América do Norte, e segundo (Sterne et al. 1995) está restrita as regiões quentes do globo, mas mesmo nessas regiões sua distribuição não é uniforme.

A notificação compulsória da hanseníase também permite uma avaliação geral do perfil da doença em todas as regiões do país, pode-se visualizar uma diferença considerável entre as regiões, pois há altos índices nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste em comparação com as regiões Sul e Sudeste (MS 2009b).

Segundo Penna (2008) a definição de clusters geográficos para o acompanhamento da hanseníase no Brasil permite a identificação de áreas de maior risco o que possibilita a orientação para o controle nestas áreas. Esta abordagem evita que sejam ignoradas áreas silenciosas devido a um baixo esforço de detecção ou que se priorizem municípios com muitos casos devido ao tamanho de sua população e não devido ao maior risco.

Assim como nas regiões do Brasil, a distribuição não homogênea da hanseníase se repete nos estados e nos municípios (Kerr-Pontes et al. 2004, Lapa et al. 2006, Júnior et al. 2008, Imbiriba et al 2009, Penna et al 2009).

Embora o desenvolvimento de cada doença seja um fenômeno biológico individual, é possível que, estes determinantes não possam ser inteiramente operacionalizados apenas em nível individual (Diez-Roux, 1998). Tem sido enfatizada a necessidade de investigar o papel da dimensão propriamente ecológica dos contextos socioeconômicos na distribuição dos fatores de risco e de articular as conexões entre as ações individuais e o contexto social (Halloran & Struchiner 1995, Diez-Roux 1998).

Muitas variáveis medidas no nível individual são fortemente condicionadas por processos sociais, logo, a abordagem mais adequada em estudos epidemiológicos é a união do macro-nível com variáveis individuais (Diez-Roux 1998).

Para a compreensão dos determinantes sociais e ambientais do processo saúde-doença, estudos ecológicos são de fundamental importância, pois apesar de não possibilitarem a avaliação do risco individual, possibilitam a análise da variabilidade do risco no contexto ecológico (Silva et al. 2010).

Estudos sobre a distribuição espacial da hanseníase podem contribuir para o conhecimento sobre a identificação de fatores de risco subjacentes ao desenvolvimento da doença e padrões de transmissão do *M. leprae* (Fischer 2008) e a análise de contextos sociais

e ambientais constitui uma ferramenta efetiva na análise da distribuição espacial das doenças infecciosas em geral (Medronho 2009).

Embora reconhecida a importância dos estudos ecológicos, é importante evitar cometer o erro da falácia ecológica quando as interpretações sobre as correlações das variáveis são estendidas para o nível individual (Júnior et al. 2008).

Nesse sentido, é importante ressaltar que estudos de investigação de fatores individuais relacionados a doenças infecciosas são essenciais na medida em que a interação complexa entre fatores do meio ambiente e fatores humanos (genéticos e não genéticos) determinam a imunidade à infecção e os resultados clínicos decorrentes do adoecimento (Casanova & Abel 2005).

Existe enorme variação nos resultados individuais para a susceptibilidade a doenças infecciosas que, em parte é determinado pela genética que proporciona a diversidade na resposta imune (Burgner et al. 2006), logo, estudos a partir de dados individuais são complementares ao conhecimento do nível macro onde o indivíduo está inserido.

1.3.1. Fatores Relacionados à Distribuição Geográfica da Hanseníase

Atualmente a identificação das causalidades da hanseníase formam uma rede multifatorial, que inclui a biologia molecular do agente etiológico, a genética ou características imunológicas do hospedeiro, as quais não são ainda totalmente conhecidas, e determinantes sociais como qualidade de vida, pobreza, condições de saneamento e padrões ambientais. (Júnior et al. 2008).

Em um estudo espacial sobre crescimento urbano e hanseníase realizado na cidade de Manaus (Imbiriba et al. 2009) fatores como o rápido crescimento da cidade nas décadas de 70/80 alteraram suas dimensões espaciais o que teve repercussão na dinâmica das questões de saúde. Isto justifica o estudo do processo de urbanização e a distribuição da hanseníase partindo do pressuposto, que nesta cidade, a maior concentração de casos de hanseníase ocorre em locais com piores condições de vida.

Segundo Opromolla et al. (2006) os movimentos migratórios, associados à economia, do interior do estado de São Paulo para áreas desenvolvidas no centro do estado influem na propagação da hanseníase, assim como para Imbiriba et al. (2009) na cidade de Manaus.

Identificar fatores de risco pessoais e ambientais para a hanseníase é extremamente difícil considerando que o tempo de incubação pode ser de anos em comparação com outras

doenças que podem ser de semanas ou dias, assim, a avaliação de fatores de risco que atuam sobre o indivíduo em nível populacional pode ser de grande valia nesta investigação (Kerr-Pontes et al. 2004). Também para Cliff et al. (1998) diferentes doenças infecciosas, com longo período de incubação, apresentam sua distribuição de forma distinta em função das características geográficas e econômicas das cidades.

Em um estudo ecológico sobre desigualdades e hanseníase no estado do Ceará, que contou com a inclusão de 165 municípios, Kerr-Pontes et al. (2004) encontraram como resultados que as desigualdades econômicas, falta de escolaridade e acessibilidade ao serviço de saúde são preditores de alta incidência de hanseníase, sendo, assim que o grau de desigualdade econômica foi claramente ligado à incidência de hanseníase o que significa que quanto mais heterogênea a distribuição da renda em um município, maior a probabilidade de que a hanseníase seja um importante problema de saúde.

Em Recife foi realizado um estudo com aplicação do modelo Bayesiano empírico de análise espacial considerando casos novos em menores de 15 anos, e foram levantadas como hipóteses para os altos índices de casos multibacilares encontrados nesta população, a alta densidade populacional e baixas condições de vida da região, o que expôs desde cedo as crianças a altas cargas bacilares e sobrecarga do sistema imunológico, assim como deficiências nutricionais (Souza et al. 2001)

Sterne et al. (1995) levantaram a hipótese da proximidade com a água ser um fator de risco na transmissão da hanseníase reforçando que determinantes geográficos influem na alta endemicidade, em Malawi, encontraram uma associação com a proximidade a rios e umidade onde o maior risco seria devido a maior capacidade de sobrevivência do *M. leprae* fora do corpo em um ambiente úmido em oposição a uma atmosfera seca, entretanto faltam evidências que comprovem essa hipótese.

A alta probabilidade da prevalência do *M. leprae* no ambiente tem sido sugerida como uma explicação para as taxas de incidência continuarem altas mesmo com a PQT eficaz (Lechat 2000) e a possibilidade de reservatórios animais para o *M. leprae* não pode ser excluída como meio de manter o bacilo circulante no ambiente (Milep2 2000).

Um estudo africano sobre micobactérias ambientais e implicações na epidemiologia da tuberculose e hanseníase discute que há evidências consideráveis de que a exposição de populações humanas a estes organismos podem ter efeitos imunológicos, que se por um lado podem proteger contra a tuberculose e a hanseníase e, portanto, são importantes na determinação da distribuição geográfica destas doenças, por outro lado podem mascarar a proteção pela vacina BCG. Além disso, as micobacterias ambientais provavelmente

desempenham um papel importante na formação do sistema imunológico infantil, estabelecendo assim, padrões de resposta imunológica a outras bactérias (Fine et al. 2001)

O programa de controle da hanseníase de Bangladesh realizou um estudo observacional (Fischer et al. 2008) e identificou determinantes geográficos para o desenvolvimento da hanseníase como a proximidade com as cidades, em especial até um quilômetro de distância, assim como a distância das clínicas de atendimento não foi impedimento para a notificação dos casos.

Segundo Fine (1982) há muitas indicações na literatura de que a hanseníase possa ser uma doença mais rural do que urbana, e que em muitos países essa tendência possa se confundir devido aos casos migrarem para as cidades na procura de atendimento. Algumas hipóteses já foram consideradas sobre que áreas rurais podem predispor mais à incidência de hanseníase do que áreas urbanas como o contato com tatus infectados, o que ainda não foi evidenciado e a possibilidade da persistência do *M.leprae* no solo ou na vegetação (Kazda 1981).

Alternativamente, é provável que a exposição a muitas espécies de micobactérias ambientais seja maior nas zonas rurais do que em zonas urbanas, o que pode, em algumas circunstâncias, predispor à resposta clínica em detrimento da infecção subclínica. A observação de que a hanseníase pode ser associada a ambientes rurais se opõe à simples interpretação da questão do contato com o caso índice para o adoecimento (Fine 1982).

1.4. Agente Etiológico – *M. leprae*

O *M. leprae* foi identificado em 1873 por Gerhard H. Armauer Hansen e associado à hanseníase, sendo o primeiro patógeno identificado como agente etiológico de uma doença infecciosa humana (Hastings 1993).

Trata-se de um bacilo gram-positivo, intracelular obrigatório com tropismo para macrófagos, células de Schwann e com preferência de crescimento em regiões mais frias do corpo (Britton & Lockwood 2004).

Morfológicamente apresenta-se como um bastonete reto ou ligeiramente encurvado, por ter parede celular rica em lipídeos, tem a propriedade de ser um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), ou seja, cora-se pelo corante fucsina e mantém esta coloração após lavagem com solução álcool-ácida sendo este o método de Ziehl-Neelsen (Cardoso 2009).

Este bacilo possui alta infectividade e baixa patogenicidade, propriedades essas que não são em função apenas de suas características intrínsecas, mas que dependem, sobretudo, de sua relação com o hospedeiro, o grau de endemidade do meio, e o ambiente social de inserção do indivíduo (MS 2009c).

Dentre as moléculas da parede celular há o glicolípido fenólico-I (PGL-I) caracterizado como um antígeno espécie-específico, livre de reações cruzadas com outras micobactérias que provoca uma potente resposta de anticorpos IgM proporcional a carga bacteriana, e que decai com o tratamento (Hunter et al. 1981, Hunter et al. 1982, Britton & Lockwood 2004).

O bacilo possui um crescimento excepcionalmente lento com um tempo de duplicação de aproximadamente 14 dias o que pode contribuir para sua incapacidade de crescimento *in vitro*, onde, apesar de se observar atividade metabólica, é frustrada a tentativa em demonstrar sua multiplicação no meio sintético, mas é possível seu crescimento em coxim plantar de camundongo nude e, também, é possível produzir infecção disseminada em tatu de nove bandas (*Dasyptus novemcinctus*) possibilita o isolamento de grande quantidade de bacilo para estudos bioquímicos e fisiológicos (Cole et al. 2001).

A partir da sequência genômica do *M. leprae* o tamanho de seu genoma foi caracterizado com $3,3 \times 10^6$ de pares de base e 1604 genes (Cole et al. 2001). Comparando com o genoma do *M. tuberculosis* $4,4 \times 10^6$ é possível constatar uma perda maciça de genes pelo *M. leprae*, o que poderia explicar a lenta taxa de crescimento e sua incapacidade de crescimento *in vitro*. Esta perda de genes removeu vias metabólicas e genes reguladores, particularmente, os envolvidos no catabolismo e respiração, mas os genes essenciais para a

formação da parede celular característica de micobactérias foram retidos, devido a esta perda de genes o *M. leprae* pode ser dependente de produtos metabólicos do hospedeiro, o que poderia explicar o seu tempo de geração longo e incapacidade de crescer em cultura (Britton & Lockwood 2004).

1.5. Transmissão e Fontes de Infecção

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

A relação entre o *M. leprae* e sua transmissão ao hospedeiro humano ou a cadeia de infecção até o desenvolvimento da hanseníase ainda não é totalmente clara, a definição da interação entre estes fatores pode embasar o controle da transmissão, o qual, agora se baseia no diagnóstico precoce e tratamento do paciente fonte (Hatta et al. 1995). Pacientes multibacilares não tratados são considerados, até o momento, as maiores fontes de infecção para a hanseníase podendo eliminar, através das secreções nasais, 10^7 bacilos viáveis por dia (Davey & Ress 1974).

Considerando a grande quantidade de bacilos expelidos por pacientes multibacilares, por suas vias aéreas (por tosse, espirros ou perdigotos) e o tempo longo de incubação até o desenvolvimento clínico, de aproximadamente 2 a 7 anos (podendo chegar até 10 anos) (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2009), a infecção subclínica em população endêmica pode participar na transmissão (Klatser et al. 1993).

A alta infectividade e baixa patogenicidade do *M. leprae* já foram evidenciadas em grandes estudos de inquérito epidemiológico onde as taxas de infecção excedem as de doença o que sugere outras fontes de infecção além dos pacientes bacilíferos (Ulrich et al. 1991, Klatser et al. 1993).

Mesmo o *M. leprae* sendo considerado um parasita primariamente humano, há muitos estudos com argumentos e evidências que indicam fontes de infecção não humanas para o bacilo (Truman & Fine 2010).

Dois tipos diferentes de observações levaram às buscas sobre fontes de infecção não humana para a hanseníase: a primeira delas foi a observação repetida de casos sem reconhecida exposição à fonte de infecção (Fine 1982) e a segunda foi a identificação de clusters clínicos próximos a fontes de água (Sterne et al. 1995, Kerr-Pontes et al. 2006).

Autores levantam várias hipóteses de fontes de infecção nas quais o *M. leprae* pode ser carregado pelo solo (Lavania et al. 2008), pela água (Matsuoka et al. 1999), e por várias espécies de animais como insetos (Sreevatsa, 1993), primatas (Gormus et al. 1998) e tatus de nove bandas, *Dasyus novemcinctus*, (Truman et al. 1986).

Distinção deve ser feita entre reservatórios não humanos e transitoriedade ambiental, o *M. leprae* pode ser viável horas, dias e até semanas no ambiente, a questão é se é possível a sua replicação (Truman & Fine 2010). É possível que o bacilo possa persistir dentro de outros vertebrados, mas a única fonte não humana, onde é reconhecida a replicação do *M. leprae* é o tatu de nove bandas (*Dasyus novemcinctus*) (Scollard et al. 2006).

A identificação do *M. leprae* ou da infecção nem sempre é fácil, mas vários estudos têm identificado o bacilo através de PCR (Polimerase Chain Reaction) em esfregaços nasais de indivíduos clinicamente saudáveis em comunidades endêmicas de hanseníase (Klaster et al. 1993, Hatta et al. 1995, Milep2 2000).

Klaster et al. (1993) realizaram um estudo na Indonésia, com o objetivo de entender o papel do transporte do *M. leprae* pela cavidade nasal na manutenção de reservatórios de infecção e na transmissão da hanseníase, utilizando PCR em amostras de swab nasal. A população de estudo foi proveniente de 2 vilas (similares geográfica, sócio-econômica e culturalmente), sendo que a PQT não havia sido introduzida na área, apenas era utilizada a monoterapia com dapsona, contatos foram definidos como aqueles residindo no mesmo domicílio, e somente aqueles residentes há pelo menos 3 meses entraram no estudo.

Este estudo confirmou que o transporte nasal do *M. leprae* é difundido entre a população em geral em área endêmica e que a técnica de PCR é útil para a detecção de pequenas quantidades de bacilo, não foram observadas diferenças para sexo e idade, e não houve diferença significativa na positividade para o PCR entre contatos domiciliares. O estudo sugere a hipótese de que há disseminação em populações endêmicas, mas não necessariamente infecção.

Em continuidade a este trabalho, Hatta et al. (1995) realizaram um segundo estudo na mesma região do estudo anterior, dois anos após, a fim de saber se o transporte do *M. leprae* na cavidade nasal persiste onde a população é endêmica. Neste momento a PQT já havia sido implantada pela ocasião do primeiro estudo. Os resultados desde estudo evidenciam novamente a presença do *M. leprae* na cavidade nasal, adicionalmente, os dados revelaram a ocorrência de clusters de positividade na comunidade, e que estes parecem ser dependentes do tempo e não necessariamente relacionados aos pacientes presentes. As taxas de detecção não mudaram mesmo dois anos após o uso da PQT.

A presença do *M. leprae* na cavidade nasal representa um potencial meio de transmissão, mas a disseminação é dependente de vários fatores, assim como a transição da contaminação para infecção e, posteriormente, para doença, tais como: intensidade e frequência de contato, outros hospedeiros e fatores ambientais (Hatta et al. 1995).

A identificação de fontes extra-humanas de *M. leprae* é de extrema importância para o controle epidemiológico da hanseníase. Por outro lado, é importante refletir se agrupamentos de casos em ambientes particulares refletem que determinados ambientes estão relacionados a determinados grupos sociais, condições de saúde ou comportamentos que predispõem à transmissão ou a manifestação da doença, ou se eles refletem características ou fontes ambientais que predispõem à infecção pelo *M. leprae* (Truman & Fine 2010).

1.6. Definição e Diagnóstico da Hanseníase

Segundo a WHO (1998a) um caso de hanseníase é definido como uma pessoa que ainda não tenham terminado um ciclo completo de tratamento e que tenha uma ou mais das seguintes características: lesões hipo-pigmentadas ou eritematosas com perda de sensibilidade, envolvimento dos nervos periféricos com espessamento neural e com perda de sensibilidade, baciloscopia positiva para BAAR.

O diagnóstico é essencialmente clínico baseado nos sinais e sintomas detectados no exame dermatológico e neurológico e na história epidemiológica. Os sinais cardinais da hanseníase são lesões cutâneas com alterações de sensibilidade e nervos espessados (MS 2010a).

O roteiro do diagnóstico clínico consiste da anamnese com a obtenção da história clínica e epidemiológica, a avaliação dermatológica com identificação de lesões de pele com alteração de sensibilidade tátil, dolorosa ou térmica, na qual deve ser feita uma inspeção de toda a superfície corporal e as áreas onde ocorrem lesões com maior frequência são: face, orelhas, nádegas, braços, pernas, costas e mucosa nasal. A avaliação neurológica procura a identificação de neurites, incapacidades físicas e deformidades, através da inspeção dos olhos (triquíase, madarose, lagoftalmo, ectrópio, hiperemia, ausência de sensibilidade) nariz, mãos e pés, realiza palpação dos troncos nervosos periféricos avaliando a força muscular, com atenção, para anidrose, alopecia. O exame abrange os seguintes nervos periféricos: trigêmeo e facial, radial, ulnar e mediano, fibular comum e tibial posterior (MS 2002).

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

A baciloscopia do esfregaço dérmico é o exame complementar mais útil no diagnóstico, de fácil execução e de relativo baixo custo, porém necessita de laboratório e de profissionais treinados. Nas formas multibacilares, a baciloscopia geralmente é positiva, porém nas formas paucibacilares, ela é frequentemente negativa (MS 2010b).

O índice baciloscópico (IB), proposto por Ridley (1962) baseia-se em uma escala logarítmica com variação entre 0 a (Quadro 1.1.) Raspados dérmicos são coletados em lesões suspeitas, nos lóbulos auriculares e nos cotovelos, a coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen, o resultado final será a média dos índices dos esfregaços (MS 2010b).

Índice Baciloscópico	Descrição
0	Ausência de bacilos em 100 campos examinados.
1+	Presença de 1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados.
2+	Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados.
3+	Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado.
4+	Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado.
5+	Presença de 100 a 1000 bacilos, em média, em cada campo examinado.
6+	Presença de mais de 1000 bacilos, em média, em cada campo examinado.

Quadro 1.1.: Escala Logarítmica de Ridley, Fonte: Brasil. Baciloscopia em Hanseníase Guia de Procedimento Técnico, 2010.

A sorologia para anticorpos anti-glicolípido fenólico I (PGL-I) pode ser auxiliar na classificação de pacientes MB ou PB para fins de tratamento e na identificação de pessoas com maior risco para desenvolver hanseníase entre os contatos, embora não possa ser utilizado como único método diagnóstico e tão pouco para screening populacional, em especial em populações endêmicas, ou para distinção de infecção passada e presente (Oskam et al. 2003).

Em casos mais complicados, faz-se necessário o uso de técnicas moleculares tais como reação em cadeia de polimerase (PCR) a fim de detectar e quantificar o DNA de *M.*

leprae, bem como determinar sua viabilidade, além de se útil na determinação da eficácia da PQT pós-tratamento (Martinez et al. 2006, Martinez et al. 2009).

1.7. Aspectos Clínicos da Hanseníase

Rabello (1937) descreve as formas polares (tuberculóide e lepromatosa) e uma forma indeterminada, baseado na evolução, baciloscopia, histopatologia e imunidade celular pelo teste de Mitsuda.

A classificação de Madrid foi criada em 1953 no VI Congresso Internacional de Hanseníase, que acrescenta aos critérios de Rabello a avaliação imunológica, sendo três grupos e quatro formas clínicas: grupo polar (formas: tuberculóide e virchoviana), grupo inicial e transitório (indeterminada) e grupo intermediário (dimorfa).

Um sistema de classificação para as formas clínicas clássicas da hanseníase foi proposto em 1966 por Ridley e Jopling, onde cinco grupos de hanseníase abrangendo o espectro completo da doença foram estritamente definidos, este sistema de classificação foi baseado em aspectos clínicos, bacteriológicos, e principalmente imunológicos e histopatológicos e realização do teste Mitsuda (Ridley & Jopling 1966).

A Classificação Operacional proposta pela Organização Mundial de Saúde em 1982 recomendou a classificação dos doentes como multibacilares (MB) ou paucibacilares (PB) utilizando como parâmetro o resultado do exame baciloscópico no momento do diagnóstico, índice baciloscópico igual ou superior a dois em qualquer sítio de coleta eram classificados como MB, e os demais pacientes com baciloscopia negativa ou com IB inferior a dois como PB a fim de facilitar o diagnóstico dos pacientes a serem submetidos ao tratamento poliquimioterápico (WHO 1982)

Por razões clínicas e operacionais, a OMS concluiu que todos os casos com baciloscopia positiva deveriam ser tratados como MB e aqueles com baciloscopia negativa deveriam ser tratados como PB (WHO 1988).

Com a finalidade de facilitar a alocação dos pacientes a serem submetidos ao tratamento poliquimioterápico, a OMS recomenda como critério de classificação operacional o número de lesões de pele. Sendo considerados como PB, os pacientes que apresentavam até cinco lesões cutâneas e MB aqueles com mais de cinco lesões cutâneas. Desde 2002 o Brasil adota esta recomendação (WHO1994).

As classificações mais utilizadas em programas de controle são a de Madrid e a classificação operacional, já a classificação de Ridley e Jopling é mais utilizada em pesquisa e na rotina diagnóstica de alguns serviços de saúde.

Sendo a hanseníase uma doença polar, o grau de disseminação da infecção e o número de lesões cutâneas variam ao longo de um pólo a outro de acordo com as formas clínicas.

Em um primeiro momento, indivíduos intrinsecamente suscetíveis à hanseníase são infectados pelo *M. leprae*, tal infecção pode evoluir para uma lesão cutânea única que muitas vezes permanece indetectável e acontece auto-cura. A patogênese da hanseníase é descrita como um segundo estágio do processo onde aqueles indivíduos que não fazem auto-cura, e não são tratados, progridem para a segunda fase onde há um espectro de formas clínicas que variam da doença localizada à doença disseminada, tais indivíduos são descritos como suscetíveis à hanseníase *per se*. A variabilidade da apresentação clínica da hanseníase reflete a relação entre o tipo de resposta imune do hospedeiro e a multiplicação bacilar (Figura 2) (Mira 2006). As formas localizadas são associadas a uma forte resposta imune celular mediada por células Th1, já as formas disseminadas são associadas com uma predominante resposta humoral, que é mediada por células Th2 (Figura 1.1.).

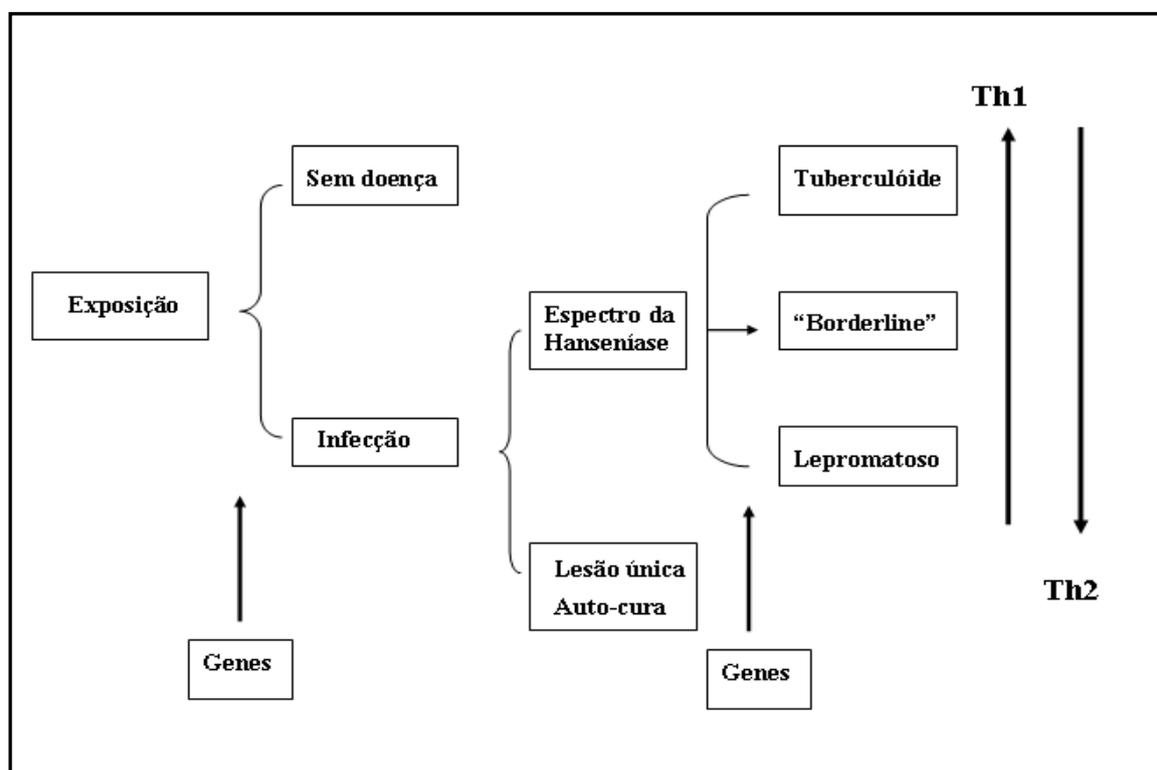


Figura 1.1.: Modelo de dois estágios para a patogênese da hanseníase. Após a exposição, a maioria dos indivíduos são intrinsecamente resistentes à infecção. Aqueles que são suscetíveis à infecção podem

desenvolver uma única lesão da doença, ou evoluir para um espectro de manifestações clínicas. A manifestação clínica da hanseníase depende do tipo de resposta imune apresentado pelo hospedeiro. O modelo é baseado em dados experimentais indicando que cada uma das duas etapas da patogênese da hanseníase é controlado por diferentes grupos de genes (Adaptado de Mira, 2006).

Em um dos extremos encontra-se a forma Lepromatosa-lepromatosa (LL) com suscetibilidade ao bacilo resultando em multiplicação intensa e baciloscopia positiva, teste de Mitsuda com reação fraca ou ausente, é a forma disseminada da doença podendo apresentar lesões difusas atingindo pele e órgãos internos. No outro extremo está a forma Tuberculóide-tuberculóide (TT), que apresenta poucas lesões localizadas cutâneas e neurais, teste de Mitsuda com reação forte e baciloscopia negativa (Ridley & Jopling 1966).

Neste processo existem as formas intermediárias: “Borderline”-lepromatosa (BL) que apresenta lesões numerosas assimétricas e parcialmente anestésicas, “Borderline”-“borderline” (BB) a mais instável do espectro, podendo apresentar lesões satélites e haver assimetria e a forma “Borderline”-tuberculóide (BT) que assemelha-se a forma TT, embora com maior número de lesões, podendo haver lesões satélites e lesões neurais significativas com acometimento assimétrico.

Em 1974, a forma clínica indeterminada (I) foi acrescentada à classificação inicial de Ridley-Jopling, esta forma apresenta lesão isolada (mácula hipocrômica ou discreto eritema), alterações de sensibilidade, alopecia, pode ser o estágio inicial de outra forma clínica que irá se desenvolver posteriormente.

A forma Neural Pura (NP) apresenta comprometimento neurológico sem sinais de comprometimento dermatológico, caracteriza-se por parestesia, alterações de sensibilidade, espessamento do nervo, pode haver hipotonia e atrofia (mãos e pés) (Rodriguez et al. 1993).

A relação entre a resposta imune do hospedeiro e o bacilo não é estável ao longo do curso da doença podendo ocorrer os quadros reacionais, que são eventos agudos de resposta inflamatória e podem ocorrer antes, durante e após o tratamento com a poliquimioterapia (PQT) e existem dois tipos como segue.

A Reação Reversa (RR), ou reação do tipo 1, acontece principalmente em pacientes BT, BB ou BL, mas também ocorre em alguns pacientes LL, caracteriza-se por inflamação de lesões já existentes, podem aparecer novas lesões e reações sistêmicas (mal estar, dores articulares, febre, linfadenomegalias e edema). O Eritema Nodoso Hansênico (ENH), ou reação do tipo 2, ocorre principalmente em pacientes BL e LL, caracteriza-se por nódulos eritematosos na derme profunda e possui características inflamatórias, podem ocorrer:

linfadenopatias, acometimento renal, episclerite, iridociclite, epididimite, orquite, artrite e edema de extremidades (Naafs, 1994, Sales 2011).

1.8. Tratamento da Hanseníase

Durante o século 20 houve ênfase na quimioterapia na hanseníase, em 1940 a dapsona (sulfona diaminodifenílico), que apresenta baixo custo e baixa toxicidade tornou-se a monoterapia de esteio do controle da hanseníase de programas em todo o mundo, e incentivou uma tendência em acabar com a institucionalização dos casos (Fine 1982).

Na década de 60 a disponibilidade de drogas antimicrobianas como a rifampicina tornou possível a combinação de drogas, o que foi necessário devido ao aumento da resistência a monoterapia com dapsona e a persistência de bacilos viáveis após logo tempo de tratamento (Sales 2011).

A Organização Mundial da Saúde, em 1981, recomendou o uso da poliquimioterapia (PQT) em função dos problemas operacionais nos programas de controle da hanseníase decorrentes da resistência à dapsona e a persistência bacteriana, a PQT apresentou várias vantagens como: período de tratamento mais curto, poucas evidências de falha terapêutica, resistência e taxa de recidiva pequena (WHO 1982).

Em 1998 (WHO 1998b) publica relatório, dando sequência à resolução sobre a eliminação da hanseníase na Assembléia Mundial da Saúde em 1991, sobre o aumento do número de países endêmicos que começaram a implementar PQT através de planos de âmbito nacional, e que como resultado, a partir de 1991, as taxas de detecção nos países aumentaram em 65%, entretanto, a prevalência foi reduzida em 86%. Tais resultados ocorreram em função das questões operacionais relacionadas aos esquemas de tratamento e critérios de cura.

Em 1986 a PQT foi adotada em alguns centros no Brasil o que favoreceu muito a estruturação dos programas de controle, na mesma época foi adotada a classificação PB e MB e a partir de 1991, a Coordenação Nacional do Programa adotou a PQT/OMS como único tratamento para hanseníase, no qual pacientes PB teriam alta por cura ao completarem 6 doses supervisionadas em até 9 meses e pacientes MB eram considerados curados após 24 doses supervisionadas completas em até 36 meses (MS 1992).

Atualmente a PQT é distribuída pelo Ministério da Saúde nas unidades de saúde em forma de blister com doses fixas e padronizadas, com a dose supervisionada mensal e as medicações diárias para quatro semanas, há blisters específicos para pacientes PB e MB.

Atualmente o esquema padrão para adultos multibacilares é composto por rifampicina 600mg dose mensal supervisionada, dapsona 100mg dose diária auto-administrada e clofazimina 300mg dose mensal supervisionada e 10mg diários auto-administrada. Sendo que o critério de cura é de 12 doses supervisionadas em até 18 meses. Para paucibacilares o esquema é composto por rifampicina 300mg mensal dose supervisionada e dapsona 100mg dose auto-administrada. Sendo que o critério de cura é de 6 doses supervisionadas em até 9 meses.

As crianças devem ser tratadas de acordo com idade e peso, existem blisters específicos para crianças de 10 a 14 anos, também para formas PB e MB, crianças com até 30kg recomenda-se: rifampicina de 10 a 20 mg/kg; clofazimina 1mg/kg diário e 5mg/kg na dose mensal e dapsona 1,5mg/kg/dia (MS 2002, MS 2010a).

1.9. Resposta Imune na Hanseníase

A internalização e a subsequente eliminação de patógenos são a chave para ativar o sistema imunitário inato e consequentemente induzir a resposta imune adquirida. Muitas micobactérias evoluíram seus mecanismos para driblarem a resposta imune do hospedeiro, sobreviverem e proliferarem dentro dos macrófagos, o principal fagócito da resposta imune inata (Montoya & Modlin 2009).

A hanseníase oferece um modelo para investigação da regulação da imunidade humana em resposta à infecção, já que níveis de resposta imune ao *M. leprae* se correlacionam com a forma clínica e a carga bacilar, o que proporciona uma oportunidade para investigação de resistência e suscetibilidade à infecção (Ridley e Jopling 1966, Montoya & Modlin 2009, Modlin 2010).

Durante o curso natural da doença algumas etapas podem ser claramente identificadas: a primeira etapa relaciona-se com a cura ou desenvolvimento da doença (hanseníase *per se*), a segunda trata-se da gravidade da doença onde há a definição da forma clínica que pode migrar de um pólo brando e localizado (tuberculóide) para um pólo grave e disseminado (lepromatoso) e terceira etapa relaciona-se a gravidade dos estados reacionais, episódios inflamatórios de tipo I (reação reversa, RR) ou tipo II (eritema nodoso hansênico)

(Moraes et al. 2006, Vanderborght, 2007). As respostas imunológicas desempenham papel decisivo no controle de cada um desses estágios, embora os padrões de resposta possam ser modificados ao longo do curso da doença.

A partir do estudo das micobactérias houve um progresso significativo na compreensão dos receptores da imunidade inata, vários receptores Toll (TLRs, do inglês “Toll-like receptors”) foram reconhecidos como receptores de micobactérias (Brightbill et al. 1999). Krutzik et al. (2003) estudaram a expressão e ativação de receptores TLRs na hanseníase, resultados iniciais indicaram que a ativação de monócitos por TLR1 e TLR2 induzem a produção de citocinas inflamatórias envolvidas na resistência à infecção.

Durante a imunidade natural o *M. leprae* ativa células NK pela expressão de indução de ligantes ativadores de células NK ou pela estimulação por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) para a produção de IL-12, citocina ativadora de NK, que por sua vez, produzem IFN- γ , o qual ativa macrófagos e destrói o bacilo fagocitado (Abbas et al. 2008).

Quando a imunidade natural é incapaz de erradicar a infecção a imunidade mediada por células atua para dar continuidade à eliminação do microorganismo, na qual a especificidade da resposta é devida as células TCD4 + e TCD8 + que respondem a antígenos protéicos de microorganismos fagocitados apresentados associados a moléculas do complexo MHC classe II e classe I respectivamente. Os linfócitos T citolíticos CD8+ eliminam células infectadas, já os linfócitos T auxiliares CD4+ se diferencia nos subconjuntos de células Th1 e Th2 que produzem conjuntos diferentes de citocinas com funções efetoras diferentes (Abbas et al. 2008).

Na hanseníase lepromatosa, os pacientes possuem altos títulos de anticorpos específicos, mas fracas respostas mediadas por células aos antígenos do *M. leprae*. Neste caso o *M. leprae* prolifera dentro dos macrófagos e são detectáveis em grandes números, logo o crescimento bacteriano e a baixa ativação dos macrófagos persistente e inadequada, resulta em lesões disseminadas. Por outro lado, pacientes tuberculóides possuem forte imunidade mediada por células, mas baixas taxas de anticorpos, esse padrão é refletido nos granulomas que se formam ao redor dos nervos produzindo disfunções nos nervos e lesões cutâneas traumáticas, porém há escassez de bacilos na lesão (Abbas et al. 2008).

Estudos na década de 80 mostraram que pacientes tuberculóides possuem células T CD4 + predominantes nas lesões (resistência) em contraste a pacientes lepromatosos com células T CD8 predominantes nas lesões (susceptibilidade), com uma relação CD4:CD8 de aproximadamente 1:2 (Van Voorhis et al. 1982). Estudos mais atuais indicam uma

predominância de CD4 Th1 nas formas tuberculóides em contraste com o predomínio de CD4 Th2 das formas lepromatosas.

Yamamura et al. em 1991, realizaram um estudo, que através da detecção de RNAm de citocinas nas lesões de 16 pacientes (8 pertencentes ao pólo tuberculóide e 8 pertencentes ao pólo lepromatoso) para tentar correlacionar padrões de resistência e suscetibilidade, como resultado constatou que níveis de RNAm das citocinas são diferentes nas formas polares. Sendo que o perfil Th1 (IL-2, IL-12, IL-18, IFN γ e TNF α) estavam presentes em pacientes com forma clínica tuberculóide sugerindo proteção, e RNAm de citocinas com perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10) encontravam-se aumentados em pacientes com forma clínica lepromatosa sugerindo suscetibilidade.

2. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA A DOENÇAS INFECCIOSAS

Suscetibilidade à infecção surge a partir da interação complexa entre o meio ambiente (microbiano e não microbiano) e fatores humanos (genéticos e não genéticos). Esta interação determina a imunidade e os resultados clínicos decorrentes de uma infecção (Casanova & Abel 2005).

As doenças infecciosas exercem uma grande pressão seletiva, sobretudo nos numerosos genes envolvidos na resposta imune, que é diversificada, resultando em uma resposta imunológica variada a uma ampla gama de patógenos infecciosos (Burger et al. 2006).

Uma característica marcante da maioria das respostas a infecções em humanos, de toda população mundial e ao longo da história, é a sua considerável diversidade fenotípica que varia de assintomática a uma resposta letal. O campo da genética humana nas doenças infecciosas tem como objetivo definir a variabilidade individual no curso das infecções o que, do ponto de vista clínico, fornece novos meios de diagnóstico, melhora a definição do prognóstico e abre caminho para prevenções inovadoras e novas abordagens curativas (Casanova & Abel 2005, Casanova & Abel 2007).

O estudo imunológico das infecções, devido à alta complexidade da relação hospedeiro-ambiente, é difícil. O sistema imunitário do hospedeiro envolve células imunológicas derivadas do sistema hematopoiético e muitos outros tipos celulares, como células endoteliais e epiteliais, além da produção e estímulo de resposta de uma grande

variedade de citocinas. Aliado a isso, o hospedeiro está continuamente sendo exposto a uma altamente diversificada co-evolução dos microorganismos (Casanova & Abel 2007).

Estudos sobre a malária contribuíram muito para o conhecimento da genética nas infecções, evidenciando como distúrbios em um único gene podem determinar a suscetibilidade a uma doença específica.

Na doença falciforme há uma mutação no sexto códon do gene da β -hemoglobina que altera a estrutura da proteína e conseqüentemente causa uma alteração morfológica nas hemácias, a forma de foice, que provoca um tempo de vida menor à célula o que impede a multiplicação do parasita, logo, indivíduos heterozigotos para este alelo têm resistência à malária grave (Pauling et al. 1949).

Uma variante no gene promotor do antígeno Duffy, que age como receptor de quimiocina nas hemácias e outras células resulta na falta de expressão deste antígeno nas superfícies das hemácias o que confere proteção contra o *Plasmodium vivax*, que utiliza o antígeno Duffy como caminho para invadir a célula (Burger et al. 2006).

Uma abordagem para identificar a resistência/suscetibilidade à infecção em humanos é a identificação de genes em camundongos, nesta estratégia, supõe-se que a patologia básica da doença é semelhante no modelo animal e no hospedeiro humano. Um exemplo bem conhecido é o caso do gene *NRAMP1* (do inglês “natural resistance associated macrophage protein 1”) que confere resistência natural à infecção por diversos patógenos intracelulares: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Salmonella typhimurium*, e *Leishmania donovani*, e a suscetibilidade a estas infecções depende apenas da substituição de um único aminoácido (Vidal et al. 1996).

Imunodeficiências monogênicas conhecidas como imunodeficiências primárias são raras e conferem vulnerabilidade a múltiplas doenças infecciosas, que variam em natureza e número dependendo do gene afetado (Notarangelo et al. 2006), enquanto que as infecções comuns são favorecidas pela herança poligênica de genes de susceptibilidade múltiplas, a maioria dos quais, se não todos, individualmente fazendo um modesta contribuição para o fenótipo (Casanova & Abel 2007).

Uma proporção de predisponentes defeitos mendelianos é esperada como causadora de doenças infecciosas em uma pequena proporção de indivíduos, por outro lado, é mais comum uma predisposição poligênica estar envolvida no desenvolvimento da doença infecciosa, em especial aquelas causadas por patógenos mais virulentos (Casanova & Abel 2004, Casanova & Abel 2005).

Uma das principais metas do estudo da genética humana nas doenças infecciosas está agora em definir as contribuições relativas das imunodeficiências primárias, das características imunogênicas específicas do patógeno, os principais genes envolvidos, e a herança multigênica, tanto em termos individuais como em níveis populacionais (Casanova & Abel 2007).

Segundo Barnette et al. (2005) além de doenças monogênicas, há um conjunto de doenças complexas nas quais muitos genes interagem de formas complexas com múltiplos fatores ambientais, e a principal distinção entre as doenças monogênicas simples e as doenças complexas genéticas é que estas últimas não apresentam um padrão mendeliano clássico de herança. O fenótipo de uma doença monogênica até pode ser complexo (neurológicas, sinais clínicos ou biológicos), mas os sinais estão todos relacionados com apenas um gene, já em uma doença multifatorial, o maior obstáculo é que os vários componentes dos fenótipos resultam da interação entre vários genes e outros fatores.

2.1. Estratégias de Estudo em Epidemiologia Genética

A metodologia a ser utilizada é parte do delineamento possibilitando a antecipação do poder do estudo, deve-se escolher o método estatístico mais poderoso visando à otimização dos resultados.

Estudos observacionais são os primeiros passos para a caracterização de componentes genéticos na resposta a infecções, neste sentido análises de agregação familiar e segregação, assim como estudos comparativos entre gêmeos são as estratégias de escolha (Frost 1938, Morton & Maclean 1974).

A agregação familiar significa o compartilhamento, entre indivíduos da mesma família, de genes e de fatores do ambiente, é evidenciada pela maior semelhança fenotípica entre pares de parentes do que entre dois indivíduos não-aparentados, a magnitude é medida através da correlação fenotípica (Feitosa & Krieger 2002).

A análise de segregação é um método para estudar dados familiares a fim de estabelecer o modo de herança de uma determinada característica, quando o efeito de um gene não pode ser medido diretamente. Há os métodos clássicos de análise de segregação de fenótipos mendelianos fundamentados na estimação e teste de razões de segregação (Rao et al. 1974) que são determinados, em grande parte, pelos efeitos de um único gene.

O conceito de "major genes" foi desenvolvido na década de 60 após a introdução do modelo de herança poligênica em 1918 por Ronald Fisher (Fisher 1918) em um momento em que os geneticistas clínicos buscavam especificar o efeito de um único gene na expressão de uma doença (Lalouet et al. 1983).

Este conceito foi expandido no contexto mais abrangente da análise de segregação complexa para abordar os problemas gerados por fenótipos complexos, tais modelos são métodos estatísticos baseados em um modelo de herança onde admite-se que o fenótipo seja influenciado pela contribuição independente e aditiva de um gene principal, um componente poligênico/multifatorial e uma parcela ambiental não transmissível, o efeito do gene principal resulta da segregação, em um único locus gênico, de dois alelos (A e a) e os genótipos são distribuídos nas proporções esperadas pelo princípio de Hardy-Weinberg (Morton & MacClean 1974, Lalouet et al. 1983, Alcais & Abel 2009).

Genes candidatos são geralmente selecionados com base em sua, conhecida ou especulada, relevância para a patogênese da doença e a presença de polimorfismos de significância biológica, também podem ser derivadas de experimentos em modelos murinos (Marquet & Schurr 2001).

No entanto, existem problemas, pois é improvável que todos os genes importantes para a susceptibilidade de uma doença complexa possam ser encontrados *a priori*, e genes com efeitos importantes, mas com funções desconhecidas, podem ser facilmente perdidos (Marquet & Schurr 2001, Barnette et al. 2005, Vanderborcht 2007).

No caso de desconhecimento de genes específicos *a priori* o rastreamento genômico (do inglês "genome-wide scan") tem sido utilizado, através do qual podem ser analisados marcadores dispersos ao longo de todos os cromossomos. Esta estratégia é útil no caso das doenças complexas, pois tem o potencial de identificar regiões que abriguem genes, ainda não relacionadas à doença (Marquet & Schurr 2001, Cardoso 2009).

O anúncio da conclusão do seqüenciamento genômico humano por Venter et al. (2001) tem contribuído para a compreensão da evolução humana, o conhecimento sobre as causas do desenvolvimento das doenças e o entendimento entre a interação do meio ambiente e a hereditariedade na definição da condição humana. Entre muitas conclusões, da comparação do genoma entre indivíduos não aparentados, foi possível identificar uma identidade média de 99,9%, logo, apenas 0,1% do genoma é responsável pela diversidade humana e em sua grande maioria atribuída aos Polimorfismos de Base Única SNPs (do inglês "Single Nucleotide Polymorphisms").

O uso de SNPs fornece uma oportunidade para conectar o fenômeno biológico a evidências epidemiológicas, podendo ser usado como marcador genético em estudos de associação e de ligação. Haplótipos estendidos têm sido cada vez mais usados como marcadores genéticos, que são combinações de dois ou mais polimorfismos (SNPs) dentro de um único cromossomo. É uma abordagem muito popular para estudar a associação de haplótipos com doenças quando dois ou mais SNPs estão em desequilíbrio de ligação na população, ou seja, os SNPs são herdados juntos com mais frequência do que seria esperado pelo acaso (Moraes et al. 2006).

As doenças infecciosas, em estudos de genética epidemiológica, tem sido investigadas através de estudos em famílias, principalmente, considerando que a consangüinidade próxima é normalmente associada a um convívio físico próximo e prolongado fato este que não deve ser ignorado em especial em doenças como a hanseníase que apresentam um padrão variável de manifestação clínica (Moraes et al. 2006).

2.2. Suscetibilidade Genética na Hanseníase

A sugestão de que a hanseníase é uma doença hereditária existe desde a Idade Média, o monge franciscano Bartholomaeus Angelicus postulou em 1246 que a doença era transmitida dos pais para seus filhos (Mira 2006).

Em um grande e clássico estudo comparando o status e o tipo de hanseníase em 102 pares de gêmeos na Índia que indicou fortemente um componente genético para a susceptibilidade do hospedeiro não só para a hanseníase *per se*, mas também para o tipo clínico da doença (Chakravarti & Vogel 1973).

Há algumas décadas, vários estudos em humanos têm sugerido a influência de fatores genéticos na hanseníase nos quais as análises indicam relação entre as formas clínica e a relação de parentesco. Segundo Beiguelman (1972) famílias em que o pai ou a mãe eram lepromatosos, os parentes consangüíneos apresentaram maior risco de desenvolver o mesmo tipo polar da doença. Tais achados foram confirmados nas Filipinas por Smith, (1979) que verificou que a hanseníase lepromatosa foi três vezes mais prevalente quando um dos pais tinha forma clínica lepromatosa.

Serjeantson et al. (1979) analisando 340 famílias na Nova Guiné, sugeriram a herança multifatorial para susceptibilidade tanto à hanseníase lepromatosa quanto para a

tuberculóide. Em estudo indiano com 75 famílias, Haile et al. (1985) sugeriram uma herança recessiva para susceptibilidade a hanseníase tuberculóide.

Na ilha caribenha Desirade, que desde 1728 serviu como leprosário de todos os pacientes com hanseníase das ilhas vizinhas, havia pacientes pertencentes a grupos raciais diferentes (negros, brancos, e pardos) e quando o leprosário foi fechado em 1959 quase todos os pacientes ficaram na ilha onde Abel et al. (1988) analisaram 27 pedigrees e sugeriram a hipótese de herança autossômica recessiva para a suscetibilidade tanto para hanseníase *per se* como para hanseníase lepromatosa.

As características clínicas da hanseníase sugerem a participação de vários genes na regulação da resposta imune relacionados à proteção/suscetibilidade. Devido à importância da resposta imune no desenvolvimento da hanseníase, é mais comum selecionar genes candidatos relacionados à citocinas e outras moléculas importantes na resposta imunológica (Moraes et al. 2006).

2.2.1. Genes Candidatos e Rastreamento Genômico

O complexo antígeno leucocitário humano (Human Leucocyte Antigen Complex - HLA) está localizado no braço curto do cromossomo 6 na região 6p21, é agrupado em 3 regiões HLA classe I, II e III. A função bem conhecida dos produtos de seus genes é o processamento e apresentação de antígenos a células T, e ativação das subpopulações de células T (Moraes et al. 2006, Vanderborght, 2007).

Os genes HLA desempenham um papel importante na patogênese da hanseníase considerando que a manifestação clínica da doença está relacionada ao tipo de resposta imune apresentada pelo hospedeiro e que as mudanças entre tipos de respostas Th1 e Th2 podem ser reguladas parcialmente pelo mecanismo de apresentação de antígenos e interações celulares ligadas aos genes HLA (Marquet & Schurr 2001, Mira, 2006).

As moléculas de HLA, em sua superfície celular, são formadas por glicoproteínas divididas em dois grupos: HLA classe I (A, B e C) e classe II (DR, DQ, DP) (Abbas et al. 2008).

Estudos de associação e de ligação identificaram alelos e haplótipos do complexo HLA, principalmente de classe II como participantes na suscetibilidade aos subtipos da hanseníase (Mira 2006).

Vanderborght et al. (2007) confirmaram a importância do locus HLA-DRB1 na hanseníase *per se*, e alelos HLA-DRB1*10 e 14 foram associados à suscetibilidade e resistência, respectivamente, foram utilizadas amostras de famílias vietnamitas e brasileira.

Estudos de associação com genes candidatos não HLA utilizam SNPs como marcadores. Uma variedade enorme de estudos têm estudado polimorfismos nos genes TNF e LTA localizados na região HLA classe III. Os genes TNF- α estão localizados no HLA classe III na região 6p21 do cromossomo 6. Esta citocina envolve resposta pró-inflamatória e imuno-regulatória com um efeito pleiotrópico em vários processos biológicos, incluindo o metabolismo lipídico, coagulação, é importante no contexto das doenças infecciosas, atua na modulação das respostas imunes inata e adaptativa, e na formação de granulomas (Abbas et al. 2008).

Estudos genéticos, principalmente, de associação têm demonstrado consistentemente que variações de TNF- α podem influenciar nos fenótipos da hanseníase (Roy et al. 1997; Shaw et al. 2001). O TNF- α também tem sido associado à imunopatogenia da hanseníase pela sua participação no desenvolvimento de reações hansênicas e dano neural (Sarno et al. 1991, Sarno et al. 2000). A LT- α é essencial para o desenvolvimento dos órgãos linfóides secundários e participa da regulação da resposta imune celular, em especial, na inflamação aguda, sendo uma citocina que também participa da regulação do granuloma na hanseníase (Cardoso 2009).

A interleucina-10 (IL10) é uma citocina que parece estar envolvido na regulação da resposta imune contra infecção por *M. leprae*. Moraes et al. (2004) identificaram haplótipos carreadores do alelo -819C como associados à proteção à hanseníase *per se*, por outro lado, quando da infecção instalada, este mesmo alelo passa a predispor ao desenvolvimento de formas multibacilares. Os dados deste estudo suportam a inclusão do gene IL10 na suscetibilidade à hanseníase *per se* e, em seguida, no desenvolvimento da forma clínica.

Estudos realizados com indivíduos de duas populações distintas (Bauru e Rio de Janeiro) indicam a associação do polimorfismo IFN γ +874 T/A e o desenvolvimento da hanseníase. Em Bauru, os resultados do estudo caso-controle demonstraram associação étnico-específica do polimorfismo +874T/A, considerando que apenas carreadores afro-descendentes foram beneficiados pelo efeito protetor. No Rio de Janeiro, os resultados confirmaram os achados como proteção contra a hanseníase na população em geral, mas com a estratificação da análise a associação também foi étnico-específica, pois o efeito protetor só foi observado em afro-descendentes (Cardoso et al. 2010).

A vitamina D, é um regulador importante da resposta imune, achados positivos para a associação de polimorfismos do receptor nuclear de vitamina D (VDR), que atua como fator de transcrição na ligação da forma ativa da vitamina D, e susceptibilidade à tuberculose levantaram a hipótese deste gene também participar da susceptibilidade a outras micobacterioses como a hanseníase. O VDR ainda não foi confirmado como um gene candidato a hanseníase devido aos tamanhos amostrais, portanto, maiores estudos são necessárias para esclarecer o papel do VDR como um gene de suscetibilidade a hanseníase (Mira 2006).

O gene *NRAMP1* (“natural resistance associated macrophage protein 1”) também tem sido alvo de estudos em suscetibilidade em hanseníase. A importância deste gene na hanseníase foi sugerida por Alcais et al., (2000) que detectaram, em estudo de ligação, associação com o desfecho de resposta granulomatosa à lepromina (teste de Mitsuda) de forma quantitativa e categórica.

A frequente ocorrência de SNPs em receptores TLR1 (alelo 602S) tem sugerido papel de proteção no contexto da hanseníase clínica (Johnson et al., 2011). Estudos prévios demonstraram que TLR2 que media a resposta imune inata reconhecendo o *M. leprae*, e seus polimorfismos são associados à suscetibilidade à hanseníase e/ou estados reacionais (Bochud et al. 2003).

Na pesquisa sobre suscetibilidade para o adoecimento na hanseníase, o primeiro estudo de rastreamento genômico feito em dois estágios, e utilizando 396 marcadores microssatélites, conduzido em 224 famílias indianas (pares de irmãos doentes) identificou em 245 pares de irmãos com hanseníase PB ligação ao cromossomo 10p13. Tal região abriga, dentre outros, o gene que codifica o receptor de manose em macrófagos que participa do reconhecimento do LAM e internalização do *M. leprae*. Sugerindo que apesar da natureza poligênica da suscetibilidade as doenças infecciosas, alguns genes principais podem ser mapeados (Siddiqui et al. 2001). Ainda na Índia o mesmo grupo descreveu uma importante ligação da hanseníase com a região 20p12 (Tosh et al. 2002).

No seguimento do entendimento sobre a suscetibilidade à hanseníase, outros estudos identificaram a relevância de outras regiões cromossômicas em diferentes populações. Tais achados se referem à da região 6q25 associada à hanseníase *per se* em população Vietnamita e da confirmação da região 10p13 em pacientes PB (Mira et al. 2003). Em seguida foi realizada, através da técnica de clonagem posicional, a identificação dos gene *PARK2* (previamente descrito como gene associado ao Parkinson juvenil) e *PACRG* (gene co-regulador da parkina) associados à hanseníase em população sul vietnamita com replicação

em população do sudeste brasileiro (Mira et al. 2004). Tal achado (*PARK2 e PARCG*) aponta para variantes compartilhadas por estes dois genes como principais contribuintes para o efeito de ligação observada entre hanseníase *per se* e a região 6q25-q27 (Mira et al. 2006).

A partir do rastreamento genômico, também com famílias brasileiras, Miller et al. (2004) relatam evidências sugestivas da região 17q11 na suscetibilidade à hanseníase. E em 2007, outro estudo com famílias vietnamitas sugeriu uma ligação das regiões 2q35 e 17q21 aos resultados quantitativos do teste de Mitsuda (Ranque et al. 2007).

3. DEFINIÇÃO DE CONTATOS E SUSCETIBILIDADE AO ADOECIMENTO

Contatos de pacientes com hanseníase são conhecidos por terem um maior risco de adoecimento do que a população em geral (Moet et al. 2006). O rastreamento dos contatos é uma importante estratégia de controle em doenças infecciosas em geral. A detecção de novos casos de infecções subclínicas entre os contatos proporciona a possibilidade de imunização passiva ou o uso de doses profiláticas de antibióticos, tais medidas podem reduzir o risco de infecção e evitar a propagação da doença (Moet et al. 2004b).

A definição de contato nem sempre é simples, e, muitas vezes, é determinada culturalmente, assim como seu significado, e em se tratando de doenças infecciosas esta relacionada às formas de transmissão, agente etiológico e/ou fisiopatologia.

Jesudasan et al. (1984) definem contatos como aqueles que compartilham alimentos da mesma cozinha e dormem sob o mesmo teto; embora em análise os tenha dividido em grupo familiar (pais, irmãos e filhos) e outros; assim como Ranade & Joshi (1995) também definiram contatos como aquele grupo que vive sob o mesmo teto e compartilham alimentos da mesma cozinha, mas, em análise, também os dividiram em duas categorias: contato próximo (pais, avós, cônjuge, filhos e netos) e outros.

Para Fine et al. (1997) contatos domiciliares são um grupo de pessoas que vivem juntas e reconhecem um líder, e estes são formados por uma família nuclear ou estendida por poligamia, parentes distantes, visitantes, inquilinos. Já para Van Beers et al. (1999) contatos dividem-se em domiciliares; vizinhos adjacentes, ou distantes; outros parentes, contatos sociais e de negócios, com uma abrangência maior da definição de contatos.

Levando em conta as características compartilhadas entre a hanseníase e a tuberculose (TB) cabe ressaltar a definição para contatos de TB da divisão de eliminação da tuberculose do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos que desenvolveu

orientações práticas para investigações em contatos que ainda envolvem a subjetividade: uma pessoa com um contato prolongado, freqüente ou intenso com uma pessoa com TB é considerado um contato, estes podem ser definidos como "aqueles que dormiram no mesmo quarto, viveram na mesma casa ou passaram várias horas por dia com o caso índice" (CDC 2011).

O Ministério da Saúde do Brasil considera contatos de pacientes de hanseníase aqueles que tenham vivido na mesma residência ou que tenham tido contato regular, como parentes e vizinhos, no período de 5 anos anteriores ao diagnóstico do caso índice (MS 2010a).

Muitos são os fatores associados ao risco elevado para o adoecimento dos contatos de pacientes de hanseníase.

Em Karonga, norte de Malawi na África, Fine et al. (1997) discutiram que embora seja comum relacionar o risco associado ao contato domiciliar com intimidade este poderia muito bem refletir outros fatores de risco compartilhados por membros do agregado familiar, tais como características genéticas, comportamento, dieta, infecções intercorrentes, ou alguma característica física da casa ou do seu entorno incluindo possíveis fontes ambientais de *M. leprae*. Estudos epidemiológicos de coorte confirmam que contatos de pacientes MB têm um risco aumentado de desenvolvimento de hanseníase em comparação aos contatos de pacientes PB (Jesudasan et al. 1984, Van Beers et al. 1999, Fine et al. 1997, Matos et al. 1999).

Um estudo indiano prospectivo indicou que contatos domiciliares próximos como pais, irmãos e filhos têm um maior risco de desenvolver hanseníase do que outros contatos domiciliares, assim como contatos de pacientes com $IB > 2,0$ têm um RR de 3,01 comparado com contatos de pacientes com $IB < 2,0$, e que a presença de contatos co-prevalentes no domicílio aumentou a incidência na coorte de 7,5 para 13,4/1000 pessoas/ano de observação (Vijayakumaran et al. 1998).

Em estudo realizado em Bangladesh encontrou-se associação entre os contatos familiares com consangüinidade próxima ao caso índice e o adoecimento, ficou evidenciada a significância do fator genético no risco de adoecimento independente da distância física dos indivíduos. Também se discutiu que as intervenções para o controle da hanseníase não devem ser apenas voltadas para contatos intra-domiciliares, mas também deve envolver contatos extra-domiciliares, particularmente, aqueles geneticamente relacionados ao caso índice (Moet et al. 2006).

A idade e o sexo têm mostrado serem potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de hanseníase entre contatos. Com maiores riscos observados em crianças e idosos, e sexo masculino.

Alguns estudos constataram que, entre os contatos domiciliares de pacientes MB, o risco para as crianças com menos de 14 anos de idade foi substancialmente maior do que para adultos (Jesudasan et al. 1984, Fine et al. 1997). Segundo Vijayakumaran et al. (1998) a incidência conforme a idade mostra uma distribuição bimodal com um pico na idade de 10-14 anos, seguido de uma depressão que é novamente seguido por um aumento e um platô (maior do que o primeiro pico) ao longo dos 30-60 anos.

No estudo de coorte realizado em Bangladesh observou-se um risco aumentado entre 5 e 15 anos que teve seu ápice entre 15 e 20 anos, seguido por uma diminuição do risco de 20 a 29 anos, e após 30 anos um aumento gradual, várias são as explicações para a incidência diferenciada entre os gêneros, que pode estar relacionada às diferenças na procura aos serviços de diagnóstico, na exposição social, ou nas diferenças biológicas (Moet et al. 2006).

Na Índia, Vijayakumaran et al. (1998) não encontraram diferenças nos achados entre homens e mulheres, mas na África, Fine et al. (1997) encontraram risco de adoecimento maior entre contatos homens do que entre contatos mulheres.

Como já tratado em fatores relacionados à distribuição geográfica da hanseníase, situações de carências sócio-econômicas também se relacionam ao adoecimento de contatos por estes se encontrarem na mesma área geográfica e social dos casos índices.

3.1. Avaliação Imunológica em Contatos

Testes imunológicos podem ser úteis na definição de grupos de contatos com maior risco de desenvolver hanseníase, em parte porque os resultados desses testes podem ser uma indicação de infecção subclínica.

Em 1916, o leprólogo japonês Mitsuda preparou a lepromina, conhecido como antígeno Mitsuda a partir de material retirado de lesões de pacientes com hanseníase lepromatosa. Este antígeno quando injetado em pacientes com hanseníase lepromatosa não proporciona nenhuma reação, mas quando injetado em pacientes com hanseníase tuberculóide, e, em certa proporção de pacientes “borderline”, produz reação, logo, apresenta correlação com o espectro clínico da doença tendo valor prognóstico (Convit et al. 1975).

O teste de Mitsuda é considerado um marcador para a imunidade celular contra o *M. leprae* fornece uma medida da capacidade do indivíduo de montar uma resposta granulomatosa contra os antígenos. Em casos de contatos de pacientes de hanseníase o teste de Mitsuda pode ser utilizado para determinar uma defesa potencial (Convit et al. 1975). Por outro lado, não é um bom indicador de infecção ativa ou recente, pois a imunidade celular específica pode estar ausente, principalmente, em pacientes com doença lepromatosa, e podem haver resultados falsos positivos devido à reatividade cruzada com outras micobactérias, portanto, devido à baixa especificidade e sensibilidade, seu uso em estudos epidemiológicos é limitado.

Matos et al. (1999) encontraram resultados indicando que os contatos com teste de Mitsuda inicialmente negativos, não vacinados com BCG e que têm casos primários com formas clínicas multibacilares, constituem um grupo de risco para o adoecimento, o que indica a utilidade do teste como coadjuvante na identificação de contatos suscetíveis.

Em 1940, Fernandez descreveu outra resposta a este antígeno, a qual em 48 horas após a administração já seria possível alguma resposta em pacientes tuberculóides e em indivíduos sadios contatos de pacientes de hanseníase (Fernandez 1939).

O PPD (Purified Protein Derivative) ou reação de Mantoux, utilizada para avaliar exposição/infecção ao *M. tuberculosis*, consiste da aplicação por via intradérmica, de 0,1 ml de PPD no terço médio da face anterior do antebraço direito, sua leitura é realizada 48 a 72 horas após a aplicação, também já foi utilizado para avaliar a resposta imune ao *M. leprae* (Cree et al. 1981, Duppre 1998).

Com o objetivo de investigar a resposta ao PPD em pacientes paucibacilares e multibacilares relacionando à reação de Mitsuda, IB e tempo de tratamento, e comparando com as respostas dos contatos sadios Duppre et al. (1990) observaram uma proporção menor de reatores em pacientes multibacilares (42%) comparados aos paucibacilares (62,2%) e contatos sadios (63,2%).Entretanto, um percentual de 30% de pacientes lepromatosos apresentam reações muito fortes ao PPD (Sampaio et al. 1993).

A presença de anticorpos glicolípido fenólico-I (PGL-I) tem sido demonstrada como auxiliar, juntamente a outras informações clínicas e de diagnóstico, na identificação de contatos com maior risco de desenvolver hanseníase, na classificação de pacientes como MB ou PB para fins de tratamento, embora não possa distinguir entre infecção passada e presente, e tão pouco possa ser usada para screening populacional (Oskam et al. 2003).

Hunter et al. (1981 e 1982) interessados no mecanismo de patogênese do *M. leprae* e em sua composição antigênica, em particular a busca de antígenos espécie-específicos que

poderiam ser usados para o desenvolvimento de testes cutâneos e sorológicos de diagnóstico, caracterizaram o PGL-I como sendo um antígeno espécie-específico ao *M. leprae*, livre de reações cruzadas com outras micobactérias que poderiam infectar o soro.

Tal estudo foi possível pela disponibilidade de *M. leprae* proveniente de tecidos de tatu infectados, o que oportunizou a pesquisa expandida, antes limitada pela falta do agente etiológico, devido à incapacidade deste de crescimento *in vitro*. As únicas fontes de *M. leprae* disponíveis anteriormente eram tecido humano infectado e cultivo do agente em coxim de pata de camundongo (Hunter & Brennan 1981).

Derivados semi-sintéticos do antígeno PGL-I, ligados a proteínas transportadoras como a albumina de soro bovino foram desenvolvidos, os mais utilizados hoje são ND-O-BSA e NT-P-BSA (Cellona et al. 1993). Os anticorpos podem ser detectados em soro, plasma, sangue total, sangue capilar e sangue em papel filtro (Oskam et al. 2003).

A primeira técnica utilizada para identificar os anticorpos IgM anti-PGL-I foi o ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), é uma técnica ampla e versátil, mas que necessita de pessoal treinado, equipamentos e material de consumo dispendioso e precisa ser acondicionado em refrigerador, além de levar cerca de um dia para disponibilizar o resultado (Cellona et al. 2003).

Para tornar a aplicação dos testes sorológicos mais conveniente em situações de campo, alguns testes rápidos, robustos e de fácil uso foram desenvolvidos como o ML Dipstick que foi capaz de detectar o IgM anti - *M. leprae* em 3h e seus resultados mostraram 97,2% de concordância com o ELISA (Buhrer et al. 1998) e o ML Flow que pode detectar os anticorpos em 10min (Buhrer et al. 2003, Grossi et al. 2008).

A produção de anticorpos varia de acordo com o espectro da hanseníase do pólo tuberculóide ao pólo lepromatoso, logo, a presença de anticorpos específicos ao glicolípido fenólico I (PGL-I) do *M. leprae* se correlaciona com a carga bacteriana do paciente.

Uma série de estudos tem abordado diferenças na soropositividade de PGL-I entre pacientes, contatos domiciliares, população em geral e controles, mas nem todos os estudos encontram altos índices de contatos positivos em relação à população geral ou controles, o que parece ocorrer em função das variações da prevalência da hanseníase nas populações (Fine et al. 1988, Cellona et al. 1992, Schuring et al. 2006).

Em Karonga, Malawi, Fine et al. (1988) descreveram que a proporção de indivíduos positivos atingiu um pico de idade entre 20 e 30 anos caindo após, foi maior entre as mulheres, não houve diferença com e sem a presença de cicatriz de BCG, não houve soropositividade maior em contatos do que não contatos e que apesar de os casos de

hanseníase com esfregaço positivo terem positividade na sorologia, na análise ajustada pela idade apresentaram correlação fraca da clínica com a sorologia, provavelmente devido à exposição generalizada.

Cellona et al. (1993) em um estudo transversal para avaliação da reatividade ao ELISA em um grupo composto por pacientes de hanseníase, seus contatos e população em geral nas Filipinas encontraram reatividade geral de 84,5% para pacientes MB, 15% para PB, 6,5% para contatos de pacientes MB, 7% para contatos de pacientes PB e 1,7% na população em geral. Concluindo que a sorologia é capaz de detectar a maioria dos casos multibacilares, em especial com IB alto, e que embora a soropositividade entre contatos não tenha sido alta é maior do que na população em geral, o que por outro lado não deixa de ser representativo de infecção subclínica da população geral, pois o número de pessoas na população é maior do que de contatos.

Em Bangladesh, em estudo prospectivo sobre transmissão entre contatos e quimioprofilaxia (COLEP), foram relacionados resultados de sorologia anti PGL-I com características clínicas. Para soropositividade encontrou-se forte correlação com a classificação operacional, IB, com grau de incapacidade 1 e 2, com nº e tamanho das lesões, nervos envolvidos e áreas afetadas; um declínio da soropositividade com o aumento da idade e maior positividade entre mulheres (Schuring et al. 2006).

Estudos realizados em áreas endêmicas demonstraram que a reatividade ao anti PGL-I pode variar de acordo com a transmissibilidade local (van Beers et al. 1994, Bakker et al. 2004, Douglas et al. 2004, Frota et al. 2010).

Um estudo realizado em Sulawesi, Indonésia, em duas vilas de alta endemicidade para hanseníase, com similares características sócio-econômicas, culturais e geográficas, onde a MDT não havia sido introduzida ainda, utilizou a sorologia anti-PGLI e a reação de polimerase em cadeia (polymerase chain reaction-PCR) para medir a magnitude da epidemia. Na análise por PCR foi encontrada positividade de 7,8% e não houve relação entre a positividade da sorologia e a positividade do PCR. Observaram-se clusters de positividade ao anti-PGLI entre contatos de pacientes MB, em contraste com outros domicílios de pacientes MB com excesso de soronegatividade, independentes de sexo e idade. Tal achado levou a discussão sobre se o padrão de predisposição familiar pode ser determinado por fatores genéticos, ambientais ou ambos (Van Beers et al. 1994).

Segundo Bakker et al. (2004), em estudo realizado em 5 ilhas na Indonésia de alta endemicidade para hanseníase, os resultados gerais para a sorologia foram de maior positividade entre mulheres, crianças e adultos jovens, e a maior soroprevalência foi

encontrada em pacientes MB 32,5%, e entre contatos a soropositividade esteve relacionada a forma clínica, status sorológico e IB do índice. Ressalta, ainda, que vários estudos investigaram a soroprevalência entre contatos e que obtiveram resultados diferentes que podem ser atribuídos ao grau de endemicidade do local, critérios de classificação e metodologia.

Douglas et al. (2004) realizaram um estudo prospectivo de acompanhamento de contatos de pacientes multibacilares tratados com PQT, através da sorologia, a fim de identificar aqueles com maior risco de desenvolver hanseníase, 27 de 559 contatos adoeceram. Os contatos que tiveram ELISA positivo tiveram 7,65 mais risco de desenvolver hanseníase (PB ou MB), sendo que tiveram 24,00% de risco para desenvolver formas multibacilares, também mostrando que a soroconversão entre contatos é persistente entre aqueles que irão desenvolver a doença.

Frota et al. (2010) em estudo no estado do Ceará, Brasil, uma área de alta prevalência de hanseníase investigou pacientes, contatos e controles para a soroprevalência do IgM anti PGL-I e também encontraram similaridade entre a soroprevalência entre contatos de 15,8% e população geral de 15,1% concluindo que a sorologia não é útil como marcador imunológico em áreas endêmicas.

Oportunidades para o desenvolvimento e aplicações da sorologia ainda serão criadas, pois a disponibilidade de testes rápidos, robustos e de fácil uso que permitam uma utilização mais ampla da sorologia é recente. Também, o sequenciamento completo do genoma do *M. leprae*, e a subsequente análise dos dados poderão identificar outros antígenos para serem usados na sorologia. As maiores aplicações da sorologia são relacionadas à avaliação de novos regimes de tratamento, a identificação de pacientes com índices bacteriológicos altos, e, combinadas às pesquisas sobre resposta imune celular, chegar a melhores definições sobre grupos de risco e transmissão (Oskam et al. 2003).

Na ausência de um método específico para determinar infecções subclínicas com *M. leprae*, outros fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase entre os contatos precisam ser identificados (Moet et al. 2004a).

3.2. Imunoprofilaxia de Contatos

A proteção conferida pela vacina BCG (Bacilo Calmette Guérin) contra doenças micobacterianas é um assunto complexo, controverso e extremamente importante.

Em 1939 Fernandez, depois de injetar BCG em crianças saudáveis com reação negativa para o teste com lepromina, e encontrar uma conversão de mais de 90%, concluiu que a BCG poderia ser benéfica na proteção contra hanseníase.

A vacinação com BCG foi primariamente considerada como prevenção para tuberculose, mas também pode fornecer proteção contra a hanseníase e existe grande variação na eficácia desta vacina para ambas as doenças, ensaios clínicos randomizados mostraram proteção contra tuberculose de 0 a 80% (Tuberculosis Prevention Trial 1980) e contra hanseníase de 20 a 80% em diferentes populações (Stanley et al. 1981, Tripathy 1983, Fine 1985, Fine et al. 1986, Bagshawe 1989).

O efeito benéfico do uso da BCG na prevenção da hanseníase sugerido por Fernandez em 1939 impulsionou, uma série de ensaios clínicos controlados e estudos de coorte para determinar a proteção conferida pelo BCG contra a hanseníase em Uganda, Birmânia, Malawi e Karimui (Papua Nova Guiné). (Stanley et al. 1981, Lwin et al. 1985, Fine et al. 1986, Bagshawe 1989).

Em um estudo controlado de vacinação com BCG contra hanseníase na Uganda em 19200 crianças de até 10 anos (devido a alta prevalência nesta faixa etária), contatos ou parentes de pacientes com hanseníase, encontrou uma diminuição na incidência de 80%. Não foram encontradas diferenças com relação à idade, sexo, exposição a um ou mais pacientes, à forma de hanseníase, contato físico ou genético. O efeito protetor se deu contra as formas precoces da hanseníase tuberculóide e não ocorreu contra as formas lepromatosas (Stanley et al. 1981)

Em Burma, área endêmica de hanseníase, foi realizado um estudo sobre o efeito da vacinação com BCG entre crianças devido a altas taxas de hanseníase lepromatosa e alta incidência entre crianças sem vacinação prévia com BCG, utilizou-se 2 lotes diferentes da vacina nesta região. Foi observado efeito protetor de 20%, onde vacinados e controles tiveram um comportamento semelhante, o lote da vacina com maior concentração do bacilo obteve melhor resposta. Concluiu-se que a BCG, para aquela região, ofereceu uma modesta proteção (Lwin et al. 1985).

Fine et al. (1986) realizaram estudos prospectivos de caso-controle e coorte no distrito rural de Karonga em Malawi, uma área endêmica para tuberculose e hanseníase em

um total de 112000 indivíduos. No estudo de caso-controle houve 36% de efeito protetor da BCG, no estudo de coorte o efeito protetor foi de 57%, ambos avaliados através da cicatriz vacinal. Como resultado final se sugeriu que a proteção da vacina BCG contra a hanseníase no norte de Malawi foi de pelo menos 50%. Concluiu-se que as diferenças proporcionadas por diferentes fabricantes não são suficientes para explicar as variações de proteção, e que estas parecem estar relacionadas com questões geográficas, a genética do hospedeiro, pigmentação da pele, a exposição à luz solar, nutrição, cepas locais de *M. leprae* ou *M. tuberculosis*, ou, ainda, a prevalência de outras micobactérias no meio ambiente.

O estudo realizado em Karimui, Papua Nova Guiné, entre 1963 e 1966 com uma população total de 5356 (Bagshawe 1989) foi diferente dos outros porque foi conduzido em uma área livre de tuberculose e praticamente livre de micobactérias ambientais, apesar da alta prevalência em hanseníase. Todas as idades foram incluídas, os diagnósticos foram confirmados por biópsia e o tratamento não foi disponibilizado para os casos de hanseníase pelos primeiros 4 anos do estudo. Demonstrou-se 48% de proteção pela BCG contra a hanseníase clínica, sendo mais eficaz contra a forma “Borderline”- Tuberculóide em crianças vacinadas menores de 15 anos,

Nas últimas décadas, também, estudos de caso-controle e de coorte realizados com BCG, tanto em população em geral, como em contatos também indicaram que a vacinação oferece proteção contra o desenvolvimento da hanseníase (Rodrigues et al. 1992, Convit et al. 1993, Lombardi et al. 1995, Düppre et al. 2008).

Rodrigues et al. (1992), em uma área endêmica da região central do Brasil, avaliou 62 casos entre escolares menores de 16 anos de escolas localizadas na mesma área geográfica. Cada caso foi pareado por sexo e idade (menores de 16 anos) foi encontrado que a presença de cicatriz de BCG estava negativamente associada à hanseníase indicando um risco de 5,3 para aqueles não vacinados e o efeito protetor foi de 81%.

Convit et al. (1993), em estudo de caso-controle de larga escala na Venezuela para avaliar a eficácia da BCG contra hanseníase entre familiares e contatos próximos de pacientes de hanseníase, estudaram se a mistura de BCG com *M. leprae* oferecia melhor proteção do que o BCG sozinho. O achado de uma ou mais cicatrizes de BCG foi associado com proteção de 56%, não houve evidência de que a proteção varia com a idade ou se ocorre devido ao contato viver no mesmo domicílio do paciente. A proteção foi maior entre os homens e contra as formas multibacilares.

Lombardi et al. (1995) em estudo que avaliou 97 casos em menores de 16 anos, pareando por idade, sexo, local de residência e tipo de contato com o caso índice (intra e

extra domiciliar) na cidade de São Paulo obteve como resultado que a presença de uma ou mais cicatrizes foi associada como proteção de 90%.

Em um estudo de coorte prospectiva realizado no Ambulatório Souza Araújo da Fundação Oswaldo Cruz (Duppre et al. 2008) foram examinados 5680 contatos de pacientes de hanseníase a fim de investigar o efeito protetor do BCG, destes, 304 eram co-prevalentes ao caso-índice e durante o seguimento 122 casos foram incidentes, um efeito protetor geral da BCG de 56% foi encontrado para todas as formas de hanseníase.

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o uso da vacina BCG como prevenção a todos os contatos de paciente com hanseníase desde a década de 70. A partir de 1991 foi recomendada a aplicação de duas doses da vacina BCG nos contatos atuais e naqueles cujos casos índices foram diagnosticados dentro de um período prévio de 5 anos. Em caso do contato nunca ter recebido a vacina ou se a informação for duvidosa são aplicadas duas doses com intervalo de 6 meses, em caso de presença de cicatriz vacinal é aplicada apenas uma dose. Segundo portaria do Ministério da Saúde de 2009 (MS 2009), a recomendação foi alterada para aplicação de uma dose na ausência de cicatriz ou na presença de uma cicatriz vacinal e na presença de duas cicatrizes a não aplicação de nenhuma dose.

4. JUSTIFICATIVA

Diante da diversidade de fatores associados ao adoecimento em hanseníase, estudos que considerem características sócio-demográficas, epidemiológicas e biológicas individuais dos contatos e casos índices, e fatores contextuais são de extrema relevância.

A análise de incidência de hanseníase em contatos diagnosticados possibilitará identificar fatores que se associam à hanseníase na presença do efeito das intervenções implementadas após detecção do caso índice, e de outras medidas de controle como a aplicação da vacina BCG no contato.

A análise da prevalência de hanseníase em contatos diagnosticados no momento do diagnóstico do caso índice possibilitará uma avaliação da carga de exposição considerando os casos índices e contatos já doentes e definindo o perfil do indivíduo doente.

Embora muitos estudos epidemiológicos tenham explorado a relação do parentesco no adoecimento, e as comparações entre os estudos serem dificultadas pelas diferenças de métodos, poucos estudos exploraram esta mesma variável de forma a distinguir a suscetibilidade entre os diferentes graus de parentesco.

É importante salientar que a hanseníase, ao contrário de outras doenças infectocontagiosas parece ser diretamente relacionada a um componente genético na suscetibilidade ao adoecimento *per se* assim como na definição das formas clínicas, servindo assim, como modelo de estudo para a suscetibilidade ao adoecimento em doenças infecciosas.

Fatores contextuais como densidade demográfica, condições de urbanização, e fatores sócio-econômicos como renda, idade, sexo, condições de moradia podem ser também determinantes para o adoecimento em hanseníase. A particularidade do Ambulatório Souza Araújo de assistir pacientes provenientes de diferentes localidades do Rio de Janeiro possibilitará a inclusão do município de residência como uma das variáveis de risco e testar sua associação com o adoecimento, embora com limitações, permitindo avaliar a influência do contexto no adoecimento do contato e o efeito do município de residência na relação do parentesco e a hanseníase.

5.OBJETIVO GERAL

-Investigar fatores associados à prevalência e incidência de hanseníase entre contatos de pacientes de hanseníase considerando características sócio-demográficas e epidemiológicas referentes a fatores individuais, domiciliares e contextuais.

5.1.Objetivos Específicos

-Estimar a prevalência de hanseníase no momento do diagnóstico do caso índice entre contatos, segundo fatores individuais, domiciliares e contextuais.

-Estimar a incidência de hanseníase entre contatos no seguimento do período de estudo, segundo fatores individuais, domiciliares e contextuais.

-Analisar a associação entre fatores individuais (do contato e do caso índice), fatores domiciliares e fatores contextuais e o adoecimento (prevalência e incidência) entre contatos.

6. MÉTODOS

6.1. Desenho e local do estudo

O estudo foi delineado como observacional, retrospectivo de uma coorte aberta, com dados secundários provenientes de contatos de pacientes de hanseníase do Ambulatório Souza Araújo (ASA), que é associado ao Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), para a investigação dos fatores associados ao adoecimento em contatos de indivíduos com hanseníase (co-prevalência e incidência).

Este ambulatório é de referência nacional e oferece a assistência ao indivíduo sob a forma de atendimento clínico, laboratorial, educacional, de tratamento e prevenção. Também desenvolve atividades de pesquisa nas áreas de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica em parceria com o Laboratório de Hanseníase, disponibilizando ao indivíduo acesso tanto ao atendimento básico como a exames diagnósticos de alta complexidade.

Os dados analisados são gerados a partir dos procedimentos de rotina realizados durante o acompanhamento dos contatos. As informações dos pacientes do Ambulatório Souza Araújo, e de seus contatos são registradas em prontuário em banco de dados utilizando o programa EPI INFO) contendo informações de identificação, sócio-econômicas e parâmetros clínico-laboratoriais.

6.2. Seleção dos participantes

O tamanho amostral advém da demanda atendida no ASA durante o período do estudo, desde 1987 quando se iniciou o acompanhamento dos contatos no ambulatório até dezembro de 2010, tratando-se, portanto, de uma amostra de conveniência. A casuística é composta por 7174 contatos.

A clientela do Ambulatório Souza Araújo (ASA) é composta, em sua maior parte por indivíduos da cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana, também recebendo indivíduos do estado do Rio de Janeiro, e, eventualmente, de outros estados. A demanda de pacientes atendidos é proveniente de encaminhamentos realizados por quaisquer serviços de saúde (públicos ou privados), procura espontânea ou de vigilância de contatos.

Os indivíduos acompanhados no serviço são assistidos por uma equipe multiprofissional composta por enfermeiro, auxiliares de enfermagem, assistente social, médicos (dermatologistas e neurologistas), fisioterapeuta, além de residentes de medicina e estagiários do serviço social, fisioterapia e enfermagem.

6.3. Definição de contatos e pacientes de hanseníase

Após a confirmação diagnóstica de hanseníase; clínica, e/ou bacteriológica, e/ou histopatológica; os pacientes (denominados casos índices) são orientados pelo serviço social sobre a sua forma clínica, tratamento, modo de transmissão, prevenção e sobre a importância do exame e acompanhamento de seus contatos.

Todos os indivíduos referidos pelo paciente como contatos; vivendo no mesmo domicílio ou não, com vínculo de parentesco ou não, com parentesco consanguíneo ou não; são agendados para a avaliação inicial, em data mais próxima possível do diagnóstico do caso índice.

O Ambulatório Souza Araújo, que segue as diretrizes do Ministério da Saúde, associa a identificação dos contatos apontada pelos casos índices à definição do MS, que considera contatos de pacientes de hanseníase aqueles que tenham vivido na mesma residência ou que tenham tido contato regular, como parentes e vizinhos, no período de 5 anos anteriores ao diagnóstico do caso índice (MS 2010a). Mas o ambulatório também atende todos aqueles contatos referenciados pelo caso índice independente do tempo de convivência.

6.4. Detecção de casos de hanseníase entre contatos

No período de 1987 a 1991, todos os contatos foram orientados a comparecerem no serviço de saúde anualmente. A partir de 1992 os contatos foram orientados a procurarem o serviço se houvesse alguma lesão de pele e/ou de nervos baseados nas orientações recebidas na primeira avaliação.

Levando em conta que, mesmo com a orientação de retorno ao serviço, o indivíduo pode optar por ser atendido em outra unidade de saúde e, conseqüentemente, ser notificado neste outro local; e com o objetivo de garantir que todos os contatos dos pacientes do ambulatório que adoeceram fossem incluídos neste estudo, foi realizada uma conferência no

SINAN que abrangeu o período de 2001 a 2010 através do método probabilístico de relacionamento de registros utilizando o programa RecLink (Camargo & Coeli 2000). As variáveis utilizadas foram: nome do contato, nome da mãe, sexo e data de nascimento para excluir a probabilidade de dois indivíduos serem o mesmo. Esta conferência foi realizada período de 2001 a 2010, pois somente a partir de 2001 há registro de dados da hanseníase no SINAN/MS.

Como resultado não foi encontrado registros de notificações de casos de hanseníase entre os contatos do ambulatório em outra unidade de saúde, logo, foram considerados sadios todos os contatos que não retornaram ao ambulatório.

Os casos de hanseníase detectados entre os contatos são classificados como prevalente ou incidente considerando o momento em que esses casos são diagnosticados.

Contatos prevalentes são aqueles casos detectados no primeiro exame do contato e que não tinham sido diagnosticados anteriormente por nenhum outro serviço de saúde, ou seja, a prevalência se refere à detecção do contato quando o caso índice é detectado e inicia a PQT.

Contatos incidentes são os casos novos de hanseníase diagnosticados entre os contatos durante o seguimento da coorte, isto é contatos que estavam sadios no momento do primeiro exame no serviço (na ocasião do diagnóstico do caso índice) e que desenvolveram a doença em posteriormente.

6.5. Acompanhamento dos contatos no ASA

Os contatos referidos pelo caso índice, e que comparecem para exame, são submetidos a questionário individual realizado por assistente social, com variáveis de identificação (incluindo endereço atual e anterior), demográficas (idade e sexo), socioeconômicas (escolaridade, ocupação e renda familiar), características de tipo e tempo da convivência com o caso índice. Recebem orientação quanto às formas clínicas da hanseníase, período de incubação, primeiros sinais e sintomas da doença, e são instruídos a retornarem ao serviço se houver algum sinal clínico de hanseníase.

Em seguida, os contatos são submetidos a um exame inicial, o qual é constituído, além de um exame físico detalhado, com a verificação de cicatriz de BCG, e de um exame dermatológico tradicional realizado pelo médico dermatologista, que visa identificar as lesões de pele próprias da hanseníase, pesquisando a sensibilidade nas mesmas (MS 2002).

O exame dermatológico específico para diagnóstico da hanseníase procura por lesões e sintomas típicos como: manchas esbranquiçadas (hipocrômicas), acastanhadas ou hiperemiadas, com alterações de sensibilidade (hiperestésias ou hipoestesia, choques e câimbras que evoluem para dormência); pápulas, infiltrações, tubérculos e nódulos, normalmente sem sintomas; diminuição ou queda de pêlos, localizada ou difusa, especialmente em sobrancelhas; falta ou ausência de sudorese no local. Outros sintomas também podem se manifestar: edema e cianose de extremidades, mal estar geral, febre, artralgia, coriza e feridas na cavidade nasal, e ressecamento ocular (MS 2008b).

Além da procura dos sinais e sintomas descritos anteriormente devem ser realizadas as pesquisas de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil nas lesões de pele. A sensibilidade normal depende da integridade dos troncos nervosos e das finas terminações nervosas que se encontram sob a pele, sem esta o paciente perde sua capacidade normal de perceber as sensações de pressão, tato, calor, dor e frio (MS 2002).

A avaliação neurológica compreende: a inspeção, palpação/percussão, avaliação funcional (sensibilidade, força muscular) dos nervos podendo identificar deformidades quando existentes (MS 2002, MS 2008b).

A avaliação do grau de incapacidade engloba achados das avaliações dermatológica e neurológica, na qual, também se faz uso do monofilamentos de Semmes-Weinstein para o teste de sensibilidade, onde cada filamento corresponde a um nível funcional representado por uma cor, considera-se grau zero de incapacidade a presença de resposta positiva aos filamentos 0,05 g (cor verde), 0,2 g (cor azul) e 2,0 g (cor violeta) e considera-se grau um de incapacidade ausência de resposta aos filamentos iguais ou mais pesados que 2,0 g (Violeta). Esta avaliação deve ser realizada obrigatoriamente no momento do diagnóstico e na alta, e é fundamental para o planejamento de ações de prevenção de incapacidades e para a obtenção de indicadores epidemiológicos (MS 2008b).

Após a avaliação clínica é realizada a prova imunológica dosagem de anti-PGL1 para todos os contatos, coleta de sangue e aplicação da vacina BCG em contatos sadios, quando necessário. Para a dosagem de anti-PGL1 foram utilizados diferentes testes em diferentes períodos, antes de 2003 foi utilizado o teste ML Dipstick, a partir 2003, até o presente momento foi implantado na rotina o teste ML Flow, ambos detectam a presença de anticorpos IgM em soro humano sendo espécie-específico ao glicolípido fenólico-I (PGL-I) do *M. leprae*.

Desde 1991, os contatos passaram a receber a vacina BCG intradérmica seguindo as recomendações do Ministério da Saúde. Na ausência de sinais sugestivos de hanseníase, os

contatos passaram a receber uma dose em caso de haver cicatriz vacinal de BCG e duas doses em caso de não haver cicatriz vacinal com intervalo de 6 meses entre as doses. (MS 2009).

Após a avaliação clínica, para aqueles contatos com sinais e sintomas sugestivos de hanseníase, é realizado o teste cutâneo de Mitsuda e para sua leitura é agendado um retorno em aproximadamente 30 dias; provas de histamina e baciloscopia. Em alguns casos, ainda, é realizada pela equipe da neurologia, uma biópsia de pele se houver lesão aparente, e em caso de ausência de lesão cutânea, mas com sinais de lesão neural, uma avaliação completa será feita pela neurologia com exame clínico, eletroneuromiografia e biópsia de nervo para confirmação diagnóstica.

Entre os anos de 1987 e 1988, em todos os contatos de pacientes do ambulatório, também foram realizados os testes de PPD, Fernandez e AS (antígeno solúvel) e Mitsuda como parte da realização do estudo para verificar a produção in vitro de Interferon-gama em resposta aos antígenos do *M. leprae* (Sampaio et al. 1991).

Na confirmação de hanseníase, se utiliza, para classificação das formas clínicas, a escala de Ridley-Jopling: “Borderline”-“borderline” (BB), “Borderline”-lepromatoso (BL), lepromatoso-lepromatoso (LL), “Borderline”-tuberculóide (BT), tuberculóide-tuberculóide (TT) ou hanseníase indeterminada (HI) (Ridley and Jopling 1966).

Também, se utiliza a classificação operacional, segundo a OMS: multibacilares (MB) ou paucibacilares (PB), de acordo com o resultado do Índice Baciloscópico (IB) se positivo ou negativo, respectivamente.

Após a confirmação da forma clínica é fornecida a poliquimioterapia padronizada pela OMS/MS: esquema terapêutico para casos paucibacilares (adulto e infantil) com 6 cartelas e com critério de cura de 6 doses supervisionadas no período de 6 a 9 meses; esquema terapêutico para casos multibacilares (adulto e infantil) com 12 cartelas e com critério de cura de 12 doses supervisionadas no período de 12 a 18 meses, e ainda esquemas terapêuticos alternativos em casos de reações adversas (MS 2010a).

6.6. Variáveis de Estudo

As variáveis analisadas se referem a características sócio-demográficas e epidemiológicas e a fatores individuais do contato e do caso índice, fatores domiciliares e fatores contextuais, conforme detalhado a seguir.

As variáveis foram categorizadas conforme a distribuição dos dados, ou conforme parâmetros pré-estabelecidos e reconhecidos.

Definição das variáveis

- Variáveis dependentes:

Considerando os casos prevalentes e casos incidentes, foram definidos para este estudo dois desfechos:

- Prevalência de hanseníase entre os contatos
- Taxa de incidência de hanseníase entre os contatos

- Variáveis explicativas para ambos os desfechos: Características sócio-demográficas e epidemiológicas referentes a fatores individuais do contato, e do caso índice e fatores contextuais.

Variáveis explicativas e categorizações

Fatores individuais referentes aos contatos

- Cor da pele: branca, preta e parda, definida e registrada por assistente social no momento do cadastro do indivíduo no ambulatório.
- Cicatriz da vacina BCG: Com cicatriz e sem cicatriz.
- Vacina BCG (aplicada no momento da avaliação inicial no serviço): Sim e Não
- Idade: 0 a 14 anos, \geq 15 anos

- Sexo: Feminino e Masculino

- Anos de estudo:
 - > 10 anos de estudo = Pós-graduação + Universitário completo + Universitário incompleto + Secundário completo
 - 4 a 10 anos de estudo = Secundário incompleto + Primário completo
 - até 4 anos de estudo = Primário incompleto + alfabetizado + analfabeto:

- Consangüinidade: Consangüíneo (tio, sobrinho, avô, neto e primo; mãe pai; irmão e filho) e não consanguíneo (amigo, colega de trabalho, chefe, vizinho, enteado, sogro, cunhado, genro, nora, concunhado, madrasta, padrasto e afilhado; cônjuge, noivo e namorado)

- Parentesco: estratificado segundo parentesco consangüíneo ou não e demais vínculos, que não representam parentesco.
 - Não consanguíneo:
 - Amigo, colega de trabalho, chefe, vizinho, enteado, sogro, cunhado, genro, nora, concunhado, madrasta, padrasto, afilhado.
 - Cônjuge, namorado e noivo.
 - Consanguíneo
 - Tio, sobrinho, avô, neto e primo
 - Mãe e pai
 - Irmão
 - Filho

Fatores relacionados ao caso índice

- IB (índice baciloscópio) pela escala logarítmica de Ridley:
 - 0 = carga bacilar (PB)
 - 0,1 a 3,0 = baixa carga bacilar (MB)
 - >3,0 = alta carga bacilar (MB)

- Forma Clínica de acordo com Ridley-Jopling e acrescidas das formas, neural pura, e nodular infantil, que também são atendidas no Ambulatório Souza Araújo:

- BT – “Borderline”-tuberculóide
 - TT – Tuberculóide-tuberculóide
 - I – Indeterminada
 - BB – ”Borderline”-”borderline”
 - BL – ”Borderline”-lepromatoso
 - LL – Lepromatoso-lepromatoso
 - NI – Nodular infantil
 - NP – Neural pura
- Classificação operacional segundo Organização Mundial de Saúde:
- MB – multibacilar
 - PB – paucibacilar
- Grau de Incapacidade física (GI) segundo critérios da Organização Mundial de Saúde:
- 0 = Nenhum problema com olhos, mãos e pés devido à hanseníase.
 - 1 = Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos. Diminuição ou perda de sensibilidade nas mãos e/ou pés
 - 2 = Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m de distância. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo.

Fatores domiciliares do contato

- Tipo de convivência com o caso índice:
 - Intra-domiciliar: mesma casa, mesmo quarto e mesmo leito
 - Extra-domiciliar: mesmo terreno ou outro (vizinhança, trabalho, escola, etc.)
- Tempo de convivência com o caso índice (utilizada categoria conforme preconizado pelo Ministério da Saúde)
 - 0 a 5 anos
 - > 5 anos (número final estabelecido conforme a disponibilidade de dados).

Fatores contextuais do contato

- Município de residência

- Utilizado o município onde constou o endereço com maior tempo de residência (de acordo com os registros de endereço de residência anterior e atual). Esta variável é composta dos seguintes municípios: Rio de Janeiro, Belford Roxo, Duque de Caxias, Magé, Nova Iguaçu, São João de Meriti e Rio de Janeiro.

- Tempo de residência:

- 0 a 10 anos

- >10 anos

6.7. Análise Estatística

Considerando os desfechos prevalência e incidência na coorte do estudo, as análises foram estruturadas para o estudo de prevalência e para o estudo de incidência separadamente. Para ambos, os contatos sadios foram utilizados como grupo de comparação.

No presente estudo, a análise de prevalência se refere à prevalência entre contatos no momento do diagnóstico do caso índice, e não à prevalência no término do estudo, portanto essa análise inclui apenas os contatos detectados no momento do primeiro exame no serviço e que nunca tinham sido detectados antes.

A análise da prevalência do contato no momento do diagnóstico do caso índice pode possibilitar a identificação de fatores que se associam à hanseníase na ausência do efeito das intervenções implementadas após detecção do caso índice, pode avaliar a carga de exposição (caso índice e contatos já doentes) e define o perfil do indivíduo doente.

A análise de incidência possibilita identificar fatores de risco para a hanseníase entre contatos, refletindo os fatores que independente da carga da doença (exposição contínua ao indivíduo bacilífero, carga bacilar) e das intervenções e medidas de controle (tratamento do caso índice, aplicação da vacina BCG no contato) que desempenham papel importante no adoecimento do contato.

Levando em conta o interesse nas variáveis parentesco (do contato com o caso índice) e município de residência do contato, e sendo que esta última não está disponível para a totalidade dos contatos estudados, optou-se por realizar análises em separado, primeiramente considerando a totalidade de registros (7174 contatos), porém sem inclusão da variável município de residência, e outra análise considerando o subgrupo de contatos cuja informação do município de residência estava disponível (4039 contatos).

Cada uma das análises (prevalência e incidência) contempla análises considerando a totalidade das observações disponíveis e análises considerando os registros disponíveis para a variável município de residência.

As análises de prevalência e incidência foram divididas em três etapas. Foram analisadas todas as variáveis mencionadas anteriormente na primeira etapa (análise univariada) e na segunda etapa (análise bivariada), mas na terceira etapa (análise multivariada) nos modelos finais foram consideradas variáveis com significância estatística (nível de significância de 5%) na análise bivariada, ou variáveis de controle de efeito, ou variáveis com relevância epidemiológica já reconhecida.

Etapas da Análise Estatística:

- 1ª Etapa: Análise Univariada: proporcionou a exploração da informação existente em cada variável separadamente, tanto para prevalência como na incidência.

- 2ª Etapa: Análise Bivariada:
 - Análises de Prevalência: realizadas análises bivariadas para medir a associação com o adoecimento e cada variável separadamente através de regressão logística simples, onde foram obtidas odds ratio (OR) ou razão de chance considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%. A razão de chances é uma medida adequada para avaliar associação com casos prevalentes, que pode fornecer, segundo certas condições, uma boa estimativa do risco relativo (Szklo & Nieto 2000).

 - Análises de Incidência: realizadas análises bivariadas para medir a associação com o adoecimento e cada variável separadamente através da

regressão de Poisson simples nas quais foram obtidos riscos relativos (RR) ou razões de risco através de densidades de incidência.

- 3ª Etapa: Análise Multivariada:

- Análises de Prevalência: utilizou-se regressão logística ajustando os modelos finais com variáveis com associação estatisticamente significativa (em nível de significância de 5%) na análise bivariada, ou variáveis consideradas de controle de efeito ou de relevância epidemiológica já estabelecida.

- Análises de Incidência: utilizou-se regressão de Poisson ajustando os modelos finais com variáveis com associação estatisticamente significativa (em nível de significância de 5%) na análise bivariada, ou variáveis consideradas de controle de efeito ou de relevância epidemiológica já estabelecida.

Considerando que a coorte do estudo foi uma coorte aberta, onde cada indivíduo apresenta tempo de acompanhamento diferente, optou-se por utilizar a densidade de incidência, que considera pessoa-tempo para avaliar a incidência entre os contatos (Szklo & Nieto 2000).

Os modelos estatísticos tradicionais apresentam como um de seus pressupostos a independência entre as observações, porém, neste estudo, os contatos referentes a cada caso índice podem apresentar características similares, uma vez que estão sujeitos a uma determinada condição de exposição. Esta situação será levada em consideração nas análises bivariadas e multivariadas (nas regressões logísticas e de Poisson) através da utilização de métodos de estimação robusta, que consideram a estrutura de correlação entre os contatos dentro do cluster relacionado a cada caso índice (Diggle et al. 2002).

Foram utilizados os pacotes estatísticos SPSS versão 16.0 e STATA versão 8.0.

7. RESULTADOS

Entre o ano de 1987 até dezembro de 2010 foram registrados e acompanhados 7174 contatos referentes a 1449 casos índices com uma média de 5 (desvio-padrão= 4,2) contatos por caso índice no Ambulatório Souza Araújo/FIOCRUZ.

Considerando que este estudo avaliou fatores relacionados à prevalência e incidência de hanseníase entre os contatos de pacientes de hanseníase, os resultados foram apresentados em separado conforme as análises realizadas.

Algumas das variáveis escolhidas não apresentam completude de registros, portanto, as variáveis do estudo apresentam número total de observações diferentes.

Foram calculadas as freqüências de todas as variáveis do estudo, apresentando as características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos. Em seguida são apresentadas a prevalência e incidência segundo as variáveis estudadas. E finalmente são apresentados os resultados das análises bivariadas e multivariadas dos fatores associados à incidência e prevalência.

7.1. Análise da Relação entre Parentesco do Contato com o Caso Índice e Prevalência

Para a análise de prevalência foram excluídos os casos incidentes do período de observação. Esta análise incluiu 7012 contatos de 1360 casos índices com uma média de 4,8 (desvio-padrão= 4) contatos por caso índice.

No período de estudo, de 1987 até dezembro de 2010, já no primeiro exame dos contatos, logo após o diagnóstico do caso índice, foram diagnosticados 343/7012 (4,9%) contatos prevalentes.

7.1.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos

Observou-se uma predominância de gênero feminino: 4040/7012 (57,6%), da faixa etária ≥ 15 anos 4723/7012 (67,4%), da cor da pele branca: 3929/6790 (57,9%). Com relação aos anos de estudo, a categoria de até 4 anos de estudo foi predominante: 4443/7007 (63,4%) e os contatos consangüíneos são a maioria: 5187/6868 (74%).

As categorias da variável parentesco se apresentaram nas seguintes freqüências em ordem decrescente: filho: 1890/7008 (27%); tio, sobrinho, primo, avô e neto: 1853/7008

(26,4%); amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consangüíneos: 941/7008 (13,4%); irmão: 916/7008 (13,1%); cônjuge, noivo e namorado: 878/7008 (12,5%) e por fim a categoria mãe e pai: 530/7008 (7,6%).

A convivência intra-domiciliar com o caso índice foi maioria: 4009/7012 (57,2%); o tempo de convivência com o caso índice que predominou foi o de mais de 5 anos: 5326/7012 (76%).

A presença de cicatriz de BCG aplicada na infância foi majoritária: 4627/7012 (66%).

A maioria dos contatos é proveniente de casos índices com classificação operacional multibacilar (MB): 4883/6968 (70,1%).

Em relação ao índice baciloscópico (IB) do caso índice a maior proporção de contatos foi encontrada na categoria que engloba valores entre 0,1 a 3,0: 2733/6966 (39,2%).

O diagnóstico clínico do caso índice com maior número de contatos foi BL (“Borderline”-lepromatoso): 1950/6919 (28,2%) contatos, seguido de LL (Lepromatoso-lepromatoso): 1811/6919 (26,2%), BT (“Borderline”-tuberculóide): 1469/6919 (21,2%), BB (“Borderline”-“borderline”): 1063/6919 (15,4%), I (indeterminada): 331/6919 (4,8%), NP (neural pura): 221/6919 (3,2%), TT (tuberculóide-tuberculóide): 45/6919 (0,7%) e por fim NI (nodular infantil): 29/6919 (0,4%) contatos.

Na avaliação do grau de incapacidade do caso índice o maior número de contatos foi encontrado em grau 0: 3732/6979 (53,5%), seguido do grau 1: 1915/6979 (27,4%), e por fim grau 2: 1332/6979 (19,1%).

7.1.2. Prevalência de hanseníase entre contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas.

Para cada variável de estudo, referentes aos contatos e casos índices desta primeira análise de prevalência, foi observada a distribuição dos contatos sadios e doentes (prevalentes) conforme Tabela 7.1.

Foi observada uma maior prevalência entre os homens: 150/2972 (5,2%), e segundo a faixa etária, o adoecimento foi maior entre aqueles com 15 anos ou mais: 255/4723 (5,4%).

Já com relação à cor da pele o adoecimento foi mais predominante entre aqueles com cor preta e parda: 155/2861 (5,4%). A variável anos de estudo apresentou maior proporção de

doentes na categoria de até 4 anos de estudo: 263/4443 (5,9%). O grupo de contatos consanguíneos apresentou maior adoecimento: 278/5187 (5,4%).

Em relação ao parentesco, o número de doentes entre os contatos foi encontrado nas seguintes proporções em ordem decrescente: mãe e pai com 43/530 (8,1%), irmão 73/916 (8%), filho 94/1890 (5%), cônjuge, noivo e namorado 39/878 (4,4%) e tio, sobrinho, primos, avó e neto 68/1853 (3,7%) e por fim amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consanguíneos apresentou 24/941 (2,6%) doentes.

A prevalência foi maior para a convivência intra-domiciliar com o caso índice: 227/4009 (5,7%) assim como para o tempo de convivência, acima de 5 anos: 297/5326 (5,6%).

A prevalência de contatos doentes foi maior entre aqueles que não possuíam cicatriz de vacina BCG recebida na infância: 212/2385 (8,9%).

Com relação às variáveis relacionadas ao caso índice, a classificação operacional MB apresentou maior prevalência de contatos doentes: 300/4883 (6,1%), assim como IB > 3,0: 203/2733 (7,4%) e a forma clínica LL do caso índice: 180/1811 (9,9%). Já para a variável grau de incapacidade do caso índice, na categoria referente à classificação grau 3 foi encontrado um maior adoecimento entre os contatos: 74/1332 (5,5%).

7.1.3. Fatores associados à prevalência de hanseníase entre contatos (análise bivariada e análise multivariada)

As estimativas das razões de chances (OR) obtidas através da regressão logística bivariada para as variáveis estudadas estão apresentadas na Tabela 7.1.

Associação significativa foi observada entre os contatos prevalentes e: cor da pele preta e parda (OR=1,46, 95% IC=1,14-1,88) sendo a referência a cor branca; anos de estudo de até 4 anos (OR=2,41; 95% IC=1,65-3,53) comparada à categoria > 10 anos; consanguinidade com o caso índice (OR=1,58; 95% IC=1,19-2,11), convivência intra-domiciliar com o caso índice (OR=1,49; 95% IC=1,17-1,90) e tempo de convivência com o caso índice acima de 5 anos (OR= 2,11; 95% IC=1,51-2,93).

Na variável parentesco foi encontrada associação significativa com o adoecimento nas categorias: mãe e pai (OR=3,37; 95% IC=2,04-5,57), irmão (OR=3,31; 95% IC=2,07-5,30), filho (OR=2,00; 95% IC=1,26-3,17) e cônjuge, noivo e namorado (OR=1,78; 95% IC=1,10-2,88). A categoria tio, sobrinho, primo, avô e neto não apresentou significância

estatística no adoecimento (OR=1,46; 95% IC=0,89-2,37). A categoria de referência foi a do grupo de amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consanguíneos.

A presença da cicatriz de BCG apresentou proteção para o adoecimento (OR=0,30; 95% IC=0,24-0,38), assim como a faixa etária de 0-14 anos foi protetora para a doença (OR=0,70; 95% IC=0,53-0,93).

Com relação às variáveis referentes aos casos índices houve associação significativa entre a hanseníase e as variáveis: classificação operacional MB (OR=3,11; 95% IC=2,16-4,46) comparada à categoria PB, IB categoria 0,1 - 3,0 (OR=2,27; 95% IC=1,51-3,39) e categoria >3 (OR=3,73; 95% IC=2,59-5,37) comparadas ao IB igual a 0.

Na variável diagnóstico clínico duas categorias mostraram proteção ao adoecimento dos contatos: I (OR=0,21; 95% IC=0,43-0,99) e BB (OR=0,23; 95% IC=0,61-0,88) em comparação com a forma NI. A categoria TT foi excluída da análise por não apresentar doentes na coorte. A variável grau de incapacidade do caso índice não mostrou associação estatisticamente significativa com o adoecimento dos contatos.

A análise de regressão multivariada é mostrada, também, na Tabela 7.1.

O número total de observações, nesta primeira análise multivariada da prevalência, foi de 6739 contatos.

A variável consanguinidade foi excluída do modelo final por apresentar colinearidade com a variável parentesco.

A variável gênero foi mantida no modelo multivariado, apesar de não significativa na análise bivariada, como variável de controle sócio-demográfico.

Sobre as variáveis referentes ao caso índice: classificação operacional foi excluída do modelo final por não se apresentar significativa na presença da variável IB, a variável diagnóstico clínico não foi incluída devido a maioria das categorias na análise bivariada não serem significativas. A variável grau de incapacidade do caso índice não foi incluída no modelo por não ter sido significativa na análise bivariada.

No modelo final desta primeira análise de prevalência foi encontrada associação significativa entre o adoecimento dos contatos e as seguintes variáveis: cor da pele preta e parda bivariada (OR=1,32; 95% IC=1,02-1,70), assim como escolaridade de até 4 anos (OR=2,18; 95% IC=1,42-3,35). As variáveis: tipo de convivência intra-domiciliar (OR=1,33; 95% IC=1,00-1,77) e tempo de convivência > 5 anos (OR=1,48; 95% IC=1,02-2,15) com o caso índice também permaneceram associadas com o adoecimento na análise multivariada.

Na variável parentesco, no modelo final controlado pelas outras variáveis, a categoria cônjuge, noivo e namorado perdeu a significância estatística (OR=1,25; 95% IC=0,74-2,11);

tio, sobrinho, primo, avô e neto se manteve não significativo (OR=1,70; 95% IC=0,98-2,94); mãe e pai perdeu a significância estatística (OR=1,69; 95% IC=0,97-2,96). Por outro lado, os parentescos irmão (OR=2,75; 95% IC=1,65-4,57) e filho (OR=2,00; 95% IC=0,22-0,41) se mantiveram associados ao desfecho de adoecimento.

A presença de cicatriz de BCG continuou apresentando efeito protetor para o adoecimento (OR=0,30; 95% IC=0,22-0,41), mesmo com o controle das demais variáveis.

Assim como na análise bivariada, a variável IB se apresentou associada à prevalência nas categorias 0,1-3,0 (OR=2,54; 95% IC= 1,62-3,98) e >3 (OR=4,21; 95% IC= 2,78-6,36).

Tabela 7.1. Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Parentesco com o Caso Índice e Prevalência - Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Gênero						
Feminino	4040	193 (4,7)	1		1	
Masculino	2972	150 (5,2)	1,06 (0,85-1,32)	0,609	1,06 (0,82-1,37)	0,643
Total	7012	343				
Faixa Etária						
0 a14 anos	2289	88 (3,8)	0,70 (0,53-0,93)	0,014	0,99 (0,68-1,44)	0,941
≥15 anos	4723	255 (5,4)	1		1	
Total	7012	343				
Cor da Pele						
Branca	3926	148 (3,8)	1		1	
Preta e Parda	2861	155 (5,4)	1,46 (1,14-1,88)	0,003	1,32 (1,02-1,70)	0,034
Total	6787	303				
Anos de Estudo						
> 10anos	1378	35 (2,5)	1		1	
4 a 10 anos	1186	42 (3,5)	1,41 (0,90-2,21)	0,136	1,33 (0,81-2,18)	0,253
até 4 anos	4443	263 (5,9)	2,41 (1,65-3,53)	<0,001	2,18 (1,42-3,35)	<0,001
Total	7007	340				

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Consanguinidade						
Não consanguíneo	1821	63 (3,5)	1		–	–
Consanguíneo	5187	278 (5,4)	1,58 (1,19-2,11)	0,002		
Total	7008	341				
Parentesco						
Amigo, Chefe, Vizinho, Enteadado, Madrasta, Padrasto, Sogro, Nora, Genro, Cunhado, Afilhado, Padrinho, Concunhado	941	24 (2,6)	1		1	
Conjuge, Noivo, Namorado	878	39 (4,4)	1,78 (1,10-2,88)	0,02	1,25 (0,74-2,11)	0,404
Tio, Sobrinho, Primo, Avô e Neto	1853	68 (3,7)	1,46 (0,89-2,37)	0,132	1,70 (0,98-2,94)	0,058
Mãe e Pai	530	43 (8,1)	3,37 (2,04-5,57)	<0,001	1,69 (0,97-2,96)	0,065
Irmão	916	73 (8,0)	3,31 (2,07-5,30)	<0,001	2,75 (1,65-4,57)	<0,001
Filho	1890	94 (5,0)	2,00 (1,26-3,17)	0,003	2,00 (1,18-3,39)	0,01
Total	7008	341				

Variáveis dos Contatos Tipo de Convivência	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Extra-domiciliar	3003	116 (3,9)	1		1	
Intra-domiciliar	4009	227 (5,7)	1,49 (1,17-1,90)	<0,001	1,33 (1,00-1,77)	0,048
Total	7012	343				
Tempo de Convivência						
0 - 5 anos	1686	46 (2,7)	1		1	
Mais de 5 anos	5326	297 (5,6)	2,11 (1,51-2,93)	<0,001	1,48 (1,02-2,15)	0,041
Total	7012	343				
Cicatriz de BCG						
0 - sem cicatriz	2385	212 (8,9)	1		1	
1 - com cicatriz	4627	131 (2,8)	0,30 (0,24-0,38)	<0,001	0,30 (0,22-0,41)	1
Total	7012	343				
Variáveis dos Casos Índices Classificação Operacional						
PB - Paucibacilar	2085	43 (2,1)	1		—	
MB - Multibacilar	4883	300 (6,1)	3,11 (2,16-4,46)	<0,001		
Total	6968	343				

Variáveis dos Casos Índices Índice Baciloscópico (IB)	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
0	2232	47 (2,1)	1		1	
0,1 a 3,0	2001	93 (4,6)	2,27 (1,51-3,39)	<0,001	2,54 (1,62-3,98)	<0,001
> 3	2733	203 (7,4)	3,73 (2,59-5,37)	<0,001	4,21 (2,78-6,36)	<0,001
Total	6966	343				

Diagnóstico Clínico

NI - nodular infantil	29	2 (6,9)	1			
NP - neural pura	221	1 (0,5)	0,61 (0,01-0,61)	0,017		
BT - borderline-tuberculóide	1469	38 (2,6)	0,36 (0,10-1,22)	0,102		
TT - tuberculóide-tuberculóide	45	0	–	–	–	–
I - indeterminada	331	5 (1,5)	0,21 (0,43-0,99)	0,048		
BB - borderline-borderline	1063	18 (1,7)	0,23 (0,61-0,88)	0,032		
BL - borderline-lepromatosa	1950	91 (4,6)	0,66 (0,20-2,21)	0,501		
LL - lepromatosa-lepromatosa	1811	180 (9,9)	1,49 (0,45-4,93)	0,513		
Total	6919	335				

Grau de Incapacidade

Grau 0	3732	170 (4,6)	1			
Grau 1	1915	98 (5,1)	1,13 (0,80-1,60)	0,489	–	–
Grau 2	1332	74 (5,5)	1,23 (0,86-1,76)	0,254		
Total	6979	342				

7.2. Análise da Relação entre o Município de Residência do Contato e Prevalência

Nesta segunda análise de prevalência também foram excluídos os casos incidentes do período de observação, e utilizados dados referentes aos contatos de pacientes de hanseníase conforme seus endereços de residência.

Levando em conta que a maior parte dos pacientes e contatos atendidos no Ambulatório Souza Araújo são provenientes da cidade do Rio de Janeiro e sua região metropolitana, selecionamos os municípios com maior número de atendimentos na unidade: Rio de Janeiro, Belford Roxo, Duque de Caxias, Magé, Nova Iguaçu e São João de Meriti para análise.

Estes estudo incluiu 3953 contatos (não foram incluídos contatos doentes e sadios que não possuíam registro de município de residência) de 757 casos índices com uma média de 4,6 (desvio-padrão= 3,7) contatos por caso índice. Sendo entre estes 148/3953 (3,7%) contatos prevalentes.

7.2.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos

A maioria dos contatos analisados residia no Rio de Janeiro: 2174/3953 (55%), seguido de Duque de Caxias: 566/3953 (14,3%), Nova Iguaçu: 452/3953 (11,4%), São João de Meriti: 390/3953 (9,9%), Belford Roxo: 219/3953 (5,5%) e por fim Magé: 152/3953 (3,8%).

O gênero feminino foi predominante: 2350/3953 (59,5%), assim como a faixa etária ≥ 15 anos: 2977/3953 (75,3%), a cor da pele branca: 2185/3829 (57,1%) e a categoria anos de estudos até 4 anos: 2265/3948 (57,4%). Contatos consanguíneos foram a maior proporção: 2741/3952 (69,4%).

Em relação à variável parentesco as categorias se apresentaram nas seguintes frequências em ordem decrescente: filho 1002/3952 (25,4%); tio, sobrinho, primo, avô e neto 893/3952 (22,6%); amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consanguíneos: 622/3953 (15,7%); cônjuge, noivo e namorado 588/3952 (14,9%); irmão 501/3952 (12,7%) e mãe e pai 346/3952 (8,8%).

A convivência intra-domiciliar com o caso índice foi maioria: 2242/3953 (56,7%), assim como o maior tempo de convivência, acima de 5 anos: 3179/3953 (80,4%), predominou o tempo de residência de 10 anos ou mais: 2043/3953 (51,7%).

A cicatriz de BCG foi presente em: 2521/3953 (63,7%) contatos.

A maioria dos contatos é proveniente de casos índices com classificação operacional MB: 2658/3917 (67,9%) e IB >3,0: 1600/3912 (40,9%), seguido de IB 0: 1314/3912 (33,6%).

O diagnóstico clínico do caso índice com maior número de contatos foi BL: 1047/3898 (26,9%), seguido de LL: 1021/3898 (26,2%), BT: 845/3898 (21,7%), BB: 553/3898 (14,2%), I: 235/3898 (6,3%), NP: 140/3898 (3,6%), TT: 35/3898 (0,9%) e por fim NI: 22/3898 (0,6%).

Na avaliação do grau de incapacidade do caso índice o maior número de contatos foi encontrado para grau 0: 2111/3926 (53,8%), seguido do grau 1: 1083/3926 (27,6%), e por fim grau 2: 732/3926 (18,6%) contatos.

7.2.2. Prevalência de hanseníase entre contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas

Para cada variável de estudo, referentes aos contatos e casos índices, foi observada a distribuição dos contatos sadios e doentes (prevalentes) conforme Tabela 7.2.

Maior proporção de adoecimento foi encontrada entre os contatos residentes no município de Magé: 13/152 (8,6%).

Houve uma maior prevalência entre as mulheres: 95/2350 (4,1%) e, segundo a faixa etária, o adoecimento foi maior na faixa etária de ≥ 15 anos: 119/2977 (4%), na variável cor da pele o adoecimento foi proporcionalmente mais frequente na categoria preta e parda 71/1644 (4,3%). A variável anos de estudo apresentou maior proporção de doentes na categoria de até 4 anos de estudo: 108/2265 (4,8%). O grupo de contatos consanguíneos apresentou maior adoecimento: 116/2741 (4,2%).

Em relação ao parentesco, o número de doentes entre contatos foi encontrado nas seguintes proporções em ordem decrescente: irmão 33/501 (6,6%), seguido de mãe e pai 16/346 (4,6%); filho 41/1002 (4,1%); cônjuge, noivo e namorado 23/588 (3,9%); tio, sobrinho, primo, avô e neto 26/893 (2,9%) e por fim amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consanguíneos 9/622 (1,4%) de adoecimento.

A convivência intra-domiciliar com o caso índice apresentou maior adoecimento 92/2242 (4,1%), assim como o tempo de convivência superior a 5 anos, 130/3179 (4,1%).

A proporção de doentes foi maior entre os contatos sem cicatriz de BCG: 84/1432 (6%) contatos prevalentes.

A prevalência de contatos doentes foi maior entre aqueles com tempo de residência maior de 10 anos: 83/2043 (4,1%).

Com relação às variáveis referentes ao caso índice, a classificação MB apresentou maior prevalência de contatos doentes: 128/2658 (4,8%), assim como IB >3,0: 96/1600 (6%), o diagnóstico clínico LL: 88/1021 (8,6%). Já na variável grau de incapacidade do caso índice, na categoria referente à classificação grau 0 foi encontrado um maior adoecimento entre os contatos: 86/2111 (4,1%).

7.2.3. Fatores associados à prevalência de hanseníase entre contatos (análise bivariada e análise multivariada)

As estimativas das razões de chances (OR) obtidas através da regressão logística bivariada estão apresentadas na Tabela 7.2.

Associação significativa foi observada para a hanseníase entre os contatos desta segunda análise de prevalência nas seguintes variáveis: município de residência Magé (OR=2,90; 95% IC=1,56-5,37) comparado ao município do Rio de Janeiro, anos de estudo de até 4 anos (OR=2,75; 95% IC=1,59-4,76) comparada à categoria > 10 anos de estudo, consangüinidade com o caso índice (OR=1,63; 95% IC=1,10-2,40), tempo de convivência com o caso índice > 5 anos (OR= 1,79; 95% IC=1,06-3,03).

Na variável parentesco foi encontrada associação significativa com o adoecimento nas categorias cônjuge, noivo e namorado (OR=2,77; 95% IC=1,27-6,05), mãe e pai (OR=3,30; 95% IC=1,46-7,45), irmão (OR=4,82; 95% IC=2,26-10,19) e filho (OR=2,91; 95% IC=1,39-6,09). A categoria tio, sobrinho, primo, avô e neto não apresentou significância estatística (OR=2,04; 95% IC=0,94-4,43). A categoria de referência foi a do grupo de amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consangüíneos.

A presença da cicatriz de BCG aplicada na infância se mostrou fator de proteção para o adoecimento OR=0,42; 95% IC=0,29-0,59).

Com relação às variáveis referentes aos casos índices houve associação significativa com as variáveis: classificação operacional MB (OR=3,13; 95% IC=1,85-5,30) comparada à categoria PB, IB categoria 0,1 e 3,0 (OR=2,33; 95% IC=1,27-4,29) e categoria >3 (OR=4,35; 95% IC=2,50-7,58) comparadas à categoria 0.

A variável diagnóstico clínico, assim como a variável grau de incapacidade do caso índice não se mostrou associada à prevalência entre os contatos.

A análise de regressão multivariada é mostrada, também, na Tabela 7.2.

O número total de observações, nesta segunda análise multivariada de prevalência, foi de 3784 contatos.

As variáveis: gênero, faixa etária e cor da pele foram mantidas no modelo multivariado, apesar de não significativas na análise bivariada, como variáveis de controle sócio-demográfico.

A variável consangüinidade foi excluída do modelo final por apresentar colinearidade com a variável parentesco, assim como na primeira análise de prevalência. A variável tempo de residência não foi incluída no modelo final por não apresentar significância estatística na análise bivariada.

A variável tipo de convivência com o caso índice foi mantida no modelo final, apesar de não ser significativa na análise bivariada, devido a sua importância epidemiológica na cadeia de transmissão da hanseníase.

Com relação às variáveis referentes ao caso índice: classificação operacional foi excluída do modelo final por se apresentar não significativa na presença da variável IB, a variável diagnóstico clínico não foi incluída, pois nenhuma categoria se demonstrou associada ao desfecho na análise bivariada. A variável grau de incapacidade não foi incluída no modelo por não ter sido significativa na análise bivariada.

No modelo final desta segunda análise de prevalência foi encontrada associação significativa entre o adoecimento e as seguintes variáveis: o município de Magé (OR=2,44; 95% IC=1,18-5,02) manteve a associação significativa, assim como anos de estudo até 4 anos (OR=2,44; 95% IC=1,36-4,36) e o IB nas categorias: 0,1-0,3 (OR=2,23; 95% IC= 1,19-4,19) e >3 (OR=4,53; 95% IC=2,55-8,05). A presença de cicatriz de BCG continuou apresentando efeito protetor para o adoecimento (OR=0,42; 95% IC=0,29-0,70), mesmo com o controle das demais variáveis.

Na variável parentesco houve algumas alterações no modelo final controlado pelas outras variáveis: a categoria cônjuge, noivo e namorado perdeu a significância estatística (OR=2,15; 95% IC=0,93-4,97); a categoria tio, sobrinho, primo, avô e neto passou a ser significativa (OR=2,77; 95% IC=1,16-6,60) e o grupo composto por mãe e pai perdeu a significância estatística (OR=1,98; 95% IC=0,81-4,80). Por outro lado, irmão (OR=4,64; 95% IC=2,07-10,37) e filho (OR=3,93; 95% IC=1,74-8,86) se mantiveram associados à prevalência entre os contatos.

Tabela 7.2. Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Município de Residência e Prevalência - Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Município de Residência						
Rio de Janeiro	2174	68 (3,1)	1		1	
Belford Roxo	219	10 (4,6)	1,48 (0,71-3,10)	0,296	0,92 (0,39-2,17)	0,843
Duque de Caxias	566	23 (4,1)	1,31 (0,76-2,27)	0,331	0,99 (0,56-1,77)	0,978
Magé	152	13 (8,6)	2,90 (1,56-5,37)	0,001	2,44 (1,18-5,02)	0,016
Nova Iguaçu	452	16 (3,5)	1,14 (0,59-2,19)	0,703	0,92 (0,48-1,77)	0,801
São João de Meriti	390	18 (4,6)	1,50 (0,77-2,92)	0,233	1,24 (0,63-2,42)	0,535
Total	3953	148				
Gênero						
Feminino	2350	95 (4,0)	1		1	
Masculino	1603	53 (3,3)	0,81 (0,57-1,15)	0,244	0,84 (0,58-1,21)	0,384
Total	3953	148				
Faixa Etária						
0 a 14 anos	976	29 (3,0)	0,74 (0,48-1,13)	0,161	0,68 (0,38-1,21)	0,189
≥ 15 anos	2977	119 (4,0)	1		1	
Total	3953	148				

Variáveis dos Contatos Cor da Pele	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Branca	2185	72 (3,3)	1		1	
Preta e Parda	1644	71 (4,3)	1,32 (0,91-1,92)	0,138	1,16 (0,77-1,74)	0,476
Total	3829	143				
Anos de Estudo						
> 10anos	952	17 (1,8)	1		1	
4 a 10 anos	731	20 (2,7)	1,55 (0,82-2,91)	0,177	1,22 (0,62-2,41)	0,564
até 4 anos	2265	108 (4,8)	2,75 (1,59-4,76)	<0,001	2,44 (1,36-4,36)	0,003
Total	3948	145				
Consanguinidade						
Não consanguíneo	1211	32 (2,6)	1		–	–
Consanguíneo	2741	116 (4,2)	1,63 (1,10-2,40)	0,014		
Total	3952	148				

Variáveis dos Contatos Parentesco	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Amigo, Chefe, Vizinho, Enteadado, Madrasta, Padrasto, Sogro, Nora, Genro, Cunhado, Afilhado, Padrinho, Concunhado	622	9 (1,4)	1		1	
Conjuge, Noivo, Namorado	588	23 (3,9)	2,77 (1,27-6,05)	0,01	2,15 (0,93-4,97)	0,073
Tio, Sobrinho, Primo, Avô e Neto	893	26 (2,9)	2,04 (0,94-4,43)	0,071	2,77 (1,16-6,60)	0,022
Mãe e Pai	346	16 (4,6)	3,30 (1,46-7,45)	0,004	1,98 (0,81-4,80)	0,13
Irmão	501	33 (6,6)	4,82 (2,26-10,19)	<0,001	4,64 (2,07-10,37)	<0,001
Filho	1002	41 (4,1)	2,91 (1,39-6,09)	0,005	3,93 (1,74-8,86)	0,001
Total	3952	148				
Tipo de Convivência						
Extra-domiciliar	1711	56 (3,3)	1		1	
Intra-domiciliar	2242	92 (4,1)	1,26 (0,87-1,83)	0,214	1,16 (0,74-1,82)	0,523
Total	3953	148				

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
Tempo de Convivência						
0 - 5 anos	774	18 (2,3)	1		1	
Mais de 5 anos	3179	130 (4,1)	1,79 (1,06-3,03)	0,03	1,25 (0,69-2,27)	0,469
Total	3953	148				
Cicatriz de BCG						
0 - sem cicatriz	1432	84 (5,9)	1		1	
1 - com cicatriz	2521	64 (2,5)	0,42 (0,29-0,59)	<0,001	0,45 (0,29-0,70)	<0,001
Total	3953	148				
Tempo de residência						
0 - 10 anos	1910	65 (3,4)	1		—	
Mais de 10 anos	2043	83 (4,1)	1,20 (0,84-1,72)	0,314		
Total	3953	148				
Variáveis dos Casos Índices						
Classificação Operacional						
PB - Paucibacilar	1259	20 (1,6)	1		—	
MB - Multibacilar	2658	128 (4,8)	3,13 (1,85-5,30)	<0,001		
Total	3917	148				

Variáveis dos Casos Índices Índice Baciloscópico (IB)	Total	Doentes (%)	OR Bruta (95%IC)	p valor	OR Ajustada (95%IC)	p valor
0	1314	19 (1,4)	1		1	
0,1 a 3,0	998	33 (3,3)	2,33 (1,27-4,29)	0,007	2,23 (1,19-4,19)	0,012
> 3	1600	96 (6,0)	4,35 (2,50-7,58)	<0,001	4,53 (2,55-8,05)	<0,001
Total	3912	148				

Diagnóstico Clínico

NI - nodular infantil	22	1 (4,5)	1			
NP - neural pura	140	1 (0,7)	0,15 (0,01-2,56)	0,191		
BT - borderline-tuberculóide	845	14 (1,7)	0,35 (0,04-2,93)	0,335		
TT - tuberculóide-tuberculóide	35	0	–	–	–	–
I - indeterminada	235	3 (1,3)	0,27 (0,02-3,29)	0,306		
BB - borderline-borderline	553	6 (1,1)	0,23 (0,26-2,07)	0,19		
BL - borderline-lepromatosa	1047	34 (3,2)	0,70(0,09-5,60)	0,741		
LL - lepromatosa-lepromatosa	1021	88 (8,6)	1,98 (0,25-15,44)	0,514		
Total	3898	147				

Grau de Incapacidade

Grau 0	2111	86 (4,1)	1			
Grau 1	1083	37 (3,4)	0,83 (0,52-1,34)	0,449	–	–
Grau 2	732	25 (3,4)	0,83 (0,49-1,41)	0,496		
Total	3926	148				

7.3. Análise da Relação entre Parentesco do Contato com o Caso Índice e Incidência

Para a análise de incidência foram excluídos os casos co-prevalentes do período de observação. Esta análise incluiu 6831 contatos de 1319 casos índices com uma média de 5 (desvio-padrão=4,1) contatos por caso índice.

No período de estudo, de 1987 até dezembro de 2010 foram diagnosticados 162/6831 (2,4%) contatos incidentes com densidade de incidência no período de 162/80406,86 (2,01 por 1000 pessoas/ano).

7.3.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos

Entre os contatos incluídos nesta análise observou-se uma predominância de gênero feminino: 3948/6831 (57,8%), da faixa etária \geq de 15 anos: 4574/6831 (67%) e da cor da pele branca: 3855/6644 (58,1%). Com relação aos anos de estudo a categoria de até 4 anos de estudo foi predominante: 4291/6829 (73,8%) e os contatos consangüíneos são a maioria: 5038/6829 (73,8%).

As categorias da variável parentesco se apresentaram nas seguintes freqüências em ordem decrescente: filho 1841/6829 (27%); tio, sobrinho, primo, avô e neto 1816/6829 (26,6%); amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consangüíneos 922/6829 (13,5%); irmão 872/6829 (12,8%); cônjuge, noivo e namorado 867/6829 (12,7%) mãe e pai 511/6829 (7,5%).

A convivência intra-domiciliar com o caso índice foi maioria: 3895/6831 (57,1%); o tempo de convivência com o caso índice que predominou foi o de mais de 5 anos 5158/6831 (75,5%).

A presença de cicatriz de BCG aplicada na infância foi majoritária em detrimento da ausência: 4579/6831 (67,3%). A maioria dos contatos 4269/6801 (62,8%) recebeu aplicação da vacina BCG administrada no ASA.

A maioria dos contatos é proveniente de casos índices com classificação operacional: MB 4731/6787 (69,7%).

Em relação ao IB do caso índice a maior proporção de contatos foi encontrada na categoria que engloba valores $> 3,0$: 2620/6785 (38,6%).

O diagnóstico clínico do caso índice com maior número de contatos foi BL: 1922/6744 (28,5%), seguido de LL: 1705/6744 (26,2%), BT: 1441/6919 (21,4%), BB: 1055/6744 (15,6%), I: 327/6744 (4,9%), NP: 222/6744 (3,3%), TT: 45/6744 (0,7%) e por fim NI: 27/6744 (0,4%).

Na avaliação do grau de incapacidade do caso índice o maior número de contatos foi encontrado entre o grau 0: 3643/6799 (53,5%), seguido do grau 1: 1867/6799 (27,5%), e por fim grau 2: 1289/6799 (19%).

7.3.2. Incidência de hanseníase entre os contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas

Para cada variável de estudo, referentes aos contatos e casos índices desta primeira análise de incidência, foi observada a distribuição dos contatos sadios e doentes (incidentes) conforme Tabela 7.3.

Em relação ao número de contatos doentes foi observada uma maior taxa de incidência entre as mulheres: 101/46161,78 (2,19 por 1000 pessoas/ano), e segundo a faixa etária a taxa de incidência foi maior na faixa etária de 0 a 14 anos: 56/27058,14 (2,07 por 1000 pessoas/ano).

Já com relação à variável cor da pele foi observada maior taxa de incidência na categoria preta e parda: 83/30882,43 (2,69 por 1000 pessoas/ano) e para a variável anos de estudo foi observada maior taxa de incidência na categoria de até 4 anos de estudo: 111/52701,12 (2,11 por 1000 pessoas/ano). O grupo de contatos consanguíneos apresentou maior taxa de incidência: 129/59539,61 (2,17 por 1000 pessoas/ano).

Em relação ao parentesco foi observada nas seguintes taxas de incidência em ordem decrescente: mãe e pai com 24/5860,315 (4,1 por 1000 pessoas/ano); cônjuge, noivo e namorado apresentou 28/10105,5 (2,77 por 1000 pessoas/ano); irmão com 29/11027,03 (2,63 por 1000 pessoas/ano); filho 45/21921,28 (2,05 por 1000 pessoas/ano); tio, sobrinho, primo, avô e neto 28/20755,14 (1,49 por 1000 pessoas/ano) e por fim, amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consanguíneos apresentou 5/10726,5 (0,47 por 1000 pessoas/ano).

A convivência intra-domiciliar com o caso índice apresentou maior taxa de incidência 113/46339,88 (2,44 por 1000 pessoas/ano), assim como o maior tempo de convivência, acima de 5 anos 129/61013,25 (2,11 por 1000 pessoas/ano).

A taxa de incidência foi maior entre aqueles que não possuíam cicatriz de vacina BCG recebida na infância: 79/29374,66 (2,69 por 1000 pessoas/ano). Com relação à vacina BCG administrada nos contatos do ASA foram observados maior incidência de contatos doentes entre aqueles que não foram vacinados após o diagnóstico do caso índice 82/37282,93 (2,23 por 1000 pessoas/ano).

Com relação às variáveis referentes ao caso índice, a classificação operacional MB apresentou maior taxa de incidência: 148/57481,66 (2,57 por 1000 pessoas/ano), assim como IB >3,0: 90/28857,81 (3,12 por 1000 pessoas/ano) e o diagnóstico clínico LL: 74/18141,69 (4,08 por 1000 pessoas/ano). Já na variável grau de incapacidade do caso índice, para grau 1 foi observada uma maior taxa de incidência entre os contatos: 50/22238,97 (2,25 por 1000 pessoas/ano).

7.3.3. Fatores associados à incidência de hanseníase entre os contatos (análise bivariada e análise multivariada)

As estimativas dos riscos relativos (RR) obtidas através da regressão de Poisson bivariada estão apresentadas na Tabela 7.3.

Associação significativa foi observada para: cor da pele preta e parda (RR=1,70; 95% IC=1,19-2,42) sendo a referência a cor branca e tipo de convivência com o caso índice intra-domiciliar (RR=1,70; 95% IC=1,19-2,42).

Na variável parentesco foram encontradas diferentes magnitudes do risco relativo para as categorias, com associações estatisticamente: cônjuge, noivo e namorado (RR=5,9; 95% IC=2,29-15,44); tio, sobrinho, primo, avô e neto (RR=3,20; 95% IC=1,26-8,12); mãe e pai (RR=8,79; 95% IC=3,29-23,47), irmão (RR=5,64; 95% IC=2,21-14,38) e filho (RR=4,40; 95% IC=1,17-11,14). A categoria de referência foi a do grupo de amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consangüíneos.

A presença da cicatriz de BCG apresentou proteção para o adoecimento (RR=0,60; 95% IC=0,44-0,83).

Com relação às variáveis referentes aos casos índices houve associação significativa para as variáveis: classificação operacional MB (RR=4,18; 95% IC=2,40-47,27) comparada à categoria PB, IB categoria 0,1-3,0 (RR=3,28; 95% IC=1,77-6,05) e categoria >3 (RR=4,85; 95% IC=2,75-8,57) comparadas à categoria 0.

Para a variável diagnóstico clínico não foi possível estimar o RR devido ao reduzido número de contatos doentes para algumas formas clínicas. A variável grau de incapacidade do caso índice não se mostrou associada à incidência de hanseníase entre os contatos.

A análise de regressão multivariada é mostrada, também, na Tabela 7.3.

O número total de observações, nesta primeira análise multivariada da incidência, foi de 6831 contatos.

As variáveis gênero e faixa etária foram mantidas no modelo multivariado, apesar de não significativa na análise bivariada, como variáveis de controle sócio-demográfico.

As variáveis anos de estudo e consanguinidade não foram incluídas no modelo por não apresentarem significância estatística na análise bivariada.

As variáveis tempo de convivência e vacina BCG foram incluídas no modelo final por suas relevâncias epidemiológicas na questão da transmissão apesar de não significantes na análise bivariada.

Sobre as variáveis referentes ao caso índice: classificação operacional foi excluída do modelo final por se apresentar não significativa na presença da variável IB, a variável diagnóstico clínico não foi incluída devido a ausência de associação com o desfecho na análise bivariada. A variável grau de incapacidade não foi incluída no modelo por não ter sido significativa na análise bivariada.

No modelo final desta primeira análise de incidência foi encontrada associação significativa entre o adoecimento e as seguintes variáveis: cor da pele preta e parda manteve a associação estatisticamente significativa já demonstrada na análise bivariada (RR=1,66; 95% IC=1,14-2,42). Assim como na análise bivariada, a variável IB se apresentou associada ao adoecer nas categorias 0,1-3,0 (RR=3,68; 95% IC= 1,99-6,82) e >3 (RR=5,27; 95% IC=2,96-9,38).

A variável parentesco manteve associação significativa em todas as categorias no modelo final mesmo controlada pelas outras variáveis, com diferentes magnitudes para as estimativas do risco relativo: categoria cônjuge, noivo e namorado (RR=7,53; 95% IC=2,51-22,57); tio, sobrinho, primo, avô e neto (RR=3,71; 95% IC=1,24-11,06); mãe e pai (RR=10,93; 95% IC=3,48-34,27); irmão (RR=7,03, 95% IC=2,41-20,46) e filho (RR=5,34; 95% IC=1,74-16,38).

A presença de cicatriz de BCG continuou apresentando efeito protetor para o adoecimento (RR=0,63; 95% IC=0,44-0,90), mesmo com o controle das demais variáveis.

Tabela 7.3. Densidade de Incidência, Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Parentesco com o Caso Índice e Incidência. Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Gênero								
Feminino	3948	101 (2,6)	46161,78	2,19	1		1	
Masculino	2883	61 (2,0)	34245,08	1,78	0,81 (0,60-1,10)	0,186	0,93 (0,68-1,28)	0,662
Total	6831	162						
Faixa Etária								
0 a14 anos	2257	56 (2,5)	27058,14	2,07	1,04 (0,75-1,44)	0,805	1,49 (0,97-2,29)	0,07
≥15 anos	4574	106 (2,3)	53348,72	1,99	1		1	
Total	6831	162						
Cor da Pele								
Branca	3855	77 (2,0)	48578,3	1,59	1		1	
Preta e Parda	2789	83 (3,0)	30882,43	2,69	1,70 (1,19-2,42)	0,004	1,66 (1,14-2,42)	0,008
Total	6644	160						
Anos de Estudo								
> 10anos	1366	23 (2,0)	13815,08	1,66	1		—	
4 a 10 anos	1172	28 (2,0)	13886,22	2,02	1,21(0,66-2,21)	0,532		
até 4 anos	4291	111 (3,0)	52701,12	2,11	1,27 (0,77-2,07)	0,351		
Total	6829	162						

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Consanguinidade								
Não consanguíneo	1791	33 (2,0)	20856,16	1,58	1		–	
Consanguíneo	5038	129 (3,0)	59539,61	2,17	1,37 (0,93-2,01)	0,109		
Total	6829	162						
Parentesco								
Amigo, Chefe, Vizinho, Enteadado, Madrasta, Padrasto, Sogro, Nora, Genro, Cunhado, Afilhado, Padrinho, Concunhado	922	5 (0,5)	10726,5	0,47	1		1	
Conjuge, Noivo, Namorado	867	28 (3,2)	10105,5	2,77	5,9 (2,29-15,44)	<0,001	7,53 (2,51-22,57)	<0,001
Tio, Sobrinho, Primo, Avô e Neto	1816	31 (2,0)	20755,14	1,49	3,20 (1,26-8,12)	0,014	3,71 (1,24-11,06)	0,019
Mãe e Pai	511	24 (4,7)	5860,315	4,1	8,79 (3,29-23,47)	<0,001	10,93 (3,48-34,27)	<0,001
Irmão	872	29 (3,3)	11027,03	2,63	5,64 (2,21-14,38)	<0,001	7,03 (2,41-20,46)	<0,001
Filho	1841	45 (2,0)	21921,28	2,05	4,40 (1,17-11,14)	0,002	5,34 (1,74-16,38)	0,003
Total	6829	162						

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Tipo de Convivência								
Extra-domiciliar	2936	49 (2,0)	34066,98	1,44	1		1	
Intra-domiciliar	3895	113 (3,0)	46339,88	2,44	1,70 (1,19-2,42)	0,004	1,13 (0,76-1,68)	0,538
Total	6831	162						
Tempo de Convivência								
0 - 5 anos	1673	33 (2,0)	19393,6	1,7	1		1	
Mais de 5 anos	5158	129 (3,0)	61013,25	2,11	1,24 (0,84-1,84)	0,277	0,98 (0,61-1,58)	0,943
Total	6831	162						
Cicatriz de BCG								
0 - sem cicatriz	2252	79 (4,0)	29374,66	2,69	1		1	
1 - com cicatriz	4579	83 (2,0)	51032,2	1,62	0,60 (0,44-0,83)	0,002	0,63 (0,44-0,90)	0,011
Total	6831	162						
Vacina BCG								
0 - não administrada	2532	82 (3,0)	37282,93	2,2	1		1	
1 - administrada	4269	79 (2,0)	43090,79	1,83	0,83 (0,58-1,19)	0,32	0,75 (0,52-1,08)	0,123
Total	6801	161						

Variáveis dos Casos Índices	Totais	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Classificação Operacional								
PB - Paucibacilar	2056	14 (1,0)	22712,1	0,62	1		–	
MB - Multibacilar	4731	148 (3,0)	57481,66	2,57	4,18 (2,40-7,27)	<0,001		
Total	6787	162						
Índice Baciloscópico (IB)								
0	2201	16 (1,0)	24891,8	0,64	1		1	
0,1 a 3,0	1964	56 (3,0)	26594,65	2,11	3,28 (1,77-6,05)	<0,001	3,68 (1,99-6,82)	<0,001
> 3	2620	90 (3,0)	28857,81	3,12	4,85 (2,75-8,57)	<0,001	5,27 (2,96-9,38)	<0,001
Total	6785	162						
Diagnóstico Clínico								
NI - nodular infantil	27	0	0	0	1			
NP - neural pura	222	2 (0,9)	1687,57	1,19	–			
BT - borderline-tuberculóide	1441	10 (1,0)	16310,54	0,61	–			
TT - tuberculóide-tuberculóide	45	0	0	0	–			
I - indeterminada	327	1 (0,3)	3851,395	0,26	–		–	
BB - borderline-borderline	1055	10 (1,0)	12933,19	0,77	–			
BL - borderline-lepromatosa	1922	63 (3,0)	25875,46	2,43	–			
LL - lepromatosa-lepromatosa	1705	74 (4,0)	18141,69	4,08	–			
Total	6744	160						

Variáveis dos Casos Índices	Totais	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Grau de Incapacidade								
Grau 0	3643	81 (2,0)	42275,32	1,92	1		—	
Grau 1	1867	50 (3,0)	22238,97	2,25	1,17 (0,76-1,80)	0,466		
Grau 2	1289	31(2,0)	15848,1	1,96	1,02 (0,64-1,62)	0,93		
Total	6799	162						

7.4. Análise da Relação entre Município de Residência do Contato e Incidência

Nesta segunda análise de incidência também foram excluídos os casos prevalentes do período de observação, e utilizados dados referentes a contatos de pacientes de hanseníase conforme seus endereços de residência, considerando os mesmos municípios da segunda análise de prevalência: Rio de Janeiro, Belford Roxo, Duque de Caxias, Magé, Nova Iguaçu e São João de Meriti.

Estes estudo incluiu 3891 (não foram incluídos contatos doentes e sadios que não possuíam registro de município de residência) contatos de 752 casos índices com uma média de 4,7 (desvio-padrão=3,8) contatos por caso índice, destes, 86/3891 (2,2%) eram contatos incidentes, a densidade de incidência do período, considerando o município de residência, foi de 86/38141,53 (2,25 por 1000 pessoas/ano).

7.4.1. Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos contatos

Entre os municípios de residência o maior número de observações foi encontrado no Rio de Janeiro: 2147/3891 (55,2%), seguido de Duque de Caxias: 560/3891 (14,4%), Nova Iguaçu: 443/3891 (11,4%), São João de Meriti: 385/3891 (9,9%), Belford Roxo: 214/3891 (5,5%) e por fim Magé: 142/3891 (3,7%).

O gênero feminino foi predominante: 2309/3891 (59,3%), assim como a faixa etária de ≥ 15 anos: 2921/3891 (75,1%), a cor da pele branca: 2152/3772 (57,1%) e a escolaridade até 4 anos: 2212/3889 (5,9%), consangüíneos foram a maior proporção: 2690/3890 (69,2%).

Em relação à variável parentesco, as categorias se apresentaram nas seguintes frequências em ordem decrescente: filho 984/3890 (25,3%); tio, sobrinho, primo, avô e neto 884/3890 (22,7%); amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consangüíneos 616/3890 (15,8%); cônjuge, noivo e namorado 583/3890 (15%); irmão 478/3890 (12,3%) e por fim mãe e pai 345/3890 (8,9%).

A maioria dos contatos apresentou convivência intra-domiciliar com o caso índice: 2207/3891 (56,7%), assim como o maior tempo de convivência, acima de 5 anos: 3121/3891 (80,2%) e predominou o tempo de residência de 10 anos ou mais: 2010/3891 (51,7%).

A cicatriz de BCG foi presente em 2498/3891 (64,2%) contatos e a administração da vacina BCG no ASA foi realizada em 2524/3866 (65,3%) dos contatos.

A maioria dos contatos é proveniente de casos índices com classificação operacional MB 2606/3855 (67,6%) e IB >3,0: 1552/3850 (40,3%) seguido da categoria 0: 1305/3850 (34%).

O diagnóstico clínico do caso índice com maior número contatos foi: BL: 1045/3835 (27,3%), seguido de LL: 972/3835 (25,4%), BT: 839/3835 (21,9%), BB: 551/3835 (14,4%), I: 232/3835 (6,1%), NP: 140/3835 (3,7%), TT: 35/3835 (0,9%) e por fim NI: 21/3835 (0,6%).

Na avaliação do grau de incapacidade do caso índice o maior número de contatos foi encontrado para grau 0: 2071/3864 (53,6%), seguido do grau 1: 1071/3864 (27,7%), e por fim grau 2: 722/3864 (18,7%).

7.4.2. Incidência de hanseníase entre os contatos segundo variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas

Para cada variável de estudo, referentes aos contatos e casos índices desta segunda análise de incidência, foi observada a distribuição dos contatos sadios e doentes (incidentes) conforme Tabela 7.4.

Maior taxa de incidência foi encontrada entre os contatos residentes no município de São João de Meriti: 13/3154,833 (4,12 por 1000 pessoas/ano).

Houve uma maior incidência entre as mulheres: 54/22789,35 (2,37 por 1000 pessoas/ano), segundo a faixa etária, o adoecimento foi maior entre 0 a 14 anos: 23/7850,115 (2,93 por 1000 pessoas/ano), na variável cor da pele a taxa de incidência foi maior na categoria preta e parda: 47/14867,71 (3,16 por 1000 pessoas/ano). A variável anos de estudo apresentou maior taxa de incidência de doentes na categoria de até 4 anos: 55/21955,4 (2,51 por 1000 pessoas/ano). O grupo de contatos consanguíneos apresentou maior adoecimento: 65/25602,63 (2,54 pessoa/ano).

Em relação ao parentesco, foram encontradas nas seguintes taxas de incidência em ordem decrescente: mãe e pai 15/3728,096 (4,02 por 1000 pessoas/ano); seguido de cônjuge, noivo e namorado 18/6148,567 (2,93 por 1000 pessoas/ano); filho 23/9279,682 (2,48 por 1000 pessoas/ano); tio, sobrinho, primo, avô e neto 17/7322,395 (2,32 por 1000 pessoas/ano), irmão 10/5282,003 (1,89 por 1000 pessoas/ano); e por fim amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consanguíneos 3/6380,099 (0,47 por 1000 pessoas/ano).

A convivência intra-domiciliar com o caso índice apresentou maior adoecimento: 57/22054,23 (2,58 por 1000 pessoas/ano), assim como o maior tempo de convivência, mais de 5 anos: 72/31517,83 (2,28 por 1000 pessoas/ano).

O adoecimento foi mais freqüente entre aqueles sem cicatriz de BCG: 45/16586,76 (2,71 por 1000 pessoas/ano), bem como entre aqueles que não receberam a aplicação da vacina BCG administrada no ASA 43/16603,16 (2,59 por 1000 pessoas/ano).

A taxa de incidência foi maior entre aqueles com tempo de residência maior de 10 anos: 50/19422,97 (2,57 por 1000 pessoas/ano).

Com relação às variáveis referentes ao caso índice, o grupo de contatos de casos índices com classificação MB apresentou maior taxa de incidência: 76/26480,25 (2,87 por 1000 pessoas/ano), assim como IB >3: 48/14083,35 (3,41 por 1000 pessoas/ano), o diagnóstico clínico LL: 39/8301,97 (4,7 por 1000 pessoas/ano) e o grau de incapacidade grau 1: 25/10341,57 (2,42 por 1000 pessoas/ano).

7.4.3. Fatores associados à incidência de hanseníase entre os contatos (análise bivariada e análise multivariada).

As estimativas dos riscos relativos (RR) obtidas através da regressão de Poisson bivariada estão apresentadas na Tabela 7.4.

Associação significativa foi observada com a hanseníase entre os contatos desta segunda análise de incidência para o município São João de Meriti (RR=2,27; 95% IC=1,14-4,50) comparado ao município do Rio de Janeiro e cor da pele preta e parda (RR=1,86; 95% IC=1,17-2,97) comparada à categoria branca.

Na variável parentesco foi encontrada associação significativa com o adoecimento, com diferenças entre os riscos relativos para todas as categorias: cônjuge, noivo e namorado (RR=6,23; 95% IC=1,84-21,06); tio, sobrinho, primo, avô e neto (RR=4,94; 95% IC= 1,52-16,08); mãe e pai (RR=8,56; 95% IC=2,44-29,99), irmão (RR=4,03; 95% IC=1,24-13,11) e filho (RR=5,27; 95% IC=1,58-17,63). A categoria referência desta variável foi a do grupo amigo, chefe, vizinho e outros parentes não consangüíneos.

A presença da cicatriz de BCG aplicada na infância não apresentou proteção significativa para o adoecimento (RR=0,70; 95% IC=0,45-1,10) assim como a administração da vacina BCG durante o acompanhamento (RR=0,75; 95% IC= 0,47-1,20).

Com relação às variáveis referentes aos casos índices houve associação significativa com o adoecimento dos contatos e as variáveis: classificação operacional MB (RR=3,29; 95% IC=1,68-6,45) comparada à categoria PB, IB categoria 0,1-3,0 (RR=2,92; 95% IC=1,37-6,25) e categoria >3 (RR=4,18; 95% IC=2,08-8,39) comparadas à categoria 0.

Na variável diagnóstico clínico não foi possível estimar o risco relativo devido ao pequeno número de contatos incidentes em cada categoria. A variável grau de incapacidade não se mostrou associada à incidência.

A análise de regressão multivariada é mostrada, também, na Tabela 7.4.

O número total de observações, nesta segunda análise multivariada de incidência, foi de 3710 contatos.

As variáveis gênero e faixa etária foram mantidas no modelo multivariado, apesar de não significativa na análise bivariada, como variáveis de controle sócio-demográfico. As variáveis cicatriz de BCG e vacina BCG foram incluídas no modelo final por suas relevâncias epidemiológicas na questão do controle da transmissão apesar de não significantes na análise bivariada.

As variáveis anos de estudo, consangüinidade, tipo de convivência, tempo de convivência e tempo de residência não foram incluídas no modelo final por não apresentarem significância estatística na análise bivariada.

Com relação às variáveis referentes ao caso índice: classificação operacional foi excluída do modelo final por se apresentar não significativa na presença da variável IB, a variável diagnóstico clínico não foi incluída devido ao reduzido número de observações para as categorias. A variável grau de incapacidade não foi incluída no modelo por não ter sido significativa na análise bivariada.

No modelo final desta segunda análise de incidência foi encontrada associação significativa entre o adoecimento e as seguintes variáveis: cor da pele preta e parda manteve associação significativa já demonstrada na análise bivariada (RR=1,85; 95% IC=1,15-2,97). Assim como na análise bivariada, a variável IB se apresentou associada ao adoecimento dos contatos nas categorias 0,1-3,0 (RR=3,31; 95% IC= 1,55-7,10) e >3 (RR=4,47; 95% IC=2,19-9,11).

A variável parentesco manteve associação significativa, com diferentes estimativas de riscos relativos para todas as categorias no modelo final mesmo controlada pelas outras variáveis: categoria cônjuge, noivo e namorado (RR=6,90; 95% IC=2,03-23,43); tio, sobrinho, primo, avô e neto (RR=3,99; 95% IC=1,11-14,35); mãe e pai (RR=8,64; 95%

IC=2,39-31,26); irmão (RR=3,72; 95% IC=1,10-12,56) e filho (RR=5,42; 95% IC=1,53-19,15).

A presença de cicatriz de BCG e a administração da vacina BCG mantiveram-se não significativas nesta análise.

Tabela 7.4. Densidade de Incidência, Análise Bruta e Ajustada da Coorte de Contatos Considerando Município de Residência e Incidência. Ambulatório Souza Araújo, Rio de Janeiro, 1987-2010.

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Município de Residência								
Rio de Janeiro	2147	41 (1,9)	22595,51	1,81	1		1	
Belford Roxo	214	5 (2,3)	1516,43	3,3	1,81 (0,74-4,46)	0,192	1,30 (0,46-3,67)	0,624
Duque de Caxias	560	17 (3,0)	5298,923	3,21	1,77 (0,89-3,51)	0,104	1,61 (0,81-3,19)	0,172
Magé	142	3 (2,1)	1089,827	2,75	1,51 (0,47-4,85)	0,483	1,23 (0,39-3,84)	0,724
Nova Iguaçu	443	7 (1,6)	4486	1,56	0,86 (0,40-1,89)	0,707	0,73 (0,31-1,72)	0,474
São João de Meriti	385	13 (3,4)	3154,833	4,12	2,27 (1,14-4,50)	0,019	2,06 (1,02-4,18)	0,045
Total	3891	86						
Gênero								
Feminino	2309	54 (2,3)	22789,35	2,37	1		1	
Masculino	1582	32 (2,0)	15352,18	2,08	0,88 (0,57-1,35)	0,56	0,95 (0,60-1,50)	0,822
Total	3891	86						
Faixa Etária								
0 a14 anos	970	23 (2,4)	7850,115	2,93	1,41 (0,86-2,30)	0,17	1,78 (0,96-3,30)	0,068
≥ 15 anos	2921	63 (2,2)	30291,41	2,08	1		1	
Total	3891	86						

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Cor da Pele								
Branca	2152	39 (1,8)	22979,36	1,7	1		1	
Preta e Parda	1620	47 (2,9)	14867,71	3,16	1,86 (1,17-2,97)	0,009	1,85 (1,15-2,97)	0,011
Total	3772	86						
Anos de Estudo								
> 10anos	948	13 (1,4)	8451893	1,54	1		–	
4 a 10 anos	729	18 (2,5)	7729797	2,33	1,51 (0,71-3,21)	0,28		
até 4 anos	2212	55 (2,5)	21955,4	2,51	1,63 (0,87-3,04)	0,125		
Total	3889	86						
Consanguinidade								
Não consanguíneo	1200	21 (1,8)	12538,21	1,67	1		–	
Consanguíneo	2690	65 (2,4)	25602,63	2,54	1,52 (0,92-2,49)	0,099		
Total	3890	86						

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Parentesco								
Amigo, Chefe, Vizinho, Enteadado, Madrasta, Padrasto, Sogro, Nora, Genro, Cunhado, Afilhado, Padrinho, Concunhado	616	3 (0,5)	6380,099	0,47	1		1	
Conjuge, Noivo, Namorado	583	18 (3,1)	6148,567	2,93	6,23 (1,84-21,06)	0,003	6,90 (2,03-23,43)	0,002
Tio, Sobrinho, Primo, Avô e Neto	884	17 (1,9)	7322,395	2,32	4,94 (1,52-16,08)	0,008	3,99 (1,11-14,35)	0,034
Mãe e Pai	345	15 (4,3)	3728,096	4,02	8,56 (2,44-29,99)	0,001	8,64 (2,39-31,26)	0,001
Irmão	478	10 (2,1)	5282,003	1,89	4,03 (1,24-13,11)	0,021	3,72 (1,10-12,56)	0,034
Filho	984	23 (2,3)	9279,682	2,48	5,27 (1,58-17,63)	0,007	5,42 (1,53-19,15)	0,009
Total	3890	86						
Tipo de Convivência								
Extra-domiciliar	1684	29 (1,7)	16087,29	1,8	1		–	
Intra-domiciliar	2207	57 (2,6)	22054,23	2,58	1,43 (0,90-2,28)	0,127		
Total	3891	86						
Tempo de Convivência								
0 - 5 anos	770	14 (1,8)	6623,696	2,11	1		–	
Mais de 5 anos	3121	72 (2,3)	31517,83	2,28	1,08 (0,58-2,02)	0,807		
Total	3891	86						

Variáveis dos Contatos	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Cicatriz de BCG								
0 - sem cicatriz	1393	45 (3,2)	16586,76	2,71	1		1	
1 - com cicatriz	2498	41 (1,6)	21554,76	1,9	0,70 (0,45-1,10)	0,122	0,62 (0,38-1,02)	0,06
Total	3891	86						
Vacina BCG								
0 - não administrada	1342	43 (3,2)	16603,16	2,59	1		1	
1 - administrada	2524	42 (1,7)	21512,04	1,95	0,75 (0,47-1,20)	0,233	0,72 (0,44-1,18)	0,189
Total	3866	85						
Tempo de residência								
0 - 10 anos	1881	36 (1,9)	18718,55	1,92	1		—	
Mais de 10 anos	2010	50 (2,5)	19422,97	2,57	1,34 (0,87-2,05)	0,182		
Total	3891	86						
Variáveis dos Casos Índices								
Classificação Operacional								
PB - Paucibacilar	1249	10 (0,8)	11460	0,87	1		—	
MB - Multibacilar	2606	76 (2,9)	26480,25	2,87	3,29 (1,68-6,45)	0,001		
Total	3855	86						

Variáveis dos Casos Índices	Total	Doentes (%)	Total Pessoa/Ano	Densidade de Incidência/1000	RR Bruta (95%IC)	p valor	RR Ajustada (95%IC)	p valor
Índice Baciloscópico (IB)								
0	1305	10 (0,8)	12256,3	0,82	1		1	
0,1 a 3,0	993	28 (2,8)	11741,11	2,38	2,92 (1,37-6,25)	0,006	3,31 (1,55-7,10)	0,002
> 3	1552	48 (3,1)	14083,35	3,41	4,18 (2,08-8,39)	<0,001	4,47 (2,19-9,11)	<0,001
Total	3850	86						
Diagnóstico Clínico								
NI - nodular infantil	21	0	0					
NP - neural pura	140	1 (0,7)	962,2137	1,04				
BT - borderline-tuberculóide	839	8 (1,0)	7617,775	1,05				
TT - tuberculóide-tuberculóide	35	0	0	0			-	
I - indeterminada	232	0	0	0	-			
BB - borderline-borderline	551	4 (0,7)	5717,868	0,7				
BL - borderline-lepromatosa	1045	32 (3,1)	12082,71	2,65				
LL - lepromatosa-lepromatosa	972	39 (4,0)	8301,97	4,7				
Total	3835	84						
Grau de Incapacidade								
Grau 0	2071	46 (2,2)	20110,98	2,29	1		-	
Grau 1	1071	25 (2,3)	10341,57	2,42	1,06 (0,61-1,84)	0,845		
Grau 2	722	15 (2,1)	7646,342	1,96	0,86 (0,47-1,57)	0,62		
Total	3864	86						

8. DISCUSSÃO

Este estudo analisou fatores associados ao adoecimento em hanseníase de uma coorte de contatos de pacientes de hanseníase. Os dados analisados provêm de 24 anos de informações registradas no banco de dados do Ambulatório Souza Araújo estruturado para registros de informações clínicas e epidemiológicas de pacientes e contatos assistidos no serviço, e para fins de assistência e pesquisa, mas não estruturado especificamente para este estudo.

O Ambulatório Souza Araújo por ser um serviço de referência, cuja casuística é particularmente sujeita a determinadas especificidades (como casos de difícil diagnóstico, maior gravidade da doença, etc.) e, portanto, vícios evidentes de seleção. Os dados deste estudo podem não corresponder a uma amostra representativa dos casos de hanseníase dos municípios de residência dos pacientes (casos e contatos) do ASA. No entanto, o viés de seleção dos pacientes não é substancialmente diferencial para os municípios da região metropolitana provenientes da demanda de atendimento deste ambulatório.

Por outro lado, os pacientes assistidos em um centro de referência são beneficiados pela padronização de técnicas, com a assistência de profissionais qualificados para funções específicas na detecção e avaliação de quadros clínicos, e com a estruturação do registro de dados que garante o acompanhamento epidemiológico e, a confiabilidade no tratamento dos dados, diminuindo assim a chance de viés de informação. No entanto, limitações e a generabilidade dos achados devem ser cuidadosamente consideradas na interpretação dos resultados em qualquer estudo.

Esta mesma coorte de contatos foi analisada em estudos epidemiológicos retrospectivos em períodos diferentes, com diferenças relacionadas às perguntas de pesquisa, número total de observações, ferramentas de análise, variáveis e categorizações.

Mattos et al. (1999), para avaliar os fatores que influem no adoecimento dos contatos intradomiciliares dessa coorte, encontraram maiores chances de adoecimento entre aqueles com teste inicialmente negativo, não vacinados com BCG e com casos índices multibacilares.

Duppre et al. (1998) mostraram o efeito protetor da cicatriz vacina BCG recebida na infância estudando exclusivamente contatos de casos índices multibacilares desta coorte. Em estudo posterior (Duppre 2008) analisou o efeito protetor da vacina BCG aplicada após diagnóstico do caso índice, a soropositividade de anti-PGL1 e relacionou à incidência entre os contatos com o intervalo de tempo entre o diagnóstico do caso índice e o comparecimento do

contato, e concluiu que o teste anti-PLGI combinado com a avaliação da aplicação da vacina BCG após o diagnóstico do caso índice justifica a priorização do acompanhamento dos indivíduos soropositivos, pois a soropositividade para anti-PGL-I está relacionada ao risco de hanseníase.

Para avaliar a detecção de casos de hanseníase entre os contatos, através de incidência e prevalência, Sales et al. (2011), em análise multinível, concluíram que fatores biológicos e sociais parecem estar associados com a hanseníase entre os prevalentes, enquanto os fatores relacionados com a carga infecciosa e proximidade com o caso índice foram associados com hanseníase entre os incidentes.

A suscetibilidade genética à hanseníase começou a ser investigada na virada do século XIX com os primeiros relatos da ocorrência de hanseníase entre os gêmeos. Ensaio abordando comparações entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos sugeriram a associação da predisposição genética à hanseníase através da maior concordância entre gêmeos monozigóticos (Chakravarti & Vogel 1973).

Estudos de agregação familiar indicaram uma relação entre as formas da doença e grau de parentesco (Beiguelman 1972) e análises de segregação investigaram o papel da hereditariedade na agregação familiar para estabelecer a forma de herança (Morton & Maclean 1974). Outros estudos, também, apontam para uma hipótese genética multifatorial correlacionada aos dados epidemiológicos em detrimento da predominância de herança mendeliana (Smith 1979).

A comparação do presente estudo com outros semelhantes é dificultada pelas diferenças nos métodos utilizados, como mencionado anteriormente, em especial, escolha de variáveis e categorizações analisadas. A definição de contatos também é um ponto a ser considerado nas comparações com outros estudos. Estudos envolvendo populações indianas, logo, com costumes e hábitos diferentes da população da coorte do estudo, por exemplo, consideraram contatos aqueles que compartilham alimentos da mesma cozinha e dormem sob o mesmo teto (Jesudasan et al. 1984, Ranade & Joshi 1995).

Em nosso estudo analisamos a prevalência e a incidência de casos de hanseníase, separadamente, por considerar que se tratam de momentos epidemiológicos diferentes, assim como optamos por analisar o efeito da inclusão do município de residência, e a influência deste nos subgrupos de parentesco, portanto, foram feitas análises separadas.

Na análise da relação entre prevalência e parentesco, que não incluiu o município de residência, as categorias com consangüinidade próxima ao caso índice: irmão (OR=2,75; 95% IC=1,65-4,57) e filho (OR=2,00; 95 IC=1,18-3,39) mantiveram o efeito significativo na

análise ajustada. Resultado semelhante foi encontrado por Moet et al. (2006), onde o maior risco para o adoecimento foi associado aos contatos consanguíneos próximos (filhos, pais e irmãos) ajustado por: forma clínica, distância física e idade.

Durães et al. (2010) encontraram em análise multivariada $OR=2,05$ para parentesco consanguíneo de primeiro grau (pai, mãe, filho(a) e irmãos) mas controlando apenas por tipo de convivência intra e extra-domiciliar.

Ainda no presente estudo de prevalência da análise que não incluiu o município de residência, é importante ressaltar que as categorias: cônjuge, noivo e namorado; e mãe e pai perderam a significância no modelo final. A hipótese explicativa para este fato provavelmente está no controle de efeito pelas variáveis: tipo e tempo de convivência com o caso índice, que se mantiveram significativas na análise multivariada.

Na análise de prevalência, que considerou o município de residência, as categorias: cônjuge, noivo e namorado e mãe e pai, no modelo final, perderam a significância encontrada na análise bivariada. Por outro lado, a categoria: tios, sobrinhos, primos, avós e netos, sem significância estatística na análise bivariada, tornou-se significativa no modelo final ($OR=2,77$; 95% $IC=1,16-6,60$). Irmão ($OR=4,64$; 95% $IC=2,07-10,37$) e filho ($OR=3,93$; 95% $IC=1,74-8,86$) mantiveram a significância no modelo final. Isto pode ser decorrente dos fatores contextuais ambientais e sociais (como convivência), também houve aumento em todas as razões de chance da variável parentesco no modelo final significando que o efeito estava subestimado, pois possivelmente a prevalência em cada categoria do parentesco varie de acordo com o município de residência do contato.

Na análise de incidência, que não considerou o município, a variável parentesco manteve-se significativa na análise multivariada em todas as categorias, mesmo controlando pelas variáveis: tipo e tempo de convivência (que tornaram-se não significativas no modelo final). O risco relativo aumentou em todas as categorias, sendo que a categoria: mãe e pai apresentou o valor mais elevado ($RR= 10,93$; 95% $IC=3,48-34,27$).

Este resultado na incidência sugere que o papel representado pela genética do indivíduo torna-se mais evidente para os casos incidentes quando as intervenções de tratamento para o caso índice, assim como dos casos prevalentes existentes na família (diminuindo a intensidade da exposição).

Quando se incluiu, na análise de incidência, o município de residência, a variável parentesco manteve a significância estatística em todas as categorias na análise multivariada, apesar de todos os riscos relativos terem diminuído. A categoria: cônjuge, noivo e namorado

(RR= 6,90; 95% IC=2,03-23,43) apresentou um risco relativo maior do que contatos consanguíneos próximos como irmão e filho.

Nesta análise, concluiu-se que o controle pelo município de residência causou efeito de redução no risco geral do parentesco no adoecimento.

Em uma visão geral observou-se associação com o adoecimento tanto para contatos consanguíneos e não consanguíneos e, portanto, não se pode esclarecer totalmente a questão da suscetibilidade genética e exposição física, mesmo que tenham sido controlados tipo e tempo de convivência com o caso índice. Os resultados sugeriram que ambos os fatores (suscetibilidade genética e exposição física) desempenham papel importante na epidemiologia da hanseníase.

Tais resultados foram de encontro aos achados de Moet et al. (2006) que demonstraram efeito genético estatisticamente significativo independente da distância física, embora seja importante ressaltar que a distância física neste estudo tenha se referido ao tipo de moradia, no qual as categorias foram baseados na situação local, onde a maioria das pessoas vivem em um único cômodo, ainda há aqueles que não compartilham a mesma casa, mas compartilham a mesma cozinha (uma estrutura separada de uso comum), ou as pessoas que vivem em casas geminadas partilhando de um telhado sem compartilhar a mesma cozinha e jardim, estes últimos foram considerados como sendo contatos mais distantes do que aqueles que compartilham de uma cozinha.

A variável cor da pele, na categoria preta e parda, esteve associada ao risco de adoecimento nas análises de prevalência (OR=1,32; 95% IC=1,02-1,70), e incidência (RR=1,66; 95% IC=1,14-2,42) sem inclusão do município de residência. Com a inclusão do município, a associação ocorreu na incidência (RR=1,85; 95% IC=1,15-2,97) salientando a relevância desta variável no adoecimento desta coorte. Porém, na análise de prevalência que incluiu município esta categoria não foi significativa.

Existe um amplo acordo entre os antropólogos e geneticistas humanos que, do ponto de vista biológico, raças humanas não existem (Templeton 1998). Além de raça ser um construto social que pode variar através dos contextos sociais (Telles 2002).

As populações continentais variam em sua predisposição a doenças provavelmente devido à genética, mas também em virtude da adaptação ao local, e por fatores seletivos como o clima e nutrientes disponíveis. Em muitos países, a cor da pele tem tradicionalmente sido utilizada em estudos clínicos e farmacológicos como um fenótipo de Proxy para ancestralidade geográfica, o Brasil não é exceção (Pena et al. 2011).

Segundo Parra et al. (2003) em estudo sobre correlação de aparência física como predição de ancestralidade africana através de técnicas moleculares, o Brasil possui uma das populações mais heterogêneas do mundo, resultado de cinco séculos de cruzamentos inter étnicos por colonizadores europeus, principalmente os portugueses, escravos africanos, e os ameríndios autóctones. O método de definição de cor utilizado neste estudo é o mesmo utilizado no ASA para classificação de pacientes e contatos: a análise subjetiva de vários parâmetros como a cor pele, cor e textura do cabelo, e forma do nariz e lábios.

Embora a classificação dos indivíduos seja baseada na presença de certos alelos em um relativamente pequeno número de genes que têm impacto sobre a cor, compreender a heterogeneidade dos indivíduos tem importância clínica, implicações para a concepção e interpretação de ensaios clínicos, para a prática da genética clínica e medicina genômica, e para a implementação da farmacogenética (Pena et al. 2011).

Mesmo com todas estas implicações que cercam a definição de cor e raça e os questionamentos sobre a relevância de sua participação na suscetibilidade a doenças infecciosas, acreditamos que sua análise inserida no conjunto de variáveis no presente estudo pôde contribuir para o conhecimento sobre o adoecimento em hanseníase nesta coorte.

Nossos achados epidemiológicos corroboraram alguns achados da biologia molecular na suscetibilidade em hanseníase. Segundo Vanderborcht et al (2007) no estudo do locus HLA-DR observou-se a associação do alelo HLA-DRB1*15 com suscetibilidade a hanseníase *per se* na população brasileira com maior significância em indivíduos caracterizados como afro-brasileiros. Por outro lado, Cardoso et al. (2009) encontrou no alelo +874T do gene IFNG proteção contra hanseníase *per se* especificamente em afro-descendentes. O que demonstra ser necessário a continuidade de estudos da suscetibilidade à hanseníase que considerem a cor/raça.

A exposição ao índice baciloscópico maior que 1,0 foi significativamente associada ao adoecimento nos estudos de prevalência: que não incluiu o município de residência (IB:0,1-0,3 OR=2,54; 95%IC=1,62-3,98 e IB:>3,00 OR=4,21; 95%IC=2,78-6,36) e quando o município de residência foi considerado (IB:0,1- 0,3: OR= 2,23; 95%IC=1,19-4,19 e IB:>3,0: OR= 4,53; 95%IC=2,55-8,05). E na incidência sem a inclusão do município (IB:0,1-0,3 RR=3,68; 95% IC=1,99-6,82 e IB:>3,00 RR=5,27; 95%IC= 2,96-9,38) e considerando o município (IB:0,1-0,3: RR=3,31; 95%IC=1,55-7,10 e IB:>3,0: RR= 4,47; 95% IC=2,19-9,11) confirmando a relevância da exposição ao IB do caso índice, independente de qualquer outro fator, para a hanseníase entre contatos.

Tal achado corroborou outros estudos epidemiológicos. Jesudasan et al. (1984) encontraram que contatos domiciliares de pacientes paucibacilares tiveram uma taxa de incidência menor comparado aqueles contatos de pacientes multibacilares e que a presença de contatos co-prevalentes aumentou a taxa de incidência entre contatos domiciliares.

Segundo Ranade et al. (1995) houve correlação positiva entre o índice baciloscópio do caso índice e a taxa de ataque entre os contatos. Para Vijayakumaran et al. (1998) contatos de pacientes com IB > 2,0 obtiveram risco relativo 3,01 comparado aos contatos de pacientes com IB < 2,0 e a presença de contatos co-prevalentes no domicílio aumentou a incidência de coorte original de 7,5 para 13,4/ pessoas/ano/1000.

Sales et al. (2011) encontraram 4,07 mais chance de adoecimento entre contato co-prevalentes expostos à um IB > 3,0 e risco relativo de 8,63 para incidentes expostos à um IB >3,0. Portanto, o tratamento de pacientes bacilíferos é fundamental para o controle da cadeia de transmissão.

A cicatriz da vacina BCG recebida na infância manteve o efeito protetor significativo para o adoecimento nos modelos finais no estudo de prevalência que não considerou o município (OR=0,30; 95% IC= 0,22-0,41 ou 70% de proteção) e quando o município foi considerado (OR=0,45; 95% IC=0,29-0,70 ou 55% de proteção) assim como na análise de incidência sem a inclusão do município de residência (RR=0,63; 95% IC=0,44-0,90 ou 37% de proteção).

Na análise de incidência que considerou o município de residência não houve proteção significativa da presença da cicatriz de BCG para a hanseníase, talvez porque a proteção não dependa somente das questões individuais do contato ou da exposição apenas ao seu caso índice, mas também dependa do nível da endemia municipal/ambiental, o que na análise de incidência sem a inclusão do município pode ter ficado superestimado.

Considerando a independência entre os estudos de prevalentes e incidentes, a inserção do município de residência, e estudos prévios que encontraram variações de efeito protetor da BCG entre 20% a 80%, embora tais estudos tenham sido realizados em populações e culturas diferentes, as variações em nosso estudo já poderiam ser esperadas.

Stanley et al. (1981), em estudo realizado em Uganda, encontrou efeito protetor da BCG de 80%. Em Burma, Lwin et al. (1985) encontraram a proteção pela BCG de 20%.

Em estudos prospectivos, de coorte e de caso-controle em Malawi, os autores encontraram 57% e 36%, respectivamente (Fine et al. 1986). Já em Papua Nova Guiné o efeito protetor da BCG foi de 48% (Bagshawe 1989),

Outros estudos retrospectivos na mesma coorte do presente estudo, também encontraram variações nos achados dos efeitos protetores da vacina BCG. Como mencionado anteriormente deve-se considerar as diferenças de métodos utilizados entre estes estudos (Matos et al. 1999, Duppre et al. 2008, Sales et al. 2011).

Matos et al. (1999) em estudo de contatos intra-domciliares encontraram efeito protetor na presença da cicatriz de BCG (OR=0,38;95% IC=0,22-0,67 ou 62%) ajustado pelo teste de Mitsuda e a forma clínica do caso índice.

Em estudo da eficácia da vacina BCG Duppre et al. (2008) encontraram proteção de 68% para contato de caso índice em geral, 45% para contato de casos índices com formas BT e TT, 51% para contatos de casos índices com forma I e 94% para contatos de casos índices com formas BB, BL e LL.

No presente estudo, a escolaridade de até 4 anos de estudo foi associada ao adoecimento na análise de prevalência que não incluiu o município (OR=2,18; 95% IC= 1,42-3,35) assim como na análise de prevalência que considerou o município (OR=2,44; 95%IC=1,36-4,36), mas não esteve associado ao adoecimento em nenhuma das análises de incidência.

Embora para a análise de prevalência que não considerou o município, estes achados não estejam de acordo com o estudo de Sales et al. (2011) no qual não houve significância para esta variável, na análise de incidência houve concordância, a escolaridade também não foi associada ao adoecimento. A discordância na análise de prevalência pode ter sido influenciada pela inclusão de variáveis referentes ao caso índice no modelo final (sexo, escolaridade) e pela utilização de outra ferramenta na análise, o multinível.

Em estudos de análise espacial a escolaridade foi incluída na construção de parâmetros para a avaliação das condições de vida das populações sendo apontada com integrante das condições de risco para o adoecimento.

Kerr-Pontes et al. (2004) utilizaram dados do censo de 1991: nível superior para maiores de 25 anos e porcentagem de crianças entre 7 e 14 anos que não vão à escola. Os resultados mostram que a falta de escolaridade foi associada com a incidência de hanseníase na análise multivariada.

Em um estudo de análise espacial, a escolaridade foi considerada através do Índice de Responsabilidade do Estado de São Paulo (resultado da média entre escolaridade, renda e longevidade) que apresentou correlação positiva com a detecção de hanseníase (Júnior et al. 2008).

Imbiriba et al. (2009) realizaram a construção do “Índice de Carência Social”, que conjugou dados do IBGE e dados epidemiológicos, no qual estava inserida a escolaridade dos moradores do domicílio, este índice foi incluído na análise espacial e valores baixos foram associados à altas taxas de detecção de hanseníase.

A convivência intra-domiciliar com o caso índice, que neste estudo representa mesma casa, quarto e/ou leito, e foi comparada com a referência de convívio extra-domiciliar (mesmo terreno ou outro), apresentou associação significativa para o adoecimento no estudo de prevalência que não incluiu o município (OR=1,33; 95% IC=1,00-1,77). O mesmo não aconteceu na análise de prevalência que considerou município, pois não houve associação significativa do tipo de convivência com o adoecimento, o que pode sugerir que o efeito do tipo de convivência seria influenciado pelo contexto ambiental em que essa convivência está inserida.

Já no estudo de incidência que não incluiu o município houve associação do tipo de convivência com o adoecimento somente na análise bivariada, pois o tratamento do caso índice e demais intervenções na coorte podem ter minimizado esse efeito, bem como o controle das demais variáveis no modelo final. Na incidência considerando o município, não houve associação, sugerindo, também, a relevância contextual.

Estudos prévios já apontaram para o maior risco de adoecimento entre contatos domiciliares, embora utilizando metodologia diferenciada, os autores encontraram OR ajustada de 2,44 significativa para o adoecimento em contatos que dividiam mesmo teto e mesma cozinha em estudo na Índia (Moet et al. 2006). Duppre (2008) encontrou OR de 1,59 para contatos domiciliares, corroborando nossos achados no estudo de prevalência.

É importante levantar a questão de que estas variáveis não mensuraram a intensidade de contato, pois a convivência pode ter sido intra-domiciliar e o tempo de convivência longo, porém a intensidade desse contato ter sido esporádica ou pouca, e vice-versa.

Quando comparamos o tempo de convivência com o caso índice encontramos associação significativa com o adoecimento na análise de prevalência que não incluiu o município (OR= 1,48; 95% IC=1,02-2,15). Quando considerou-se o município de residência esta variável apresentou significância no adoecimento somente na análise bivariada, já em ambas as análises de incidência não houve nenhuma associação com o adoecimento.

Em análise multinível Sales et al. (2011) encontraram associação significativa entre tempo de convivência e adoecimento apenas na análise bivariada dos contatos co-prevalentes, e nenhuma associação com os incidentes, achados semelhantes aos de nosso estudo.

Segundo Ranade et al. (1995) não houve associação entre o adoecimento e o tempo de convivência do contato com o caso índice em análise de incidência. Embora se devam considerar as diferenças de delineamento de estudo e populacionais, os achados de nosso estudo corroboram o achado deste estudo

A inserção do município de residência como variável teve por objetivo avaliar a influência contextual no adoecimento e o efeito deste na suscetibilidade dos subgrupos de parentesco do contato com o caso índice, e, conforme demonstrado, o local de residência exerceu efeito no adoecimento nos subgrupos de parentesco desta coorte.

A questão contextual para o adoecimento em hanseníase pode ser relacionada a fatores geográficos, comportamentais, sócio-econômicos e de estrutura de serviços de saúde oferecidos.

Padrões geográficos de uma doença infecciosa podem refletir fatores ambientais que facilitem a transmissão da infecção, o adoecimento, ou a aquisição de imunidade protetora a qualquer um destes. Por outro lado, também, podem refletir fatores não ambientais como condições sócio-econômicas, comportamentais, ou estado nutricional, cada um dos quais podendo variar entre as populações e, assim, produzir variações geográficas nos padrões de incidência da hanseníase (Sterne et al. 1995).

Em estudo ecológico exploratório no município de Duque de Caxias Cunha et al. (2007) concluíram que há influência positiva da estratégia de descentralização da assistência associada ao incremento de detecção de casos pela disponibilização da informação aos profissionais que prestam a assistência.

Determinantes geográficos como a proximidade com as cidades está associada à maiores taxas de hanseníase, embora a hanseníase seja considerada de caráter rural, cidades rurais maiores apresentam maior detecção de casos, o número declina à medida que se afasta das cidades (Fine 1982, Fisher et al. 2008).

Através de análise espacial no estado de Manaus, condições de vida deficientes e falta de acesso a serviços de saúde em algumas áreas do estado foram relacionadas à maior suscetibilidade ao adoecimento em hanseníase (Imbiriba et al., 2009).

Embora o presente estudo não tenha analisado quais são os fatores que se diferenciam nos municípios que apresentaram maior risco para o adoecimento, algumas hipóteses podem ser discutidas em função dos achados de estudos ecológicos, de análise espacial e geoprocessamento em hanseníase que vêm sendo realizados nas duas últimas décadas.

Segundo Junior et al. (2008) as desigualdades sociais e econômicas e as consequentes precárias condições de vida, aliadas as altas densidades demográficas decorrentes da dinâmica

social por questões econômicas (Opromolla et al. 2006, Imbiriba et al. 2009) favorecem a incidência de hanseníase. Assim como a heterogeneidade na distribuição de renda municipal que influencia a acessibilidade à educação também contribui para o aumento do risco individual para a hanseníase (Kerr-Pontes et al. 2004).

Porém, os resultados desses estudos se limitam ao respectivo nível geográfico analisado e não permitem que a inferência dos resultados sejam estendidos para o nível individual, para isso estudos multiníveis devem ser empregados (Diez-Roux 1998). No entanto, estudos empregando essa metodologia não foram aplicados à hanseníase, considerando o nível geográfico na análise.

As análises que consideraram o município de residência nos sugerem que residir em determinados municípios da região metropolitana do Rio de Janeiro pode estar associado a um maior adoecimento na hanseníase.

Neste estudo, cuja coorte abrange um período de 23 anos, na análise de parâmetros contextuais é importante considerar as mudanças temporais sociais, econômicas e demográficas dos municípios, assim como o período de incubação da hanseníase que pode se estender até 10 anos.

Devido à ausência de séries históricas de prevalência e incidência de hanseníase dos municípios analisados para o período completo do estudo da coorte; uma vez que o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN) fornece registros sobre hanseníase somente a partir do ano de 2001; aos registros dos indicadores sociais, econômicos e demográficos municipais estarem disponíveis em apenas três momentos (censos de 1991, 2000 e 2010) (IBGE 2010); não foi possível comparar taxas e indicadores referentes ao período de estudo.

Utilizando os dados disponíveis, observamos as taxas de detecção em hanseníase no ano de 2010 no estado do Rio de Janeiro 13,2/100000 habitantes, e nos municípios de Magé 22,0/100000, São João de Meriti 25,7/100000 e Rio de Janeiro 9,4/100000 (SINAN 2011).

Dentre os indicadores sócio-econômicos disponíveis, um indicador que representa uma medida geral de longevidade, educação e renda é o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) municipal. Uma medida sintética do desenvolvimento humano local obtido pela aritmética simples de três subíndice: longevidade (IDH-longevidade, calculada pela esperança de vida ao nascer), educação (IDH-educação, obtido pela taxa de alfabetização e taxa bruta de frequência na escola), e renda (IDH-renda, a partir da renda per capita média) (PNUD 2011).

Na análise de prevalência o município de Magé apresentou maior chance para o adoecimento (OR=2,44; 95% IC=1,18-5,02) e seus IDHs nos anos de 1991(0,663) e 2000

(0,746) são menores do que os IDHs do Rio de Janeiro, município usado como categoria de referência na análise, nos mesmos anos de 1991 (0,798) e 2000 (0,842).

Na análise de incidência, residir em São João de Meriti apresentou risco significativo para o adoecimento (RR=2,06; 95% IC=1,02-4,18) e seus IDHs, 1991 (0,707) e 2000 (0,774), também são menores que os do Rio de Janeiro.

Quando se avaliou os IDHs dos demais municípios analisados neste estudo no ano de 1991 observou-se que Magé foi o município com o menor IDH do período seguido de Belford Roxo; Duque de Caxias e após Nova Iguaçu e São João de Meriti, que apresentaram o mesmo IDH; e por fim, o Rio de Janeiro manteve o IDH mais alto. No período de 2000 o município de Belford Roxo apresentou o menor valor de IDH seguido de Magé, Duque de Caxias, Nova Iguaçu, São João de Meriti e por fim o Rio de Janeiro mantendo IDH mais alto.

Portanto, estes IDHs baixos podem, somente em parte, estarem relacionados ao aumento do risco de adoecimento em hanseníase, nesta coorte de contatos. No entanto, indicadores sociais apresentam limitações não sendo totalmente capazes de representarem todas as desigualdades sócio-econômicas de um município.

Algumas mudanças nas estratégias de controle e eliminação da hanseníase foram implementadas durante o período de estudo: no Estado do Rio de Janeiro, a poliquimioterapia foi implantada de forma gradual em 1986, com expansão em 1991; a partir de 1998, iniciou-se a estratégia de descentralização do atendimento de diagnóstico e tratamento da hanseníase para unidades básicas de saúde. Estratégias como o acesso facilitado à assistência nos municípios, maior número de profissionais de saúde ampliam a precocidade do diagnóstico e facilitam o rastreamento dos casos (Cunha et al. 2007).

Segundo informações disponíveis em 2009 a estrutura assistencial com ações programáticas específicas para hanseníase em Magé em 2003 contava com apenas uma unidade de saúde (cuja estimativa da população naquele ano era de quase 65 mil habitantes), e em São João de Meriti, em 2005 (população de mais de 115 mil habitantes), contava com quatro unidades municipais (Dermatologia Sanitária 2009).

Este déficit de serviços de saúde para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento da hanseníase nos municípios de Magé e São João de Meriti sugere a dificuldade para o diagnóstico precoce e a consequente busca de atendimento no município do Rio de Janeiro. Portanto, o risco para o adoecimento associado a estes municípios observado nesta coorte pode refletir a falta de acesso à assistência local e a dificuldade da prevenção da transmissão entre os contatos devido à demora no diagnóstico do caso índice.

Estratégias de análise dos fatores contextuais que estão associados ao adoecimento em hanseníase vêm sendo aplicadas em estudos de análise espacial com a inclusão de índices que avaliam distribuição de renda como o Índice L de Theil e o Índice de Gini que medem a desigualdade na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita (Kerr-Pontes et al. 2004, PNUD 2011).

A construção de indicadores baseados em outros indicadores também é uma estratégia para o estudo da relação entre o perfil da população e a epidemiologia da hanseníase, um exemplo seria o Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS) que inclui além do IDH municipal informações administrativas específicas de cada município paulista (Júnior et al. 2008), ou o Índice de Carência Social criado por Imbiriba et al. (2009) como uma adaptação de um índice utilizado pela UNICEF baseado em dados do IBGE.

9. CONCLUSÕES E INDICAÇÕES

Os resultados apresentados neste estudo contribuem para o melhor entendimento dos fatores de suscetibilidade ao adoecimento entre contatos de pacientes de hanseníase.

No estudo da prevalência obtivemos as seguintes conclusões:

- Houve associação com a o parentesco consanguíneo e a prevalência;
- Residir no município de Magé foi associado à hanseníase;
- A chance de adoecimento aumentou proporcionalmente com o aumento do IB;
- A cor da pele preta e parda foi associada ao adoecimento quando não se considerou o município de residência, podendo refletir a influência do meio;
- A cicatriz de BCG mostrou efeito protetor, embora com diferentes percentuais nas análises realizadas, o que pode refletir a influência da endemia local na proteção;
- A ausência ou baixa escolaridade esteve associada à hanseníase;
- O tipo e o tempo de convivência com o caso índice contribuíram para o adoecimento, mas quando considerou-se o município de residência esses efeitos não foram significativos, o que sugere a importância de esclarecer como se dá a relação destas variáveis entre o caso índice e o contato.

No estudo da incidência obtivemos as seguintes conclusões:

- Segundo o parentesco, houve diferentes riscos associados ao adoecimento em ambas as análises;

- O risco de adoecimento aumentou proporcionalmente com o aumento do IB na incidência;
- A cor da pele preta e parda foi associada ao adoecimento em ambas as análises;
- Residir no município de São João de Meriti esteve associado à maior incidência na hanseníase;
- O controle do município de residência apresentou efeito sobre o parentesco diminuindo os riscos estimados.

Como sequência da análise de fatores contextuais desta coorte de contatos de pacientes de hanseníase, a análise espacial destes casos incidentes e prevalentes, utilizando geoprocessamento através do bairro de residência, informação existente nos registros desta coorte, poderia contribuir para o conhecimento desta coorte e sobre influência do contexto local no adoecimento.

A criação de um índice baseado em informações do macro nível de inserção do indivíduo; tais como saneamento, acesso à rede pluvial, a serviços de saúde, localização urbana ou rural, conjugado a aspectos específicos pertinentes ao indivíduo, como, por exemplo, renda familiar e individual, escolaridade, número de habitantes no domicílio, constituirá uma importante ferramenta de análise.

A posterior análise conjunta destas duas estratégias (análise espacial por geoprocessamento conjunta com índice de perfil sócio-demográfico) poderá refletir de forma mais aproximada o perfil epidemiológico contextual dos contatos dos pacientes de hanseníase atendidos no Ambulatório Souza Araújo, e a influência do contexto no adoecimento.

Com o objetivo de tentar detalhar a intensidade e tipo de contato estabelecido entre o grupo de contatos e seus casos índices existe a necessidade de outros estudos que possam mensurar essa questão de maneira mais detalhada, talvez em estudo prospectivo realizando a coleta de informações de forma padronizada com o estabelecimento de critérios que poderão ser estratificados e mensurados posteriormente, como, por exemplo, a frequência e duração do contato: diário, semanal, por período de tempo.

Neste sentido, a criação de um índice de intensidade de contato para registros prospectivos pode somar informações que proporcionem uma relativa separação da questão da exposição ao *M. leprae* e suscetibilidade genética.

Como desdobramento da análise do papel do parentesco no adoecimento, poderiam ser utilizadas algumas estratégias de análise em epidemiologia genética como técnicas

moleculares que envolvem estudos de ligação, onde poderiam se considerar os grupos familiares, e estudos de associação considerando as populações dos municípios.

REFERÊNCIAS

- Abbas AK, Lichtman AH & Pillai S, 2008. *Imunologia Celular e Molecular*. Editora Elsevier, 6ª edição, p 351-374.
- Abel L, Demenais F. 1988. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island: Desirade island. *Am J Hum Genet.* 42:256-66
- A. Alcais, F.O. Sanchez, N.V. Thuc, V.D. Lap, J. Oberti, P.H. Lagrange, E. Schurr, L. Abel, 2000. Granulomatous reaction to intradermal injection of lepromin (Mitsuda reaction) is linked to the human NRAMP1 gene in Vietnamese leprosy sibships, *J. Infect. Dis.* 181 (1) 302e308
- Alcais A and Abel L, 2003. Removing Phenotypic Distribution Assumptions From Tests of Linkage Disequilibrium for Quantitative Traits. *Genetic Epidemiology* 24: 191–199.
- Alcais A, Abe L and Casanova JL. 2009. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J. Clin. Invest.* 119:2506–2514.
- Bagshawe A, Scott GC, Russell DA, Wigley SC, Meridianos A and Berry G, 1989. BCG vaccination in leprosy: final results of the Trial in Karimui, Papua New Guinea. *Bull WHO* 67; 389-399).
- Bakker MI, Hatta M, Kwenang A et al. Population survey to determine risk factors for Mycobacterium leprae transmission and infection, 2004. *Int J Epidemiol*; 33: 1329–1336.
- Barnette T, Gourraud PA, Cambon-Thomsen A. 2005. Strategies in analysis of the genetic component of multifactorial diseases; biostatistical aspects. *Transplant Immunology* 14 (2005) 255 – 266.
- Beiguelman B. An appraisal of genetic studies in leprosy. *Acta Genet Med Gemello.* 1972;17:21-52.
- Bochud P-Y, Hawn TR, Aderem A. 2003. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphisms are associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol.* 170, 3451-3454.
- Brightbill, H. D., Libraty, D. H., Krutzik, S. R., Yang, R. B., Belisle, J. T., Bleharski, J. R., Maitland, M., Norgard, M. V., Plevy, S. E., Smale, S. T., Brennan, P. J., Bloom, B. R., et al. (1999). Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. *Science* 285, 732–736.
- Britton WJ and Lockwood DNJ, 2004. Leprosy. *Lancet*; 363:1209-19.

- Bührer SS, Smits HL, Gussenhoven GC, van Ingen CW, Klatser PR, 1998. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg.* Feb;58(2):133-36.
- Bührer SS, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, Klatser PR, Oskam L, 2003. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal of Clinical Microbiology* 41: 1991-1995.
- Burgner D, Jamieson SE, and Blackwell JM., 2006. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis.* October ; 6(10): 653–663.
- Camargo Jr. KR & Coeli CM (2000) Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. *Cad. Saúde Pública* vol.16 n.2 Rio de Janeiro Apr./June
- Cardoso CC. 2009. *Estudo da associação entre polimorfismos de base única (SNPs) nos genes IL10, IFNG e TNF e a suscetibilidade à hanseníase*. Instituto Oswaldo Cruz, tese de doutorado em Biologia Celular e Molecular.
- Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Dias-Baptista IM, Maniero VC, Venturini J, Vilani-Moreno FR, Ribeiro-Alves M, Sarno EM, Pacheco AG, Moraes MO. 2010. IFNG+874 T/A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilian. *Hum Genet.* Nov;128(5):481-90. Epub 2010 Aug 17.
- Casanova JL, and Abel L 2004. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat. Rev. Immunol.* 4:55–66.
- Casanova JL and Abel L (2005) Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med* 202: 197–201
- Casanova JL and Abel L (2007). Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *The EMBO Journal* 26, 915–922.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/topic/infectioncontrol/default.htm>
- Cellona RV, Walsh GP, Fajardo TT Jr, Abalos RM, dela Cruz EC, Guido-Villahermosa L, Felicio-Balagon MV, Steenbergen GJ, Douglas JT, 1993. Cross-sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients, contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in Cebu, The Philippines. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* Jun; 61(2):192-8.
- Chakravarti MR, Vogel F. 1973 A twin study on leprosy, Stuttgart: Georg Thieme 1e123.

- Cliff AD, Hagget P, Raynor MS., 1998. The global sample: an overall picture. In: Deciphering global epidemics: analytical approaches to the disease records of world cities. *Cambridge University Press*, New Cork, United States, p 450.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. 2001. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*; 409: 1007–11.
- Convit J, Pinaridi ME, Rojas FA, Gonzáles I, Corey G, Arvelo JJ and Monzon H, 1975. Tests with three antigens in leprosy-endemic and non-endemic areas. *Bull. World Health Organ.*, vol.52.
- Convit J, Smith PG, Zuniga M, Sampson C, Ulrich M, Plata JA, Silva J, Molina J, Salgado A., 1993. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* Jun;61(2):185-91.
- Cree, I. A.; Smith, W. C. S.; Rees, R. J. W. and Swanson Beck, J. — The influence of antimycobacterial chemotherapy on delayed hypersensitivity skin-test reactions in leprosy patients. *Lepr. Rev.* 59 (1988). 145-151.
- Cunha MD, Cavaliere FAM, Hércules FM, Duraes SMB, Oliveira MLWDR, Matos HJ, 2007. The impact of leprosy elimination strategy on an endemic municipality in Rio de Janeiro State, Brazil *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(5):1187-1197.
- Davey TF & Ress RJW, 1974. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev*; 45:121-34.
- Dermatologia Sanitária – Vigilância em Saúde, 2009. Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/servicos-vigilancia-em-saude/vigilancia-em-saude-vigilancia-epidemiologica-e-ambiental/2429-dermatologia-sanitria?start=2>
- Dermatologia Sanitária – Vigilância em Saúde, 2010. Programa Estadual de Controle Da Hanseníase, Plano de Ação – 2010. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/servicos-vigilancia-em-saude/vigilancia-em-saude-vigilancia-epidemiologica-e-ambiental/2429-dermatologia-sanitria?start=4>
- Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, Zeger SL. 2002 *Analysis of Longitudinal Data, Second Edition.* *Oxford university press.*
- Diez-Roux AV., 1998. Bringing context back into epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. *Am J Public Health*; 88(2):216-222.
- Douglas JT, Cellona RV, Fajardo TT Jr, Abalos RM, Balagon MV, Klatser PR. , 2004. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. *Clin Diagn Lab Immunol* 11: 897-900.
- Duppre NC, Alvim MFS, Gallo MEN, Nery JAC, Sarno EN, 1990. Fatores Envolvidos na

- Reatividade do PPD em Pacientes com Doença de Hansen. *Cad Saude Publ*, RJ, 6(2): 175-185, abr/jun.
- Duppre NC, 1998. *Efetividade do BCG-ID em comunicantes de pacientes com as formas multibacilares de hanseníase*. Rio de Janeiro, FIOCRUZ, ENSP, Escola Nacional de Saúde Pública (Dissertação de Mestrado)
- Duppre NC, Camacho LAB, Cunha SSda, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JAC, Sarno EN., 2008. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 102, 631-638.
- Duppre NC, 2008. *Risco de desenvolver hanseníase em contatos de pacientes, segundo positividade ao teste anti PGL-I e situação vacinal (BCG)*. Rio de Janeiro, FIOCRUZ, ENSP, Escola Nacional de Saúde Pública (Tese de Doutorado).
- Durães SMB, Guedes LS, Cunha MD, Magnanini MMF, Oliveira MLWDR. 2010. Epidemiologic study of 107 cases of families with leprosy in Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol.*; 85(3):339-45.
- Feitosa MF, Krieger H. 2002. O futuro da epidemiologia genética de características complexas. *Ciência e Saúde Coletiva*, 7(1): 73-83.
- Fernandez, J. M. M; 1939. Comparative study of the Mitsuda reaction with the tuberculin reaction. *Revista Argentina dermatosifilis*, 23: 425-453 (in Spanish).
- Fischer EAJ, Pahan D, Chowdhury SK and Richardus JH., 2008. The spatial distribution of leprosy cases during 15 years of a leprosy control program in Bangladesh: An observational study. *BMC Infectious Diseases*, 8:126 doi:10.1186/1471-2334-8-126
- Fisher RA 1918. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans. R. Soc. Edinb.* 52:399-433
- Fine PEM, 1982. Leprosy: The epidemiology of a slow bacterium. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, vol. 4.
- Fine PEM. 1985. The role of BCG in the control of leprosy. *Ethiop Med J*. 23: 179-91.
- Fine, PEM.; Ponnighaus, JM; Mainie, N.P.; Clarkson, J.A.; Bliss, L., 1986. Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. *The Lancet*, 30: 499-502.
- Fine PEM, Ponnighaus JM, Burgess P, Clarkson JA, Draper CC, 1988. Seroepidemiological Studies of Leprosy in Northern Malawi Based on an Enzyme-linked Immunosorbent Assay Using Synthetic Glycoconjugate Antigen. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, volume 56, number 2.

- Fine PEM, Sterne JA, Pönnighaus JM, Bliss L, Sauji J, Chihana A, Munthali M, Wardorff DK., 1997. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol.* Jul 1;146(1):91-102.
- Fine PEM, Floyd S, Stanford JL, Nkhosa P, Kasunga A, Chaguluka S, Wardorff DK, Jenkins PA, Yates M and Ponnighaus JM, 2001. Environmental mycobacteria in northern Malawi: implications for the epidemiology of tuberculosis and leprosy. *Epidemiol. Infect.* , 126, 379-387.
- Frost WH., 1938 The Familial Aggregation of Infectious Diseases. *American Jour Pub Health.*;28:7-13
- Frota CC., Freitas MVC, Fossb NT, Lima LNC, Rodrigues LC, Barreto ML, Kerr LRS,2010. Seropositivity to anti-phenolic glycolipid-I in leprosy cases, contacts and no known contacts of leprosy in an endemic and a non-endemic area in northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104 (2010) 490–495.
- Gormus BJ, Xu K, Baskin GB et al. Experimental leprosy in rhesus monkeys: transmission, susceptibility, clinical and immunological findings, 1998. *Lepr Rev*; 69: 235–245
- Grossi MAF, Leboeuf MAA, Andrade ARC, Bühner SS and Antunes CMF, 2008. Risk factors for ML Flow seropositivity in leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 41(Suplemento II):39-44, 2008.
- Haile, R. W. C., L. Iselius, P. E. M. Fine, and N. E. Morton. 1985. Segregation and linkage analysis of 72 leprosy pedigrees. *Hum. Hered.* 35:43-52.
- Hastings RC. 1985. Leprosy (Medicine in the tropics series). *Longman Group (FE) ltd.*
- Hatta M, Van-Beers SM, Madjid B, Djumadi A, Wit MYL and Klaster PR, 1995. Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 89, 381-385.
- Hunter SW and Brennan PJ, 1981. A novel phenolic glycolipid from Mycobacterium leprae possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. *J. Bacteriol.*, 147 , 728-735.
- Hunter SW, Fujiwara T and Brennan PJ, 1982. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of Mycobacterium leprae. *J Biol. Chem.* 258 , 15072-15078.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2011. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>
- International Congresso f Leprosy. Madrid Reporto f the commitee on classification. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* (21):504-16.
- Imbiriba ENB, Neto ALda S, Souza WV, Pedrosa V, Cunha MdaG, Garnelo L., 2009 Social inequality, urban growth and leprosy in Manaus: a spacial approach. *Rev Saúde Pública* ;43(4).

- Jesudasan K, Bradley D, Smith Pg, Christian M., 1984. Incidence rates of leprosy among household contacts of 'primary cases'. *Ind J Lepr*; 56: 600–614.
- Johnson C, Lyle EA, Omuetti KO et al., 2007. Cutting edge: a common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J. Immunol.* 178, 7520-7524.
- Júnior ALR, Tragante do Ó V, Motti VG., 2008 Spatial and temporal study of leprosy in the state of São Paulo (Southeastern Brazil), 2004-2006. *Rev Saúde Pública*;42(6).
- Kazda J, 1981. Occurrence of non-cultivable acid-fast bacilli in the environment and their relationship to *M. leprae*. *Lepr Rev*, 52(Suppl):85-91.
- Kerr-Pontes LRS, Montenegro ACD, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H., 2004 Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J Epidemiol*;33:262–269.
- Kerr-Pontes LR, Barreto ML, Evangelista CM et al. 2006. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *Int J Epidemiol*, 35: 994–1000.
- Klatser PR, Va-Beers S, Madjid B, Day R, Wit MYL, 1993. Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic. *Journal of Clinical Microbiology*, Nov., p.2947-295.
- Kleinbaum DG., Kupper L, et al, 1998. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston, Mass, *PWS-Kent Publishing*.
- Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Sieling, P. A., Uematsu, S., Ng, Y. W., Legaspi, A., Liu, P. T., Cole, S. T., Godowski, P. J., Maeda, Y., Sarno, E. N., Norgard, M. V., et al., 2003. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat. Med.*9, 525–532.
- Lalouel JM, Rao DC, Morton NE & Elston RC 1983. A unified model for complex segregation analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 35(5):816-26.
- Lapa, TM, Albuquerque MdFPMd, Carvalho MS, Júnior JCS., 2006 Análise da demanda de casos de hanseníase aos serviços de saúde através do uso de técnicas de análise espacial. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 22(12):2575-2583, dez.
- Lavania M, Katoch K, Katoch VM et al. Detection of viable *Mycobacterium leprae* in soil samples: insights into possible sources of transmission of leprosy, 2008. *Infect Genet Evol*; 8: 627–631.
- Lázaro FP, Werneck R, Mackert CCO, Cobat A, Prevedello FC, Pimentel RP, Macedo GMM, Eleutério MAM, Vilar G, Abel L, Xavier MB, Alçais A, Mira MT. 2010. A Major Gene Controls Leprosy Susceptibility in a Hyperendemic Isolated Population from North of Brazil. *The Journal of Infectious Diseases*; 201(10):1598–1605.

- Lechat MF, 2000. The source of infection: an unsolved issue. Eurocat-Epidemiology Unit, Institute of Hygiene & Epidemiology, Bruxelles, Belgium. *Indian J Lepr.* Apr-Jun;72(2):169-73.
- Lombardi C, Pedrazzani ES, Pedrazani JC, Ferreira Filho O, Zicker F, 1995. Eficácia protetora Del BCG contra La lepra em São Paulo, Brasil. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 119, 415-421.
- Lwin K, Sundaresan T, Gyi MM, Bechelli LM, Tamondong C, Garbajosa PG, Sansarricq H, Nordeen SK, 1985. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the Trial in Burma. *Bull. WHO* 63; 1069-1078.
- Marquet S and Schurr E, 2001. Genetics of susceptibility to infectious diseases: tuberculosis and leprosy as examples. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 29, No. 4, Part 2, DMD 29:479–483.
- Martelli CMT, Stefani MMA, Penna GO, Andrade ALSS. 2002. Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. *Ver. Bras. Epidemiol.* Vol 5, nº3.
- Martinez, AN, CF Britto, JAC Nery, EP Sampaio, MR Jardim, ENSarno, and MO Moraes. 2006. Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *J. Clin. Microbiol.*44:3154–3159.
- Martinez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scollard D, Truman R, Moraes MO, Williams D, 2009. Molecular Determination of *Mycobacterium leprae* iability by use of real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, july, p. 2124-2130.
- Matos, HJ de, Duppre N, Alvim MFS, Vieira LMM, Sarno EN, Struchiner CJ. Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991), 1999. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15(3):533-542, jul-set.
- Matsuoka M, Izumi S, Budiawan T et al. *Mycobacterium leprae* DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection, 1999. *Indian J Lepr* ; 71: 61–67.
- Medronho, R.A., 2009. Epidemiologia, Ed.Atheneu (2ªedição)
- Meima A, smith WCS, Oortmarssen GJV, Richardus JH, Habbema JD, 2004. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Org*, 82: 373–380.
- Milep2 (Study Group), 2000. Approaches to studying the transmission of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev.* Dec;71 Suppl:S26-9.

- Miller EM, Jamieson SE, Joberty C, Fakiola M, Hudson D, Peacock CS, Cordell HJ, et al., 2004. Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. *Genes Immun.* Jan; 5(1): 63-67.
- Mira MT, Alçais A, di Pietrantonio T, Thuc NV, Phuong MC, Abel L, Schurr E. 2003. Segregation of HLA/TNF region is linked to leprosy clinical spectrum in families displaying mixed leprosy subtypes. *Genes Immun.* Jan; 4(1):67-73.
- Mira MT, Alçais A, VanThuc N, Moraes MO, Di Flumeri C, Thai VH et al., 2004. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 e PACRG. *Nature*; 427(6975):636-640.
- Mira MT, 2006. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. *Microbes and Infection* 8 1124e1131.
- Modlin RL, 2010. The innate response in leprosy. *Current Opinion in immunology*, 22:48-54.
- Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. 2004a. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev*; 75:310–26.
- Moet F J, Oskan L, Faber R, Pahan D, & Richardus J H., 2004b. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lepr Rev* 75, 376–388.
- Moet JF, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH., 2006. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy. *The Journal Infectious Disease*: 193:346-53.
- Montoya D and Modlin RL, 2009. Learning from Leprosy: Insight into the Human Innate Immune Response. In Frederick Alt, editor: *Advances in Immunology*, Vol. 105, Burlington: Academic Press, 2010, pp. 1-24.
- Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJ, Vanderborcht PR, Nery JA, Santos AR, Moraes ME, Moraes JR, Orttenhoff TH, Sampaio EP, Huizinga TW, Sarno EN, 2004. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes & Immunity*. Nov; 5(7): 592-5.
- Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborcht PR, Pacheco AG., 2006 Genetics of host response in leprosy. *Lep. Reviews*. 7: 189-202.
- Morton NE, MacLean CJ., 1974. Analysis of family resemblance . Complex segregation analysis of quantitative traits. *Am J Hum Genet*.26:489-503.
- MS (Ministério da Saúde), 1992. Avaliação Independente do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase: Relatório Final. Brasília: Brasil, Centro Nacional de Epidemiologia.

- MS (Ministério da Saúde), 2002. Guia para o Controle da Hanseníase
Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção. Básica
Brasília, DF.
- MS (Ministério da Saúde), 2008. Caderno de Atenção Básica. Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF.
- MS (Ministério da Saúde), 2009a. Portaria nº125. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2009/poc0125_26_03_2009.htm1
- MS (Ministério da Saúde), 2009b. Hanseníase no Brasil – Dados e indicadores selecionados. Boletim disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/caderno_de_indicadores_hanse_brasil_01_a08_atual.pdf
- MS (Ministério da Saúde), 2009c. Guia de Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual.pdf
- MS (Ministério da Saúde), 2010a. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_n_3125_hansenise_2010.pdf
- MS (Ministério da Saúde), 2010b. Guia de Procedimentos técnicos em baciloscopia em hanseníase. Editora MS, Brasília – DF.
- Naafs B. 1994. Leprosy reactions. *New Knowledge. Tropical and geographical medicine.* 46(2):80-4.
- Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, Roifman C, Seger R, Geha RS, 2006. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 117: 883–896
- Opromolla PA, Dalben I, Cardim M., 2006. Geostatistical analysis of leprosy cases in the State of São Paulo, 1991-2002. *Rev Saúde Pública*;40(5).
- OMS (Organização Mundial de Saúde), 2010. Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (Período do Plano: 2011-2015). Organização Pan-Americana da Saúde – Representação Brasil.
- Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S., 2003. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev*; 74: 196–205.
- Pacheco AG, Moraes MO, 2009. Genetic polymorphisms of infectious diseases in case-control studies. *Disease Markers* 27, 173–186.

- Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. 2003. Color and genomic ancestry in Brazilians. *PNAS*, January, vol. 100, no. 1, 177–182
- Pauling L, Itano HA, et al. 1949. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*, Nov 25; 110 (2865):543-8.
- Pena SJ, Pietro GD, Moraes, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FSG, Kohlrausch F, Magno LAV, Montenegro RC, et al. 2011. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. *PLoS ONE* 6(2): e17063.
- Penna MLF. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. Estudo de Tendência, 2008. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/postertrend.pdf>
- Penna MLF, Oliveira MLW de R de and Penna G., 2009 Spatial Distribution of Leprosy in the Amazon Region of Brazil. *Emerging Infections Diseases*. www.cdc.gov/eid Vol. 15, nº 4; April.
- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, 2011. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/idh/>
- Rabello FE. A clinic-epidemiological classification of the forms of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 5:343-56.
- Ranade MG, Joshi GY. 1995 Long-term follow-up of families in an endemic area. *Int J Lepr Other Mycobact*, 67: 411–425
- Ranke B, Alter A, Mira M, Thuc NV, Thai VH, et al., 2007. Genomewide linkage analysis of the granulomatous Mitsuda reaction implicates chromosomal regions 2q35 and 17q21. *J Infect Dis* Oct; 196(8): 1248-52.
- Rao DC, Morton NE & Yee S 1974. Analysis of family resemblance. II. A linear model for familial correlation. *Am. J. Hum. Genet.* 26(3):331-59.
- Ridley DS & Jopling WH, 1962 A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev* Apr;33:119-28.
- Ridley DS & Jopling WH, 1966 Classification of Leprosy according to immunity- a Five group system. *Int J Lepr Other Mycobact*; 34:255-273.
- Ridley DS, 1974. Indeterminate Leprosy. *Lepr Rev* Jun;45(2):95-7.
- Rodrigues MLO, Silva SA, Neto JCA, Andrade ALSS, Martelli CMT, 1992. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in central Brazil. *Int. J. Lepr Other Mycobact*. 60, 335-338.
- Rodriguez G, Sanches W, Chalela JG, Soto J. 1993. Primary neuritic leprosy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Dec; 29(6):1050-2.

- Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, Saha B, Hazra SK, Hill AV, Kwiatkowski D, 1997. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy, *J. Infect. Dis.* 176 (2) 530e532
- Sales AM; Leon ACO; Duppre NC; Hacker MA ; Nery JAC; Sarno EM ; Penna MLF, 2011. Leprosy Among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* 5(3): e1013.
- Sales AM., 2011 *Controle da Hanseníase: detecção precoce através do exame de contatos e avaliação do tratamento dos pacientes submetidos a 12 doses da poliquimioterapia (PQT-OMS)*. Rio de Janeiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Centro Biomédico Instituto de Medicina Social (Tese de doutorado).
- Sampaio EP, Moreira AL, Kaplan G, Alvim MFS, Duppre NC, Miranda CF, Sarno EM, 1991. *Mycobacterium leprae*- Induced Interferon- γ Production by household Contacts of Leprosy Patients: Association with the Development of Active Disease. *The Journal of Infectious Diseases*; 164:990-3.
- Sampaio, EP, Duppre NC, Nery JAC, Moreira AL, Sarno EN. 1993. Development of giant reaction in response to PPD skin test in lepromatous leprosy patients. *Int J lepr and Other Mycobac.* V.61, p205-213.
- Sarno EN, Grau GE, Vieira LMM, Nery JAC, 1991. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 β during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol*; 84: 103-8.
- Sarno EN, Santos AR, Jardim MR, Suffys PN, Almeida AS, Nery JAC et al. 2000. Pathogenesis of nerve damage in leprosy: genetic polymorphism regulates the production of TNF alpha. *Lepr Rev*; 71 (Suppl.):S154-60.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP et al. 2006. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*, 19: 338–381.
- Schaid DJ, 1998. STATISTICAL GENETICS '98 Transmission Disequilibrium, Family Controls, and Great Expectations. *Am. J. Hum. Genet.* 63:935–941, 1998.
- Schuring RP, MOET FJ, Pahan D, Richardus JH and Oskam L. 2006. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. *Lepr Rev* 77, 343–355
- Serjeantson, S. W., S. R. Wilson, and B. J. B. Keats. 1979. The genetics of leprosy. *Ann. Hum. Biol.* 6:375-393.
- Shaw MA, Donaldson LJ, Collins A, Peacock CS, Lins-Lainson Z, Shaw JJ, Ramos F, Silveira F, Blackwell JM, 2001. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumor necrosis factor genes, *Genes Immun.* 2 (4) 196e204.

- Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, Golding M, Shanker Narayan NP, Sitaraman T, Sengupta U, et al.. 2001. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13, *Nat. Genet.* 27 (4) 439e441.
- Silva, DRX, Ignotti E, Santos RS, Hancon SS, 2010. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. *Rev Panam Salud Pública* 27 (4).
- Sinan/SVS-MS Dados disponíveis em 05/05/2011.
- Smith DG. 1979. The genetic hypothesis for susceptibility lepomatous leprosy. *Human Genet.*50:163-77.
- Souza WV, Barcellos CC, Brito AM, Carvalho MS, Cruz OG, Albuquerque MFM, Alves KR, Lapa TM, 2001. Aplicação do modelo bayesiano empírico na análise espacial da ocorrência de hanseníase. *Ver Saúde Pública*, 35 (5):474-80.
- Sreevatsa. Leprosy and arthropods, 1993. *Indian J Lepr*; 65: 189–200.
- Stanley SJ, Howland C, Stone MM, Sutherland I. 1981. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda. *Final results. J Hyg (Camb)*; 87: 233-48.
- Sterne JA, Pönnighaus JM, Fine PE, Malema SS., 1995 Geographic determinants of leprosy in Karonga District, Northern Malawi. *Int J Epidemiol.* Dec; 24(6):1211-22.
- Szklo M & Javier Nieto F., 2000. Epidemiology Beyond the Basics. Aspen Publishers.
- Teare MD & Barrett JH, 2005. Genetic Linkage Studies. *Lancet*; 366: 1036–44
- Telles, E. E. (2002) *Ethn. Racial Stud.* 25, 415–441.
- Templeton, A. R. (1998) *Am. Anthropol.* 100, 632–650.
- Tosh K, Meisner S, Siddiqui MR, Balakrishnan K, Ghei S, et al. 2002. A region of chromosome 20 is linked to leprosy susceptibility in South Indian population. *J Infect Dis.* Oct 15; 186(8):1190-3.
- Tuberculosis Prevention Trial, Madras. 1980. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Ind J Med Res*; 72 (suppl): 1-74.
- Tripathy SP. 1983. The case for BCG. *Ann Nat Acad Med Sci India*; 19: 12-21
- Truman RW, Shannon EJ, Hagstad HV et al. Evaluation of the origin of Mycobacterium leprae infections in the wild armadillo, *Dasybus novemcinctus*, 1986. *Am J Trop Med Hyg*, 35: 588–593.
- Truman R & Fine PEM , 2010. Environmental sources of Mycobacterium leprae: Issues and evidence. *Lepr Rev* 81, 89–95.
- Ulrich M, Smith PG, Sampson C, Zuniga M, Centeno M, Garcia V, Manrique X, Salgado A and Convit J, 1991. IgM Antibodies to Native Phenolic Glycolipid-I in Contacts of Leprosy

- Pacients in Venezuela: Epidemiological Observations and Prospective Study of the Risk of Leprosy. *International Journal of Leprosy*, vol. 59, número 3 : 405–415.
- van Beers SM, Izumi S, Madjid B, Maeda Y, Day R, Klatser PR., 1994. An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. Mar;62(1):1-9.
 - van Beers SM, Hatta M, Klatser PR., 1999. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*; 67: 119–128.
 - Vanderborght PR., 2007 *Sucetibilidade Genética na Hanseníase: Análise Molecular e HLA classe II e classe III*. Instituto Oswaldo Cruz, tese de Doutorado em Biologia Celular e Molecular.
 - Vanderborght PR, Pacheco AG, Moraes ME, Antoni G, Romero M, Verville A, et al. 2007. HLA-DRB1*04 and DRB1*10 are associated with resistance and susceptibilidade, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. *Genes Immun*. Jun;8(4):320-4.
 - Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EM et al. 1982. The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. *N. Engl. J Med*. 307, 1593-1597.
 - Venter JC, et al. 2001. The Sequence of the Human Genome. *Science* 291, 1304-1351.
 - Vidal GGS, Gauthier S, Skamene A, Malo D and Grosi P, 1996. The Bcg/Ity/Lsh Locus: Genetic Transfer of Resistance to Infections in C57BL/6J Mice Transgenic for the Nramp1Gly169 Allele. *Infection and Immunity*, Aug., Vol. 64, No. 8 p. 2923–2929
 - Vijayakumaran P, Jesudasan K, Mozhi NM, Samuel JD., 1998. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr Other Mycobact Dis*; 66: 125–130.
 - WHO (World Health Organization), 1982. Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. *Geneva: World Health Organization*. Report No.: 675.
 - WHO (World Health Organization), 1988 Expert Committee on Leprosy, Sixth Report. *Geneva: World Health Organization*. Report No.: 768.
 - WHO (World Health Organization), 1994. Study Group. Chemotherapy of Leprosy. *Geneva: Report No.: 847*.
 - WHO (World Health Organisation), 1998a Trends in leprosy detection. *Weekly Epidemiol Jun. Rec*; 73: 169–176.
 - WHO (World Health Organization), 1998b. Elimination of leprosy as a public health problem (update). *Weekly Epidemiol Oct. Rec.*; 73: 169-176.
 - WHO (World Health Organization), 2000. Special Programme for Research and Training for Tropical Disease – TDR – Strategy 2000-2005, TDR/GEN/SP001/REV1, WHO

2000.

-WHO (World Health Organization), 2006. Global strategy for further reducing de leprosy burden and sustaining leprosy control activities. Disponível em:

<http://www.who.int/lep/resources/GlobalStrategy.pdf>

- WHO (World Health Organization), 2009. Disponível em:

<http://www.who.int/lep/en/index.html>

- WHO (World Health Organization), 2011. Weekly epidemiological record, 2 september, n°. 36, 2011, 86, 389–400. Disponível em: <http://www.who.int/wer>

-Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, Modlin RL, 1991. Defining Protective Responses to Pathogens: Cytokine Profiles in Leprosy Lesions. *Science*; 254:277-279.