



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**SOROPREVALÊNCIA DE TESTE RÁPIDOS (ML Flow) EM CASOS DE
HANSENÍASE E CONTATOS INTRADOMICILIARES EM MUNICÍPIOS
ENDÊMICOS DO PARÁ**

MARCOS FABIANO DE ALMEIDA QUEIROZ

BELÉM- PARÁ

2012

MARCOS FABIANO DE ALMEIDA QUEIROZ

**SOROPREVALÊNCIA DE TESTE RÁPIDOS (ML Flow) EM CASOS DE
HANSENÍASE E CONTATOS INTRADOMICILIARES EM MUNICÍPIOS
ENDÊMICOS DO PARÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marília Brasil Xavier

BELÉM
2012

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) –
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Queiroz, Marcos Fabiano de Almeida.

Soroprevalência de testes rápidos (ML Flow) em casos de hanseníase e contatos intradomiciliares em municípios endêmicos do Pará / Marcos Fabiano de Almeida Queiroz; orientadora, Marília Brasil Xavier. – 2012

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Hanseníase - Pará. I. Xavier, Marília Brasil, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.998098115



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

MARCOS FABIANO DE ALMEIDA QUEIROZ

**SOROPREVALÊNCIA DE TESTE RÁPIDOS (ML Flow) EM CASOS DE
HANSENÍASE E CONTATOS INTRADOMICILIARES EM MUNICÍPIOS
ENDÊMICOS DO PARÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:

Conceito:

Banca Examinadora

Prof^a Dr^a. Marília Brasil Xavier

Orientadora - Universidade do Estado do Pará

Prof^a. Dr^a. Francisca Regina Oliveira Carneiro

Co-orientadora – CCBS/UEPA

Prof^o Dr^o Juarez Antônio Simões Quaresma

Membro – ICS/UFPA

Prof^a Dr^a Luisa Carício Martins

Membro – ICS/UFPA

Prof^a. Dr^a. Rita Catarina Medeiros Sousa

Suplente – ICS/UFPA

Aos meus pais, Antônio Elidio Coutinho Queiroz e Lindalva de Almeida Queiroz por terem sido os maiores incentivadores da minha formação quanto profissional e dignidade quanto ser humano.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, que por maior que seja minha incredulidade e desobediência, sei que não teria conseguido se não fosse sua benção;

À Dr(a) Marília Brasil Xavier pela disponibilidade, paciência e orientações valiosas no transcorrer deste trabalho;

Aos colaboradores do grupo de Hanseníase do Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical;

As amigas, Milene Carvalho Gonçalves, Anna Camila Franco e Fernanda Monteiro que colaboraram desde as coletas dos dados à conclusão deste trabalho;

À equipe de Santarém: Jackson Nogueira Uchôa, Pablo Wanrick Ferreira da Silva e Rafael Rocha Novaes que colaboraram na organização, logística e na coleta de dados daquele município.

A Sr^a. Michele Carvalho Tupinambá pela contribuição nos repasses de documentos referentes à confecção de pareceres e ofícios;

Aos pacientes envolvidos no estudo, que por livre vontade aceitaram participar, colaborando em todas as fases com préstimos de informações;

Às diretorias e coordenações dos centros de referência em hanseníase dos municípios, que acreditam no trabalho, não medindo esforços para a conclusão deste. Às secretarias estaduais e municipais de saúde dos municípios estudados, que contribuíram para o planejamento, execução e conclusão desta dissertação;

À UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, especialmente à Coordenação do Núcleo de Medicina Tropical pela oportunidade para uma pós-graduação, titulando-me Mestre em Patologia das Doenças Tropicais.

“E aproximou-se dele um leproso que, rogando-lhe, e pondo-se de joelhos diante dele, lhe dizia: Se queres, bem podes limpar-me.

E Jesus, movido de grande compaixão, estendeu a mão, e tocou-o, e disse-lhe: Quero, sê limpo”.

Mc 1:40-41.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos casos índices de hanseníase segundo aspectos demográficos de procedência, sexo, situação civil, renda familiar e faixa etária.	45
Tabela 2 – Distribuição dos contatos intradomiciliares segundo aspectos demográficos de sexo, situação civil e faixa etária.	46
Tabela 3 – Distribuição dos casos índices de hanseníase segundo a classificação do tratamento, baciloscopia e classificação de Madri.	47
Tabela 4 – Distribuição dos casos índices de seus contatos intradomiciliares a partir da amostra selecionada.	48
Tabela 5 – Prevalência dos casos de hanseníase entre os contatos intradomiciliares.	49
Tabela 6 – Soroprevalência do teste ML Flow realizado nos casos índices.	50
Tabela 7 – Soroprevalência do teste ML Flow realizado nos comunicantes de casos paucibacilares e multibacilares.	51
Tabela 8 – Positividade do ML Flow em contatos de casos índice de hanseníase de acordo com a baciloscopia.	52
Tabela 9 – Resultado do índice baciloscópico do caso índice em relação ao teste ML Flow.	53
Tabela 10 – Distribuição do tempo de convivência do comunicante de caso índice em relação ao resultado do teste ML Flow.	54
Tabela 11 – Resultado do ML Flow em contatos intradomiciliares em relação à consanguinidade com o caso índice.	56
Tabela 12 – Positividade do ML Flow em relação à realização da vacina BCG nos comunicantes paucibacilares e multibacilares.	57

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- APC** – Célula Apresentadora de Antígeno
- BAAR** – Bacilo Álcool Ácido Resistente
- BCG** – Bacilo de Calmette-Guérin
- BT** – *Borderline - tuberculóide*
- BL** – *Borderline - lepromatoso*
- BB** – *Borderline – borderline*
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- D-BSA** – Dissacáride - Bovine Serum Albumin
- HI** – Hanseníase Indeterminada
- HT** – Hanseníase Tuberculóide
- HV** – Hanseníase Virchowiana
- HLA** - Antígenos Leucócitos Humanos
- HD** – Hanseníase Dimorfa
- I** – Indeterminada
- IL-1** – Interleucina 1
- IL-12** – Interleucina 12
- IgM** – Imunoglobulina M
- IB** – Índice Baciloscópico
- L** – Lepromatoso
- LL** – *Lepromatosa-lepromatosa*
- LAM** - Lipoarabinomanana
- LM** – Lipomanana
- MHC** – Complexo Principal de Histocompatibilidade
- ML Flow** - Teste do Fluxo Lateral para o M. leprae
- M-O-BSA** - Monossacarídeo-octyl-BSA
- NK** – *Natural Killer*
- ND-O-BSA** - Dissacarídeo natural ligado a albumina de soro bovino por um radical octil
- NMT** – Núcleo de Medicina Tropical
- PGL-I** – Glicolípido fenólico I

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDIMs – Ácido micocerosóico de dimicocerosatos de ftiocerol

TMM – Ácido micólicos monomicolato de trealose

T – Tuberculóide

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TT – *Tuberculóide-tuberculóide*

TH₁ – T Helper 1

TH₂ – T Helper 2

V - Virchowiano

SINAN – Sistema Nacional de Agravos de Notificação

UFPA – Universidade Federal do Pará

RESUMO

A hanseníase, doença milenar, ainda constitui um grande desafio para a saúde pública, inclusive no que se refere a diagnóstico precoce e vigilância em saúde. Com objetivo de estimar a soroprevalência de anticorpos antiPGL-1 através do teste rápido ML-Flow em casos de hanseníase e seus contatos intradomiciliares de municípios endêmicos do Pará, realizou-se um estudo transversal incluindo 73 casos novos de hanseníase e 135 contatos intradomiciliares, selecionados no período de abril de 2011 a janeiro de 2012, nas unidades de referência para tratamento de hanseníase nos municípios de Belém, Marituba, Igarapé-Açu e Santarém. Os resultados demonstraram uma prevalência de 14,8/10.000hab de casos de hanseníase entre os contatos examinados. A soropositividade do ML Flow nos casos índices foi de 53,42% em pacientes multibacilares e 13,33% nos contatos intradomiciliares. Houve associação direta de positividade do ML Flow nos contatos intradomiciliares com o índice baciloscópico do caso índice. Não houve associação direta do tempo de convivência e a consanguineidade do caso índice em relação ao teste ML Flow. Houve associação entre a positividade do teste ML Flow e a realização da vacina BCG entre os contatos. Estes resultados indicam que a introdução do teste ML Flow poderia servir como instrumento auxiliar no monitoramento dos casos e seus contatos, tornando-se de grande relevância na vigilância epidemiológica da hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase, Testes Rápidos, ML-Flow

ABSTRACT

Leprosy, a millennial, still poses a major challenge to public health, including in relation to early diagnosis and health surveillance. In order to determine the seroprevalence of antiPGL-1 through ML-Flow rapid test in leprosy cases and their household contacts of endemic municipalities in Pará, we performed a cross-sectional study including 73 new leprosy cases and 135 household contacts, selected from April 2011 to January 2012, the reference units for treatment of leprosy in the municipalities of Belém, Marituba, Igarapé-Açu and Santarém. The results showed a prevalence of 14.8/10.000 inhabitants of leprosy cases among contacts investigated. The ML Flow seropositivity in index cases was 53.42% in multibacillary and 13.33% in household contacts. There was a direct association of positive ML Flow in household contact with the bacterial index of the index case. There was no association with time of coexistence and consanguinity of the index case in relation to ML Flow test. There was an association between positive ML Flow test and realization of BCG between the contacts. These results indicate that the introduction of the ML Flow test could serve as an aid in the monitoring of cases and their contacts, becoming very important in epidemiological surveillance of leprosy.

Key-words: Leprosy, Rapid Tests, ML-Flow

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	14
3. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. REFERENCIAL TEÓRICO	17
4.1 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE	17
4.2 CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL DA HANSENÍASE	21
4.3 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE	23
4.4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA HANSENÍASE	26
4.5 TÉCNICAS SOROLÓGICAS APLICADAS NO DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE	30
4.6 VIGILÂNCIA DOS COMUNICANTES NA HANSENÍASE	33
5. METODOLOGIA	36
5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	36
5.2 CARACTERIZAÇÃO E PROCESSO DE SELEÇÃO DA AMOSTRA	36
5.3 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	37
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA	38

ENDÊMICA – CASO-ÍNDICE	
5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA – COMUNICANTES	38
5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA – CASO-ÍNDICE	39
5.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA – COMUNICANTES	39
5.8 COLETA DE DADOS	39
5.8.1 DESCRIÇÃO DA COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS	40
5.8.2 SEPARAÇÃO DO SORO A PARTIR DO TUBO SECO (TAMPA VERMELHA)	41
5.8.3 DESCRIÇÃO DO TESTE ML FLOW	42
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
7. RESULTADOS	45
7.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIOECONÔMICAS DOS 73 CASOS NOVOS DE HANSENÍASE	45
7.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS 135 COMUNICANTES INTRADOMICILIARES	46
7.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS 73 CASOS NOVOS DE HANSENÍASE	47
7.4 ESTIMATIVA DA AMOSTRA SELECIONADA EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE CASOS ÍNDICES	48
7.5 PREVALÊNCIA DOS CASOS ENTRE OS CONTATOS INTRADOMICILIARES EXAMINADOS	49
7.6 SOROPREVALÊNCIA DO ML Flow NOS CASOS ÍNDICES DE HANSENÍASE SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL DO TRATAMENTO	50

7.7 SOROPREVALÊNCIA DO TESTE ML Flow NOS COMUNICANTES DE CASOS PAUCIBACILARES E MULTIBACILARES	51
7.8 POSITIVIDADE DO TESTE ML Flow EM CONTATOS EM RELAÇÃO AO RESULTADO DA BACILOSCOPIA DO SEU CASO ÍNDICE	52
7.9 POSITIVIDADE DO ML Flow EM CONTATOS INTRADOMICILIARES SEGUNDO O ÍNDICE BACILOSCÓPICO DO CASO ÍNDICE	53
7.10 TEMPO DE CONVIVÊNCIA COM O CASO ÍNDICE EM RELAÇÃO AO RESULTADO DO TESTE ML Flow	54
7.11 POSITIVIDADE DO ML Flow EM RELAÇÃO À CONSANGUINIDADE COM O CASO ÍNDICE	56
7.12 POSITIVIDADE DO TESTE ML Flow EM RELAÇÃO À REALIZAÇÃO DA VACINA BCG NOS COMUNICANTES PAUCIBACILARES E MULTIBACILARES	57
8.DISCUSSÃO	58
9. CONCLUSÃO	64
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
APÊNDICES	75
APÊNDICE A – FICHA PROTOCOLO DESTINADA AOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE	76
APÊNDICE B – FICHA PROTOCOLO DESTINADA AOS COMUNICANTES INTRADOMICILIARES DE HANSENÍASE	80
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESTINADO AOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE	83
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESTINADO AOS COMUNICANTES INTRADOMICILIARES DE HANSENÍASE	84
ANEXOS	85

ANEXO E – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/NMT	86
ANEXO F – PROTOCOLO DE PESQUISA DO TESTE ML FLOW	87

I. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*. Este agente etiológico tem predileção por pele e nervos periféricos, possuindo um alto poder incapacitante durante o percurso clínico da doença.

Diversas formas de combater à doença são adotadas, porém uma alternativa de controle epidemiológico é o monitoramento constante dos casos considerados suspeitos, os quais podem ser incluídos, o caso-índice, além dos seus contatos intradomiciliares; visto a proximidade de convívio com os indivíduos doentes baculíferos sem tratamento.

A dificuldade no diagnóstico clínico e laboratorial da hanseníase é fator conflitante para interromper a dinâmica da transmissão. O diagnóstico é baseado no número de lesões, alterações sensitivas e motoras, deixando assim os profissionais de saúde em situações de dúvida diagnóstica, com possibilidades restritas de exames complementares.

Partindo-se desta dificuldade, uma fonte alternativa de diagnóstico seria a introdução de um teste laboratorial sensível e específico para o *Mycobacterium leprae*, tornando-se confiável na detecção da hanseníase e resultando em medidas práticas e efetivas na vigilância epidemiológica da doença.

Portanto, o trabalho apresentado propõe-se a investigar a utilização de testes rápidos na vigilância da doença, especialmente nos casos e contatos intradomiciliares, já estabelecida como uma das estratégias essenciais para a diminuição da incidência e prevalência da hanseníase nos municípios endêmicos do estado do Pará.

II. JUSTIFICATIVA

Entre os anos de 1980 a 1991, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com a 44^o Assembleia Mundial de Saúde assumiram por metas eliminar a hanseníase como problema de saúde pública no Mundo, e para isso propuseram a redução da prevalência para menos de um caso em cada 10.000 habitantes até o ano de 2000. No entanto, esta meta jamais foi alcançada de verdade, sendo prorrogada para o ano de 2005, novamente sem sucesso.

Em colaboração com os Programas Nacionais de Controle da Hanseníase e outros parceiros, a OMS desenvolveu a “Estratégia Global Aprimorada 2011 – 2015” que enfatiza a sustentação da atenção à saúde com serviços de qualidade e a redução da carga da Hanseníase não apenas através da detecção precoce dos casos novos, mas também reduzindo a incapacidade, o estigma e discriminação, e a promoção da reabilitação social e econômica das pessoas afetadas, foi então percebido que era necessário realizar mudanças nas estratégias de detecção da hanseníase, passando a mensurar o número de casos novos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O atual perfil epidemiológico da hanseníase no Estado do Pará, em que se observa o acometimento de pessoas abaixo de 15 anos, inclusive crianças menores de 5 anos em municípios endêmicos e hiperendêmicos, é fator motivador para a implementação de novas tecnologias simples e passíveis de serem aplicadas àquelas populações sob o risco de adquirir a infecção e de vir adoecer, evitando o imobilismo, o diagnóstico tardio e a evolução para possíveis incapacidades físicas. Somando-se a isso, o acompanhamento da população de alto risco, tais como contatos intradomiciliares de hanseníase.

Neste contexto, a detecção de anticorpos contra o PGL-1 do *Mycobacterium leprae* com a finalidade de identificar pessoas infectadas nas quais os sinais clínicos não são evidentes, poderá ser uma vantagem para a interrupção da transmissão, especialmente agora que; a introdução de um teste sorológico simples e rápido vem sendo cogitada para uso direto nos serviços de atenção básica de saúde pública (CALADO, K.L.S, 2005).

Justifica-se, portanto, a importância de estudos investigativos com testes rápidos, a exemplo, o ML Flow que consiste em um teste de fácil aplicação para melhorar a vigilância dos casos, monitorando e diagnosticando a contento os casos suspeitos e seus contatos.

III OBJETIVOS

III.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a soroprevalência de anticorpos antiPGL-1 através do teste rápido ML Flow em casos de hanseníase e seus contatos intradomiciliares oriundos de municípios endêmicos do Pará.

III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Descrever amostra de casos e contatos intradomiciliares quanto aos aspectos demográficos;
- II. Descrever amostra de casos quanto aos aspectos clínicos e laboratoriais da hanseníase;
- III. Estimar a prevalência dos casos de hanseníase entre os contatos intradomiciliares examinados;
- IV. Descrever a soroprevalência do ML Flow entre os casos índices, segundo a classificação operacional do tratamento;
- V. Estabelecer correlações de positividade ao teste rápido em contatos intradomiciliares segundo a baciloscopia do caso índice e índice baciloscópico inicial;
- VI. Estabelecer relações de positividade do teste ML Flow em contatos intradomiciliares, tempo de convivência com o caso índice de hanseníase, relações de consanguineidade com o caso índice e realização da vacina BCG.

IV. REFERENCIAL TEÓRICO

IV.1 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE

A hanseníase é considerada endêmica em diversos países com baixos níveis de desenvolvimento social e econômico, com destaque para Índia e o Brasil, que apresentam os maiores números absolutos de casos. Segundo o boletim epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado no início de Janeiro (2011), 16 países no mundo notificaram mil ou mais casos em 2010. Entre as regiões, a Ásia apresentou a maior taxa de detecção, 9,39/100.000 habitantes, seguida das Américas com 4,58/100.000 habitantes (WHO, 2011a).

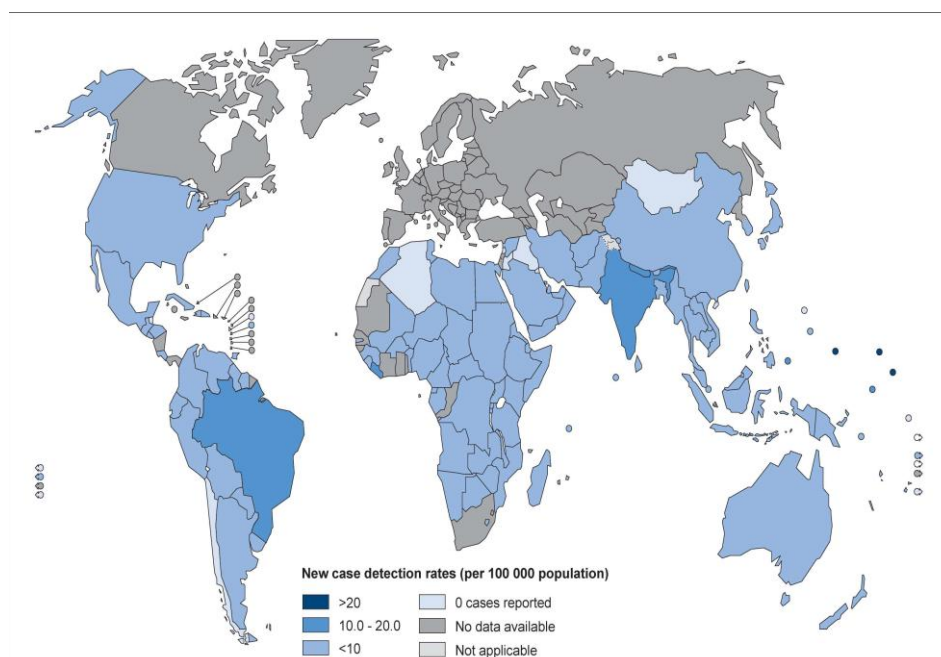


Figura 1 – Taxa de detecção de casos novos de hanseníase relatados pela OMS até o início de janeiro de 2011.

Fonte: Adaptado de OMS, 2011b

Dos 40.474 casos novos nas Américas, 93% são casos notificados no Brasil, 20.374 eram multibacilares (MB) segundo a classificação operacional, 16.272 eram mulheres, 2.710 eram menores de 15 anos, 2.319 foram diagnosticados com grau II de incapacidade. A maior concentração de casos está nas regiões Norte, Centro-Oeste e

Nordeste com detecções de 54,3, 41,2 e 31,7/100.000 habitantes, respectivamente, configurando uma zona territorial de hiperendemicidade (WHO, 2011a).

Na região Amazônica observa-se um alto índice de prevalência da hanseníase. A situação de hiperendemicidade, associada às baixas condições socioeconômicas, ambientais, intensidade de exposição ao *Mycobacterium leprae* e o agravamento do percentual de pacientes que apresentam incapacidades físicas em consequência da doença. Estas incapacidades têm sido responsáveis pelo estigma e discriminação dos doentes (AQUINO et. al., 2003).

O *Mycobacterium leprae* foi descoberto em 1873, por Gerhard Henrik Armauer Hansen em um hospital de pesquisa da Noruega. Foi o primeiro microorganismo a ser associado a uma doença humana (REES, R.J.; YOUNG, D.B, 1985; JOPLING, W.H & MC DOUGALL, A.C, 1961; MEIMA et. al., 2002). É um bacilo de crescimento lento e constante em macrófagos com tempo de geração em média, de 12 a 14 dias, permanecendo viável no meio ambiente por até nove dias (OPROMOLLA, D.V., 2000).

A transmissão do bacilo ocorre por contato íntimo e prolongado através das vias respiratórias, especialmente por contato com doentes que possuem alta carga bacilar (RIDLEY, D.S & JOPLING, W.H 1966). O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na sintomatologia, no exame de pele, dos nervos periféricos e na história epidemiológica, com eventual auxílio laboratorial para confirmação diagnóstica (GALLO et. al., 2005).

Taxonomicamente, o gênero *Mycobacterium* pertence à Ordem dos Actinomycetales, família *Mycobacteriaceae*, e espécie *leprae*. Popularmente conhecido como bacilo de Hansen, apresenta-se nos tecidos humanos como um bastonete reto e/ou ligeiramente encurvado medindo aproximadamente de 1 a 8 micra de comprimento por 0,2 a 0,5 micra de diâmetro. A reprodução do bacilo ocorre pelo processo de divisão binária (MILLER, O, 1984; KLAFTER, P.R, 1994).

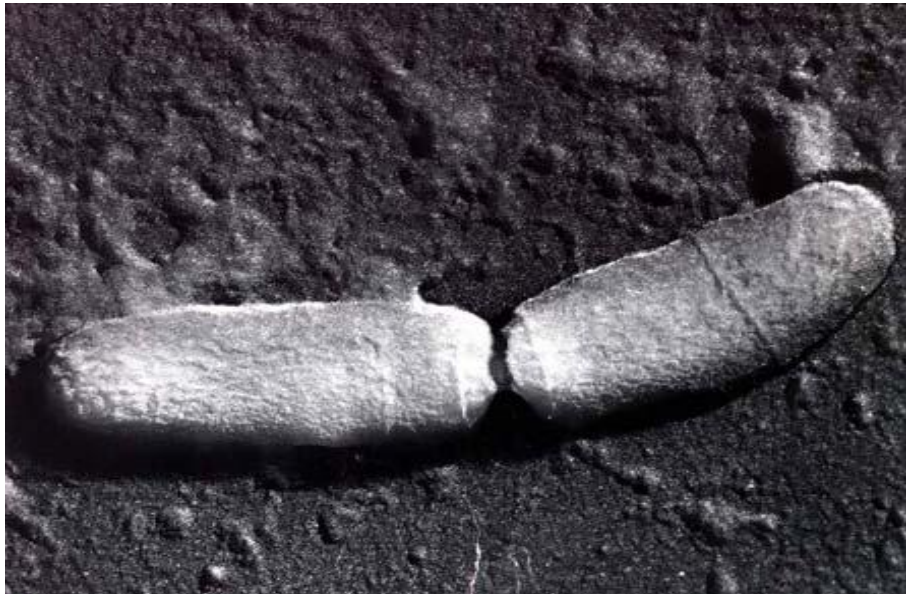


Figura 2 – Fotografia do bacilo de Hansen em processo de divisão celular visto à microscopia eletrônica de varredura.

Fonte: OPROMOLLA, 2000

A membrana plasmática é envolvida pela parede celular formada por peptidoglicano, covalentemente ligado a arabinogalactana. Três cadeias ramificadas da arabinana são ligadas a galactana. Os ácidos micólicos são ligados aos terminais das cadeias arabinana para formar o folheto interno de uma bicamada pseudolípídica. O folheto externo é formado pelos ácidos micólicos monomicolato de trealose (TMM) e ácidos micocerosóico de dimicocerosatos de ftiocerol (PDIMs) e glicolípídios fenólicos (PGLs) (VISSA; BRENNAN, 2001).

A cápsula presumivelmente composta de PGLs e outras moléculas como PDIMs, monosídeos de fosfatidilinositol e fosfolípidios envolve a bactéria. O glicolípido fenólico 1 (PGL-1) é a molécula responsável pela ligação específica do *Mycobacterium leprae* as células alvos (Células de Schwann e Macrófagos), assim como pela antigenicidade. Lipoglicanas como monosídeos de fosfatidilinositol, lipomanana (LM) e lipoarabinomanana (LAM) ancorados na membrana plasmática são também encontrados na camada capsular (VISSA; BRENNAN, 2001).

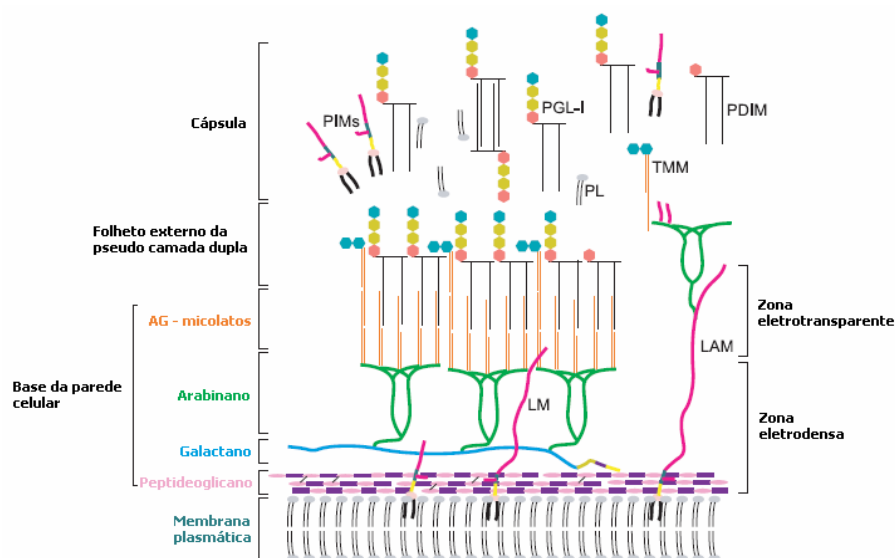


Figura 3 – Modelo esquemático da parede celular do *Mycobacterium leprae* (adaptado de Vissa e Brennan, 2001)

Os lipídios mais característicos do seu envoltório celular são ácidos graxos de 60 a 90 átomos de carbono, também denominados de ácidos micólicos. Muitas das propriedades relativas à virulência e a sobrevivência do *Mycobacterium leprae* dentro da célula hospedeira parecem estar associadas à estrutura característica do seu envelope. Além disso, este envoltório é responsável pela baixa permeabilidade e, conseqüentemente, grande resistência a agentes terapêuticos normalmente eficazes contra outras bactérias (VISSA; BRENNAN, 2001). O bacilo apresenta alta infectividade, ou seja, acomete grande número de pessoas, porém apenas algumas adoecem devido à sua baixa patogenicidade (BEHELLI; CURBAN, 1975; FINE, 1982; RIDLEY; JOB, 1985, RESS, R.J, 1985).

Vários estudos têm demonstrado que diante da contaminação, a maioria dos indivíduos oferece resistência ao bacilo não desenvolvendo a doença, situação que pode ser alterada em função da relação entre o bacilo, o meio ambiente e o hospedeiro (HARBOE, M, 1985).

IV.2 CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL DA HANSENÍASE

A hanseníase manifesta-se no homem com múltiplos sinais e sintomas. Diversas classificações já foram propostas, sendo as mais importantes, descritas a seguir:

a) Classificação de Madri

Proposta em 1953, durante o VI Congresso Internacional de Leprologia realizado em Madri. Esta classificação adota 4 critérios: (ANANIAS, 1998; OMS & OPAS, 1989; POMPEU et. al., 2002).

- Critério Clínico;
- Critério Bacteriológico;
- Critério Imunológico;
- Critério Histológico.

É adotada pela rede dos serviços de saúde pública do Brasil, dividindo a hanseníase em duas formas polares – a forma tuberculóide (HT) e a forma virchowiana (HV), grupos imunologicamente estáveis e o grupo indeterminado (HI) e o grupo dimorfo (HD), grupos imunologicamente instáveis.

b) Classificação de Ridley & Jopling

Proposta em 1966 teve principalmente fins científicos, estruturada em aspectos clínico-evolutivos, imunológicos, baciloscópicos e histológicos. O princípio básico dessa classificação sustenta-se na resposta imune ao *Mycobacterium leprae*, que ora possa caminhar para o polo de resistência (TT), ora ao polo anérgico (LL). Os subtipos são os seguintes: I – TT – BT – BB – BL – LL (CONGRESSO INTERNACIONAL

DE LEPROLOGIA, 1953, JOPLING; MCDOUGALL, 1961; BECHELLI; CURBAN, 1975; OPROMOLLA, D.V, 2000).

c) Classificação da OMS (Organização Mundial de Saúde)

Em 1982, o Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma classificação simplificada com fins operacionais e terapêuticos, visando o controle da hanseníase através do tratamento poliquimioterápico, preconizando considerar somente a contagem do número de lesões cutâneas para classificar a doença. Desse modo, dois grandes grupos de pacientes foram definidos: os multibacilares (MB); pacientes com lesões igual ou maior que (≥ 6) - formas (HD e HV) e os paucibacilares (PB); pacientes com lesões menor que (< 6) - formas (HI e HT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2008).

d) Classificação pelo Índice Baciloscópico

Em 1971, foi proposta por Ridley uma classificação que avalia a densidade dos bacilos vivos ou mortos nos esfregaços cutâneos corados pelo método de Ziehl-Neelsen. A técnica baseia-se em coletar a linfa de cinco sítios: a) lóbulo da orelha direita (OD); b) lóbulo da orelha esquerda (OE); c) cotovelo direito ou esquerdo, se houver lesão e d) a própria lesão.

Quando positivo, demonstra a presença da micobactéria e indica os pacientes mais infectantes (BRITTON; LOCKWOOD, 2004). Sua especificidade é próxima a 100%, entretanto, apresenta baixa sensibilidade, uma vez que é negativo em até 70% dos pacientes de hanseníase (LÓPEZ-ANTUNANO, 1998; SOMOSKÖVI et. al., 2001; USTIANOWSKI; LOCKWOOD, 2003; BRITTON; LOCKWOOD, 2004; MOSCHELLA, 2004).

Na ausência de lesões cutâneas, coleta-se dos cotovelos direito e esquerdo e lóbulos auriculares (OMS & OPAS 1989; YAWALKAR, S.J, 2002), em seguida, a leitura em um campo microscópico médio pela imersão em óleo (2mm) (WHO 2008), representando uma escala logarítmica de cada esfregaço examinado, constituindo as médias aritméticas dos índices dos esfregaços (RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H, 1966),

porém a efetividade do teste depende da profundidade do corte, quantidade do tecido removido, tamanho e espessura do esfregaço (OPROMOLLA, D.V., 2000).

IV.3 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE

A hanseníase indeterminada (HI) corresponde ao início da manifestação da doença, podendo evoluir para a cura espontânea ou desenvolver aspectos clínicos dentro do espectro. É caracterizada por limitadas manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas, com alteração de sensibilidade pelo comprometimento de ramos terminais da pele e sem acometimento de nervos periféricos (RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H, 1966; LEHMAN et. al., 2005).

As lesões são em pequeno número e podem se localizar em qualquer área da pele, não havendo comprometimento de troncos nervosos nesta forma clínica, apenas em filetes nervosos cutâneos. A pesquisa de Bacilo Álcool-Ácido resistente (BAAR) revela-se negativa (RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H, 1966; LEHMAN et. al., 2005).

A hanseníase tuberculóide (HT) surge em indivíduos com boa imunidade celular a partir da forma indeterminada não tratada. O polo tuberculóide, mais benigno, é característico de indivíduos com imunidade celular adequada do tipo (Th1), que apresentam lesões eritematosas ou eritemato-hipocrômicas, com bordas bem definidas ou discretamente elevadas, existindo alterações de sensibilidade bastante evidente, afetando alguns nervos. Os títulos de anticorpos anti-PGL-1 são baixos ou ausentes (LEHMAN et. al., 2005; OPROMOLLA, D.V, 2000).

A hanseníase virchowiana (HV) representa a evolução da doença na forma indeterminada em pacientes não tratados, com predomínio da imunidade humoral. No polo virchowiano existe uma deficiência da imunidade celular contra o *Mycobacterium leprae*, resultando em grande quantidade de bacilos vivos no interior dos macrófagos e células de Schwann com possível comprometimento sistêmico, além de muitas lesões cutâneas. Há estímulo à resposta humoral (Th2) e, ao mesmo tempo, inibição da resposta imunológica mediada por células (Th1). Assim, ao contrário dos pacientes tuberculóides, àqueles no pólo virchowiano, geralmente têm títulos elevados de

anticorpos anti-PGL-1 (OPROMOLLA, D.V, 2000, SAMPAIO, S.P.; RIVITTI, E.A, 2002; LEHMAN et. al., 2005).

As manchas tornam-se eritematosas e infiltradas, as bordas ficam imprecisas, perdendo-se os limites da pele normal; surgem pápulas, tubérculos, infiltrações em placas e lesões circunscritas, denominadas hansenomas. Pode ocorrer madarose que corresponde à perda das sobrancelhas e cílios. O comprometimento dos nervos periféricos e a perda da ocorrência de deformidades podem ser tratados (OPROMOLLA, D.V, 2000, SAMPAIO, S.P.; RIVITTI, E.A, 2002; LEHMAN et. al., 2005).

A hanseníase dimorfa (HD) surge em indivíduos portadores de hanseníase indeterminada (HI) com resistência imunológica superior àqueles que desenvolvem hanseníase virchowiana (HV). A HD é muito instável imunologicamente e as lesões se apresentam, geralmente, com placas, faixas de nódulos com uma distribuição regional semelhante à HV. Apresentam placas cheias, anulares ou contornos irregulares, com limites pouco precisos. Têm tonalidade ferruginosa quando não estão em reação (OMS/OPAS, 1989; VAN BEERS et. al., 1999; YAWALKAR, S.J, 2002).

No outro extremo polar da forma clínica da hanseníase encontra-se a forma *lepromatosa-lepromatosa* (LL), que é a forma disseminada da doença. Nesta observa-se intensa multiplicação bacilar, assim como lesões difusas atingindo a pele e órgãos internos. No outro polo, a forma *tuberculóide-tuberculóide* (TT), que é caracterizada por apresentar lesão cutânea ou neural localizada e predomínio de resposta imune celular com pouco ou nenhum bacilo (RIDLEY, D.S & JOPLING, W.H, 1966).

As formas interpolares denominadas de *Borderline*, respectivamente, *borderline-lepromatosa* (BL), *borderline-borderline* (BB) e *borderline-tuberculóide* (BT) apresentam instabilidade imunológica com altas taxas de episódios reacionais, sendo que o dano neural está presente em todas as formas clínicas da hanseníase (RIDLEY, D.S & JOPLING, W.H, 1966).



A – Mancha hipocrômica plana característica da forma Indeterminada (HI); B – Lesão eritematosa característica da forma Tuberculóide (HT); C – Pápulas característica da forma Virchowiana (HV) e D – Faixas nodulares característica da forma Dimorfa (HD).

IV.4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA HANSENÍASE

O conhecimento dos mecanismos da resposta imunológica contra os diversos agentes infecciosos auxiliam na compreensão da patogênese da maioria das doenças infectoparasitárias e das várias estratégias elaboradas pelo hospedeiro e parasita. O sistema imune atua numa rede bastante complexa, sendo constituído por uma organização de componentes estruturais, moleculares e celulares com funções especializadas e direcionadas na defesa do organismo (MACHADO et. al., 2004). Uma resposta ineficiente pode não somente resultar em ausência de proteção, mas também contribuir para a fisiopatologia da doença (KEMP; THEANDER; KHARAZMI, 1996).

É conhecido o fato de que, para a quase totalidade das doenças infecciosas, o número de indivíduos expostos é bem superior ao dos que apresentam a doença, indicando que a maioria deles tem condição de eliminar esses microorganismos e impedir a progressão da mesma. A hanseníase é um exemplo importante (DELVES; ROITT, 2000; MACHADO et. al., 2004).

Quando o *Mycobacterium leprae* penetra no organismo humano, verifica-se que a infecção pode evoluir de várias maneiras: 1) o indivíduo pode ter resistência natural e abortar a infecção; 2) a infecção pode evoluir para a doença subclínica que regride espontaneamente; 3) a infecção pode evoluir para a hanseníase indeterminada; 4) a maioria dos doentes (70%) da forma indeterminada pode curar-se espontaneamente e 4) o menor número de doentes (30%) com a forma indeterminada pode evoluir para as outras formas da doença (MARGARIDO & RIVITTI, 2009).

Quando ocorre a infecção pelo *Mycobacterium leprae*, a resposta imune específica depende de fatores relacionados ao bacilo e ao hospedeiro. O percurso do patógeno, sua concentração e a natureza da célula apresentadora de antígeno (APC) são alguns destes fatores. A presença do bacilo no interior do macrófago induz a sua ativação, que resulta na produção de citocinas IL-1, TNF- α e IL-12 que atuam sobre linfócitos T, geralmente a população de fenótipo CD4+ (*helper*) tornando-os ativados e com capacidade de produzir suas próprias citocinas. A citocina IL-12 estimula diretamente a célula NK, a qual passa a produzir IFN- γ , que estimula o macrófago e

associada à ação do TNF- α , incrementam a ação macrófaga (FOSS, 1999; ABULAFIA et. al., 2001).

Dessa maneira, dependendo da subpopulação de linfócitos T e da atividade macrófaga, haverá predominância de mecanismos de defesa ou disseminação da doença, expressados clinicamente pelas formas tuberculóide (TT) ou lepromatosa (LL). A presença de citocinas TNF- α e IFN- γ e os mediadores de oxidação como reativos intermediários do oxigênio (ROI) e do nitrogênio (RNI) são elementos fundamentais para destruição bacilar no interior do macrófago (ABULAFIA & VIGNALE, 1999).

No polo tuberculóide, há predominância da resposta Th1, pois ocorre a exacerbação da imunidade celular e a produção de citocinas pró-inflamatórias que impedem a proliferação bacilar, entretanto esta resposta pode se tornar lesiva ao organismo, causando lesões cutâneas e neurais. A abundância de IL-2 e IFN- γ em lesões deste pólo provavelmente devem contribuir para o estado de imunidade resistente nesses pacientes (SANTOS et. al., 2005, GOURLAT et. al., 2002).

A forma clínica tuberculóide também apresenta menor número de troncos nervosos afetados, embora possa apresentar lesões intensas e mais precoces, pela imunidade celular intensa. A necrose caseosa dos granulomas tuberculóides pode levar a formação de abscessos e a destruição completa dos nervos (SAXENA et. al., 1990).

Já no polo virchoviano há predomínio de resposta Th2. A subpopulação Th2 produz as citocinas interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 10 (IL-10). A IL-4 e IL-10, que são supressoras da atividade macrófaga, atuam produzindo bloqueio da estimulação de macrófagos, com consequente desvio da resposta imunológica. Adicionalmente, IL-4 estimula linfócitos B, que se tornam produtores de imunoglobinas e mastócitos que passam a produzir mais IL-4, incrementando a resposta supressora macrófaga (FOSS, 1997).

A presença de fator transformador do crescimento β 1 (TGF- β 1), um dos mais potentes fatores imunossupressores endógenos, tendo ação supressora sobre macrófagos contrapondo os efeitos do IFN- γ foi revelada por imunohistoquímica em lesões de hanseníase, demonstrando grande quantidade de células macrófagas

positivas para esta proteína no infiltrado do polo lepromatoso e ausência no granuloma no polo tuberculóide. (GOULART, I.M.B, 1995, GOULART et. al., 2000).

Tem sido demonstrado que *Mycobacterium leprae* induz a produção de TGF- β 1 ativo em sobrenadantes de culturas de macrófagos de portadores de hanseníase e indivíduos saudáveis, sendo que a produção de TGF- β 1 em pacientes do polo lepromatoso foi 10 vezes maior do que em pacientes do polo tuberculóide (GOULART, I.M.B, 1995; GOULART et. al., 2000).

Postula-se que a indução precoce do TGF- β 1 seria essencial para estabelecer o curso da infecção hanseniana na ausência de IFN- γ , determinando a proliferação bacilar dentro do macrófago e esta proliferação descontrolada promoveria o desenvolvimento do padrão de resposta Th2 que é observada na forma virchoviana, com inibição da resposta Th1 (GOULART, I.M.B, 1995).

No polo virchoviano, a imunidade celular está diminuída, sendo que o número de troncos nervosos lesados é numeroso, mas o dano neural é lento e progressivo (AGRWAAL et. al., 2005). Percebe-se assim que nas formas clínicas mais brandas da doença (polo tuberculóide) há o predomínio da resposta celular e nas formas clínicas mais graves (polo virchoviano) há o predomínio da resposta humoral (MENDONÇA et. al., 2008, FOSS, 1997).

Entretanto, o *Mycobacterium leprae* pode apresentar mecanismos de escape à oxidação intramacrofágica, pela produção dos antígenos PGL-1 (glicolípido fenólico 1) e LAM (lipoarabinomanana), com função supressora da ativação de macrófagos, proporcionando condições para que o bacilo fique protegido no citoplasma desta célula, multiplicando-se e formando globias - Células de Virchow (FOSS, 1997).

O Glicolípido Fenólico 1 (PGL-1), o qual é detectado nos tecidos e soro dos pacientes lepromatosos suprime a resposta oxidativa de monócitos pré-tratados com este antígeno, possuindo função supressora da atividade macrofágica (FOSS & CALLERA, 1993; YAMASHITA et. al., 1993).

A resposta humoral é ineficiente para eliminação dos bacilos e pode ser avaliada pela detecção de anticorpos específicos (antiPGL-1), para o glicolípido fenólico da parede do *Mycobacterium leprae*, que não apresenta reação cruzada com

outras micobactérias. Altas concentrações no sangue periférico estão relacionadas à acentuada carga bacilar, encontrada nas formas *borderline lepromatosas* (BL) e *lepromatosas* (LL), diferente dos pacientes tuberculóides que apresentaram títulos semelhantes aos controles sadios (FOSS & CALLERA 1993; YAMASHITA et. al., 1993; BARROS & OLIVEIRA, 2000; CUNHA, 2001).

O que poderá acontecer após a fagocitose do bacilo, determinando sua destruição ou multiplicação por mecanismos imunológicos que envolvem a apresentação do complexo MHC e pelo antígeno de histocompatibilidade HLA (Human Lymphocyte Antigens), ambos herdados geneticamente. Os complexos HLA DR estariam associados à resistência à doença e HLA DQ à susceptibilidade (DE VRIES, 1991; ABULAFIA & VIGNALE, 1999). Macrófagos procedentes de doentes da forma maligna da hanseníase, a forma virchowiana ou lepromatosa, possui deficiência específica da capacidade de destruir o *Mycobacterium leprae*, quando comparados com os procedentes de doentes da forma clínica benigna da hanseníase, a forma tuberculóide e indivíduos não doentes (FOSS, 1999; ABULAFIA & VIGNALE, 1999).

IV.5 TÉCNICAS SOROLÓGICAS APLICADAS NO DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE

Em 1981, o PGL-I foi descrito como antígeno imunogênico e específico do bacilo, sendo possível a detecção da infecção subclínica e o diagnóstico precoce (BRENNAN; BARROW, 1980; MENZEL et.al., 1987; BRETT et. al., 1986; ROCHE; FAILBUS; BRITTON; COLE, 1999). Com o advento do glicolípido fenólico 1 (PGL-I) específico e a consequente produção de análogos neoglicolipídicos como o monossacarídeo – octyl-BSA (M-O-BSA), o dissacarídeo – BSA (D-BSA), dissacarídeo – octyl-BSA natural (ND-O-BSA) e o trissacarídeo-phenil-BSA (NT-P-BSA) foram possíveis estudos utilizando o ELISA para detectar a presença de anticorpos contra o PGL-I, sobretudo IgM (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2000a; BÜHRER-SÉKULA, 2008).

O glicolípido fenólico – I (PGL-I) é o maior lipídio antigênico, sintetizado e excretado pelo *Mycobacterium leprae*, abundante na superfície celular, correspondendo a 2% do peso seco da bactéria (HUNTER & BRENNAN, 1981). A porção terminal do PGL-I é composta por três açúcares (uma glicose e duas ramanoses). Tanto a porção dimetil-glicose ou trimetil glicose são imunogênicas, ou seja, estimulam a produção de anticorpos (CHO et. al. 2001).

A molécula do PGL-I é composta de um único trissacarídeo, o 3,6 di-O-metil - β -D- glicopiranosil (1 – 4) 2,3 di – O –metil - α - L- ramanopiranosil (1 – 2) – 3 – O - metil - α - L – ramanopiranoose (CHATTERJEE et. al. 1986). O principal determinante antigênico do PGL-I é a última porção dissacáride ou trissacáride da molécula (FUJIWARA et. al.1984; CHATTERJEE et. al., 1986; BUHRER, 1998).

Demonstrou-se que removendo o resíduo terminal de açúcar da molécula do PGL-I, resultou na perda (capacidade) de ligação com muitos anticorpos, enquanto que removendo a longa cadeia de ácidos graxos da molécula, não se observou ausência de ligações com anticorpos (YOUNG et. al. 1983). Estes e outros testes sugeriram que a síntese química da porção terminal dissacarídica ou trissacarídica da molécula do PGL-I é o epítoto antigênico, específico o bastante para ser aplicado em sorologia da hanseníase (REES & YOUNG, 1994).

O açúcar do PGL-I foi sintetizado e conjugado a soro albumina bovina (BSA) por meio de diferentes ligantes denominados radicais Octil (O) ou Fenol (P). Muitos

novos glicolipídios foram produzidos (análogos semi-sintéticos), sendo os mais utilizados os seguintes: ND-O-BSA e NT-P-BSA.

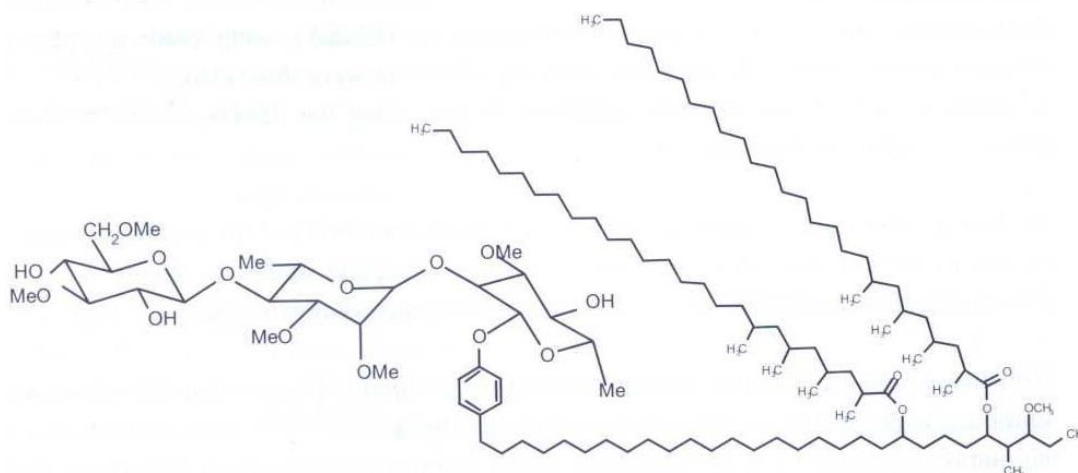


Figura 4 – Estrutura química da molécula do PGL-I.

Fonte: BÜHRER, 2000

A especificidade e sensibilidade dos testes sorológicos realizados são determinadas pela comparação de resultados dos soros de pacientes com os controles sadios. Desta maneira, foi encontrada uma especificidade de aproximadamente 98% e sensibilidade para detecção de pacientes multibacilares de 80 a 100% e de 30 a 60% para detecção de pacientes paucibacilares (YOUNG & BUCHANAN 1983; KLATSER et. al., 1996; ANANIAS 1998; BUHRER, 1998).

As diferenças entre o padrão de soropositividade no soro de áreas não endêmicas e endêmicas podem refletir infecção subclínica. A variação de sensibilidade de trabalho para trabalho pode ser atribuída a diferenças dos grupos sob estudo e diferenças do status clínico e terapêutico dos pacientes (KLATSER et. al., 1996; VAN BEERS e.t al., 1999).

Dos vários testes laboratoriais realizados para o auxílio no diagnóstico da hanseníase, dois testes imunológicos são feitos: o teste quantitativo ELISA e o semi-quantitativo ML- Flow (Teste de Fluxo Lateral do *M. leprae*). O ELISA é baseado na resposta dos anticorpos IgM ao PGL-I. É uma técnica laboriosa e não pode ser facilmente utilizada em locais onde laboratórios não estejam à disposição (HUNTER et. al., 1982; KLASTER e.t al., 1996; GONZALES 1996; BÜHRER 1998; BUHRER; et. al., 2001).

Em 2003 foi desenvolvido por Bühner-Sékula e colaboradores, o teste de fluxo lateral (ML Flow), teste imunocromatográfico de uma só etapa que detecta anticorpos IgM antiPGL-1. É um teste feito com soro ou sangue total, não requerendo laboratório nem equipamento especial. É simples, de baixo custo e de fácil execução, sendo realizado em cinco minutos quando o teste se faz com o sangue total e em dez minutos se ele for feito com soro (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003). A presença de anticorpos IgM contra PGL-I do *Mycobacterium leprae* sugere a presença de uma infecção multibacilar e portanto pode ser usada para discriminar pacientes multibacilares dos paucibacilares (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003).

Observa-se que o ML-Flow poderia ser usado como alternativa a baciloscopia por sua praticidade, principalmente em crianças e em áreas onde não há profissionais adequadamente treinados em reconhecer a hanseníase e em fazer a coleta adequada da baciloscopia. Apresenta, todavia, suas limitações, como qualquer teste diagnóstico (COUTIN et. al., 2011).

Existem evidências da relação entre os níveis de anticorpos e o índice baciloscópico (IB), o que indica que a sorologia, cuja execução é mais fácil do que a baciloscopia, possa ser utilizada como técnica alternativa para classificação dos pacientes hansenianos (LYON, 2005).

Também pode ser utilizado como critério diferencial, já que o teste mostrou alta sensibilidade no diagnóstico dos casos verdadeiramente multibacilares. Porém, em centros de saúde especializados com profissionais treinados na detecção e classificação clínica de pacientes, o ganho na sensibilidade deste exame provavelmente será menos significativo (COUTIN et. al., 2011).

Desta maneira, testes sorológicos são capazes de funcionar como instrumentos auxiliares na classificação dos pacientes, quando referente ao diagnóstico de infecção subclínica, mapeamento soro-epidemiológico, acompanhamento terapêutico e identificação dos contatos dos pacientes com maior risco de adoecer no futuro (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003; CALADO et. al., 2005; GROSSI, 2005; LYON, 2005).

IV.6 VIGILÂNCIA DOS COMUNICANTES NA HANSENÍASE

Os métodos utilizados para o controle da expressão da hanseníase nas populações, na antiguidade, eram cruéis e segregadores. No Brasil, durante quatro séculos a única medida empregada à hanseníase foi o isolamento dos doentes em asilos e leprosários, responsáveis pela desintegração familiar e estigmatizações sociais, que se dava quase que exclusivamente no seio familiar (MUIR 1947; MOREIRA, 1997; OPROMOLLA 2000).

O tratamento poliquimioterápico (multimedamentoso) proposto pela Organização Mundial de Saúde na década de 80 melhorou consideravelmente a situação dos doentes, após anos de história de resistência à sulfona comprovada na década de 60, por Lowe e Dawey na Nigéria e Souza Lima no Brasil (OMS/OPAS 1989).

O exame de contatos é recomendado pelas autoridades sanitárias brasileiras desde a segunda metade do século XX, em virtude dos comunicantes possuírem um papel fundamental na epidemiologia da doença, uma vez que aumentam as possibilidades de adquirir - lá através dos contatos diretos e freqüentes com o indivíduo multibacilar (OLIVEIRA et. al., 2008; AUGUSTO et. al., 2006).

A investigação epidemiológica de contatos tem o objetivo de romper a cadeia epidemiológica da doença, procurando identificar a fonte de contágio do doente, descobrir novos casos de hanseníase entre as pessoas que convivem com o doente no mesmo domicílio (contatos intradomiciliares do doente) e prevenir a contaminação de outras pessoas. Essas pessoas que vivem com o doente de hanseníase correm um maior risco de ser contaminadas do que a população em geral (BRASIL, 2005).

Os resultados indicam que, testando-se contatos próximos de casos identificados como pacientes multibacilares, pode-se ajudar a identificar aqueles mais provavelmente infectados e, conseqüentemente, aqueles que seriam fontes de futuras transmissões (BEERS, S.M.; MADELEINE, Y.L.; KLASTAR, P.R., 1996).

Um estudo no Brasil, realizado por Matos et. al. (1999) demonstraram que as taxas de incidência da hanseníase entre os contatos intradomiciliares foram 12 vezes maiores, embora os autores considerem a possibilidade de um viés de seleção na

composição da coorte, em decorrência de ter havido um nítido predomínio de casos multibacilares entre os casos índices. A alta incidência da doença observada entre os contatos intradomiciliares indica que a vigilância dos contatos é uma medida importante, mesmo em um contexto de alta endemicidade.

Evidências demonstram que pessoas (contatos de pacientes multibacilares) residindo no mesmo ambiente familiar ou fora do mesmo apresentam risco aumentado de desenvolver a hanseníase. O risco estimado é aproximadamente quatro vezes maior entre os vizinhos diretos do que em indivíduos que não tiveram contato algum (JAIN et. al., 2002, BRASIL et. al., 2003; DOUGLAS et. al., 2004; OSKAM; SLIM; BÜHRER-SÉKULA, 2003).

As ações de controle no Brasil e na grande maioria dos estados brasileiros, não são praticadas de forma efetiva em virtude de problemas operacionais, carência de recursos humanos treinados e ausência de infraestrutura mínima nas unidades de saúde do interior do Estado do Pará, principalmente nos locais onde a doença apresenta aspectos de hiperendemicidade (GAMA et. al., 2004).

As medidas imunoproláticas deveriam ser realizadas com o exame sistemático dos contatos de pacientes hansenícos e administração, nos contatos sadios, da única vacina da qual dispomos – BCG id - e sobre a qual, alguns trabalhos de investigação já demonstraram a eficácia dela em proteger indivíduos sadios das formas graves da hanseníase (OMS/OPAS 1989; URA 2000).

As ações de controle e vigilância epidemiológica da hanseníase podem ser consideradas essenciais e devem estar centradas nos seguintes aspectos: a) Educação em saúde; b) Exames periódicos dos contatos de pacientes hansenícos; c) Aplicação da BCG e d) Prevenção e tratamento das incapacidades físicas (OMS/OPAS 1989; WHO 1999).

O programa de eliminação da hanseníase é uma das prioridades do Pacto Pela Saúde (2006); nele consta um elenco de responsabilidades e das atividades que devem ser desenvolvidas pelas unidades de saúde. Dentre elas, está normatizado o diagnóstico clínico dos casos através do exame de sintomáticos dermatológicos e contatos dos casos. Como parte do elenco das medidas preventivas, encontra-se a pesquisa de comunicantes (PINTO NETO, 2004). Pelas normas atuais do Ministério da Saúde, a prevenção da hanseníase consiste no diagnóstico precoce de casos e na

utilização da vacina BCG-ID. A vacina BCG id (Bacilo Calmette-Guérin) foi estabelecida oficialmente pela portaria 01/89 DNDS /MS (Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária/ Ministério da Saúde) e a resolução SS de 14 /03/91, que recomendam vacinação de todos os contatos intradomiciliares de pacientes hansênicos independentemente da forma clínica do caso-índice com BCG intradérmico, em duas doses, com intervalo de um ano entre elas (OPROMOLLA 2000; YAWALKAR 2002).

Anticorpos PGL-1 claramente refletem a carga bacteriana de um indivíduo e indicam infecção subclínica ou doença. Mapeamento sorológico e acompanhamento de contatos de pacientes hansenianos é um instrumento útil na detecção precoce de casos novos (BÜHRER et. al., 1998; VAN BEERS et. al., 1999; BAKKER; M, 2005).

Alguns aspectos da suscetibilidade à hanseníase já foram bem estudados (FERNANDO; S.L.; BRITTON; W.J., 2006a; HILL; A.V., 2001) sendo que, estudos epidemiológicos já demonstraram que contatos intradomiciliares que possuem relação de parentesco exibem maior risco de desenvolver a doença do que pessoas não relacionadas geneticamente (MOET et. al., 2006). Ainda, estudos com gêmeos também mostraram que a hanseníase é mais freqüente entre gêmeos monozigóticos quando comparados a gêmeos dizigóticos (HILL; A.V., 2001). Alguns estudos sugeriram que populações com diferentes origens étnicas vivendo em área endêmica exibem taxas de prevalências distintas (LAGRANCE; ABEL, 1996) e que os níveis de proteção da BCG são extremamente variáveis entre diferentes populações (PONNIGHAUS et. al., 1992).

Assim, nas áreas de baixa e média endemicidade as diferenças não são tão observadas, este fato ocorre porque nas áreas de ocorrência da endemia, não só os contatos domiciliares, mas grande parte da população está exposta ao *Mycobacterium leprae* de modo regular (OSKAM et. al., 2003).

V METODOLOGIA

V. 1 – CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, do tipo série de casos em áreas endêmicas para a hanseníase no estado do Pará, onde foi estimada a soroprevalência da infecção ao *Mycobacterium leprae* através do teste rápido ML Flow em casos de hanseníase e contatos intradomiciliares.

V. 2 – CARACTERIZAÇÃO E PROCESSO DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

A área de abrangência do presente estudo é o Estado do Pará, composto por 143 municípios, com uma área total de 1.253.164,49 km². Destes, 1.393.399 habitantes vive na capital, Belém; 108.246 de habitantes no município de Marituba; 35.887 habitantes no município de Igarapé-açu e 294.580 habitantes no município de Santarém (CENSO, 2010).

Para estimativa da população de casos novos/ano foi utilizado o número total de casos de hanseníase no ano de 2011, que foram: Marituba – 64 casos; Belém: 59 casos; Igarapé-Açu: 14 casos e Santarém: 91 casos, totalizando 228 casos registrados, segundo dados do SINAN NET (2012). Com base nessa população, calculou-se o tamanho da amostra (N) necessário para desenvolver a pesquisa, através da seguinte fórmula estatística: $TA = \frac{N}{1+[N-1]*e^2}$ (FONTELLES, 2012).

Através da fórmula estatística obteve-se como resultado 145 casos novos, o que corresponde ao número de casos ideal para comparar com a população geral do estado do Pará. Entretanto, devido a problemas não previstos no transcorrer da pesquisa, foi possível alcançar o número de 73 casos índices de hanseníase no período de Abril de 2011 a Janeiro de 2012 (Quadro 1).

Para a amostra de comunicantes intradomiciliares, estimamos o comparecimento de pelo menos 3 (três) contatos para cada caso índice confirmado, seguindo as diretrizes do (Ministério da Saúde, 2009), o que resultaria em 219 comunicantes pesquisados, todavia esta meta não fora alcançada, levando-se a ter um percentual aproximado de (1caso: 2 contatos), totalizando ao fim desta pesquisa, em um número de 135 contatos intradomiciliares dos 73 casos-índices.

A pesquisa foi iniciada no município de Marituba, na Unidade de Referência Estadual de Dermatologia Sanitária Doutor Marcelo Cândia; em Belém, no Ambulatório de Epidemiologia e Dermatologia do Núcleo de Medicina Tropical e na Unidade Saúde – Escola do Marco (UEPA/CCBS); em Igarapé-Açú, na Unidade Básica de Saúde da Vila Santo Antônio do Prata e em Santarém, na Unidade Escola de Assistência Básica do Baixo Amazonas.

Quadro 1 – Amostra da população incluída no estudo.

Procedência	N (amostral)	Amostra/Casos (2011-2012)
Marituba	55	38
Belém	52	12
Igarapé-Açú	14	8
Santarém	74	15
Total	145	73

FONTE: SINAN NET (2012)/Pesquisa de Campo (abril 2011 – janeiro 2012)

V. 3 – ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C E APÊNDICE D), fornecido pelo pesquisador responsável e pela equipe da pesquisa. No TCLE constou o(s) objetivo(s) da pesquisa acessível ao grau de conhecimento do sujeito; o direito ao sigilo e a confidencialidade quanto à identidade do indivíduo, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas envolvidas, assim como o direito a não querer mais participar do estudo, sem prejuízo próprio quanto ao diagnóstico e tratamento, visando amenizar qualquer tipo de risco físico, emocional e moral.

Também foi assegurado ao indivíduo da pesquisa qualquer eventual dano provocado pelos objetivos práticos do estudo, garantindo ao sujeito indenizações e compensações por eventuais despesas que o prejudicaram no seu cotidiano. Os benefícios para os indivíduos constituíram-se de diagnóstico, tratamento e acompanhamento especializado, e para toda a comunidade representou o conhecimento sobre as manifestações clínicas, laboratoriais e metabólicas.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical, registrado com o protocolo N°032/2009 – CEP/NMT/UFGA, obtendo o parecer de aprovação estando de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde (ANEXO E).

V.4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA

Caso-Índice

1 – Indivíduos residentes nas áreas selecionadas, frequentadores das unidades de saúde incluídas no ambiente da pesquisa e diagnosticados como casos de hanseníase segundo os critérios do Ministério da Saúde;

2 – Pacientes confirmados como casos de hanseníase de todas as raças e sexo que desejaram participar da pesquisa de maneira voluntária com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) fornecido pelo pesquisador responsável.

V.5 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA

Comunicantes

1 - Contatos intradomiciliares de todas as raças e sexo que desejaram participar da pesquisa de maneira voluntária com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) fornecido pelo pesquisador responsável e convivendo há cinco anos ou mais com algum doente no mesmo domicílio, independente da forma clínica do caso-índice.

V.6 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA

Caso-Índice

- 1 – Indivíduos residentes nas áreas da pesquisa há menos de 1 ano ou que não sentiram-se a vontade de participar da pesquisa;
- 2 – Indivíduos que não realizaram um ou mais dos seguintes exames: baciloscopia e teste ML Flow;
- 3 – Indivíduos que no momento da entrevista apresentaram quadro clínico conflitante que por ventura prejudicasse o andamento da pesquisa;
- 4 – Casos de hanseníase que não possuíam comunicantes intradomiciliares.

V.7 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NA PESQUISA EM ÁREA ENDÊMICA

Comunicantes

- 1 – Indivíduos sem histórico de casos de hanseníase na família;

V.8 – COLETA DE DADOS

Os indivíduos foram selecionados nas unidades de atendimento dos municípios supracitados, residentes em área de alto risco para o adoecimento por doença hanseníase, incluindo casos de hanseníase (caso-índice) e contatos intradomiciliares desses casos. Para o presente estudo foram utilizadas as seguintes definições, de acordo com Brasil (2005):

- Caso índice: aquele cujo prontuário apresentava o registro de uma ou mais de uma das seguintes características e que requer poliquimioterapia – lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade e/ou acometimento de nervos com espessamento neural e/ou baciloscopia positiva.

- Contato intradomiciliar: toda e qualquer pessoa constante no prontuário e/ou livro de registro e/ou no SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) que resida ou tenha residido com o caso índice nos últimos cinco anos (BRASIL, 2002).

Os dados foram coletados de todos os indivíduos participantes através de fichas protocolo e prontuários, respeitando os princípios éticos.

1 – Em todos os ambientes da pesquisa foi realizado um contato prévio com entrevistas presenciais com o caso índice e contato intradomiciliar, quando presente;

2 – O exame físico e clínico foi realizado pelo(s) médico(s) especialista na área em todos os participantes que apresentassem sinais característicos de infecção hansênica, com teste de sensibilidade cutâneo, teste de alteração de sensibilidade e início do tratamento específico (MDT), quando necessário;

3 - Nas unidades de saúde selecionadas para pesquisa, a baciloscopia e o exame histopatológico eram solicitados pelo médico da unidade aos casos novos de hanseníase diagnosticados;

4 - Quanto ao teste ML-Flow, a equipe da pesquisa era quem realizava na medida em que tanto o caso-índice quanto o contato eram esclarecidos da importância da participação, assinando de maneira voluntária o TCLE, autorizando a coleta do material sanguíneo e estoque do mesmo na Instituição participante;

6 - O teste sorológico ML Flow era registrado de modo qualitativo (positivo ou negativo) e semi-quantitativo (zero, 1+, 2+, 3+ e 4+) de acordo com Bühner-Sékula et. al. (2003).

V.8.1 - DESCRIÇÃO DA COLETA DAS AMOSTRAS BIÓLOGICAS

Coleta de Sangue

Material

Cadeira reta com braçadeira regulável ou maca;

Garrote e algodão hidrófilo

Álcool iodado a 1% ou álcool etílico a 70%

Sistema de coleta de sangue a vácuo: Adaptador, agulha descartável 21G (verde) ou 23G (preta), tubos de coleta: 1 (um) tubo seco (tampa vermelha) para obtenção do sangue ou 1 (um) tubo com EDTA (tampa amarela), curativos para coleta de sangue, etiquetas de identificação do paciente, luvas de procedimentos laboratoriais, estantes para armazenamento dos tubos e caixa coletora de materiais perfurocortantes.

PROCEDIMENTOS

1 – Identificar os tubos necessários para a coleta do material biológico conforme a quantidade de pacientes entrevistados;

2 – Rosquear a agulha no adaptador removendo somente a extremidade que protege a agulha que perfurará o tubo;

3 – Ajustar o garrote e escolher a veia mais superficial;

4 – Fazer a antissepsia do local da coleta com algodão umedecido em álcool a 70% ou álcool a 1%;

5 – Remover o protetor plástico da agulha e fazer a punção;

6 – Introduzir o tubo no suporte, pressionando-o até a perfuração para iniciar a coleta do sangue;

7 – Soltar o garrote assim que o sangue começar a fluir no tubo de coleta;

8 – Após a coleta, efetuar procedimentos prévios de retirada da agulha e descarte da mesma na caixa coletora, orientar o paciente a pressionar a área puncionada, mantendo o braço estendido, após um tempo, colocar o curativo no local.

V.8.2 – SEPARAÇÃO DO SORO A PARTIR DO TUBO SECO (TAMPA VERMELHA)

Material

Micropipeta automática de volume regulável de 100 a 1000µl;

Etiquetas para identificação do paciente;

Estantes para armazenamento dos tubos;

Microtubos de 2,0ml;

Ponteiras descartáveis de 1000 μ l com filtro;

Centrífuga sorológica

Luvas descartáveis

PROCEDIMENTOS

1 – Após a coleta, deixar o sangue em repouso para retração do coágulo, por um período de 1 a 2 horas;

2 – Após a retração, centrifugar os tubos de sangue por 10 minutos a 1500rpm;

3 – Identificar os microtubos com a etiqueta contendo o número do paciente;

4 – Com a micropipeta, transferir o soro para cada microtubo dependendo a quantidade de casos de hanseníase e comunicantes;

5 – Acondicionar os microtubos em caixa para armazenamento, congelar a -20°C, caso não for efetuado o teste no mesmo dia.

V.8.3 – DESCRIÇÃO DO TESTE ML FLOW

Para a realização do teste ML Flow coletou-se uma amostra de 5 μ l de soro com a micropipeta. Como mostra a figura 5, o soro foi colocado no receptáculo redondo do dispositivo e acrescido de 5 (cinco) gotas ou 125 μ l de líquido de tamponamento para diluir a amostra. O teste foi lido após 10 (dez) minutos. Os testes foram produzidos pelo Departamento de Pesquisa Biomédica KIT (Koninklijk Instituut voor de Tropen) e fornecidos pela Universidade Federal de Goiás. Os testes foram realizados conforme o protocolo do fabricante (ANEXO F).

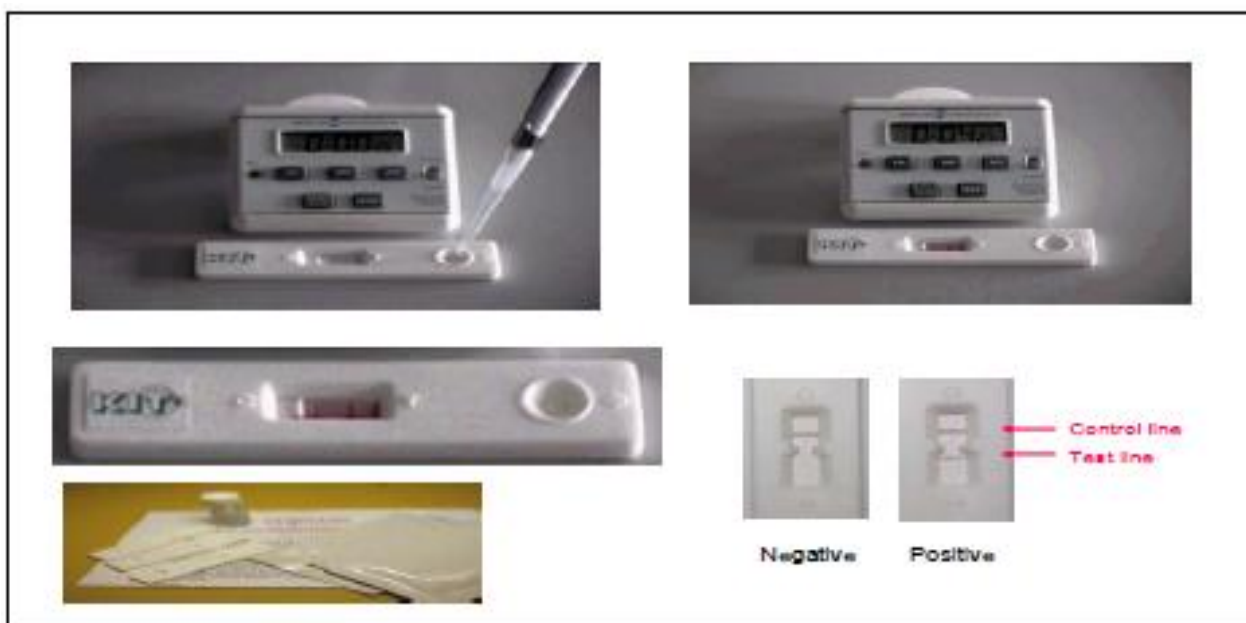


Figura 5 – Teste ML Flow para detecção de anticorpos IgM contra o *Mycobacterium leprae*.

Fonte: BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003

Uma intensidade de coloração, que indica um resultado do teste como forte positivo, em um paciente diagnosticado clinicamente como hanseniano, fornece evidências de uma doença multibacilar. Uma intensidade de coloração positiva e acentuada de testes feitos em contatos próximos de pacientes hansenianos sugere uma incubação de hanseníase multibacilar.

Ocasionalmente, uma linha tênue pode ser observada na linha de teste. Um sinal fraco pode corresponder a um nível de anticorpo de muito baixa especificidade. Nas áreas endêmicas em particular, a presença de anticorpos, isto, devido a uma exposição anterior e, por conseguinte deve ser observada como um resultado negativo.

Para a leitura dos resultados, deve-se considerar a linha controle e a linha de teste. O teste somente é válido se houver coloração da linha controle em todos os casos. A linha teste deverá corar quando o teste for positivo, o que revela a presença na amostra testada dos anticorpos IgM específicos do *Mycobacterium leprae* (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003). O resultado negativo é indicado pela ausência de uma linha na faixa do teste e a presença de uma linha na faixa de controle.

Se houver a presença de uma linha tênue na faixa de teste, o resultado é considerado negativo, já que o objetivo do teste é detectar indivíduos com carga bacilar

relativamente alta. O resultado positivo é indicado pela presença de uma linha na faixa de teste e na faixa de controle. A positividade do teste é quantificada em 1+, 2+, 3+ e 4+ considerando a intensidade da pigmentação registrada na linha teste (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003).

VI – ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas independentes foram feitas por amostras de pacientes e contatos intradomiciliares, sendo a variável resposta o resultado do teste ML Flow (positivo ou negativo). As variáveis explicativas foram de natureza demográfica (sexo, idade, renda familiar, história de contato com a hanseníase, casos de hanseníase na família e tempo de convivência do contato com o caso índice); clínica (número de lesões cutâneas, classificação de Madri, classificação do tratamento, classificação do caso índice e cicatriz de BCG – ID) e laboratorial (índice baciloscópico – IB), armazenadas em fichas protocolo (APÊNDICE A E B).

A classificação do tratamento refere-se àquela como o caso foi tratado com PQT, ou seja, como Paucibacilar (PB) ou Multibacilar (MB).

As informações coletadas foram armazenadas em um banco eletrônico, usando o programa MICROSOFT OFFICE EXCEL 2007. Para a determinação da soroprevalência da infecção pelo *Mycobacterium leprae* através do teste rápido – ML Flow, descrever a amostra de casos e contatos intradomiciliares quanto aos aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais, considerando o intervalo de confiança (IC) 95% e nível α 5% (p -valor $\leq 0,05$). Toda a inferência estatística foi realizada através dos testes qui-quadrado de aderência e qui-quadrado de independência. Todo o processo estatístico foi realizado no software BIOESTAT 5.0 (AYRES et. al., 2007).

VII – RESULTADOS

VII. 1 – CARACTERÍSTICAS SÓCIOECONÔMICAS DOS 73 CASOS NOVOS DE HANSENÍASE

O estudo avaliou uma amostra composta por 73 casos novos de hanseníase, sendo a maioria deles oriundos do município de Marituba, do sexo masculino, com predominância de casados, renda de até 1(um) salário mínimo e faixa etária de 21 a 40 anos, conforme a tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos casos índices de hanseníase segundo aspectos demográficos de procedência, sexo, situação civil, renda familiar e faixa etária.

Variáveis	n	%	p-valor
Procedência			< 0.0001*
Marituba	38	52,05	
Belém	12	16,44	
Igarapé-açu	8	10,96	
Santarém	15	20,55	
Total	73	100,00	
Sexo			< 0.0001*
Masculino	48	65,75	
Feminino	25	34,25	
Total	73	100,00	
Situação civil			< 0.0001*
Casado (a)	44	60,27	
Solteiro (a)	26	35,62	
Separado (a)	1	1,37	
Viúvo	2	2,74	
Total	73	100,00	
Renda Familiar*			< 0.0001*
Até 1	51	69,86	
1 — 3	10	13,70	
3 — 5	6	8,22	
Maior que 5	6	8,22	
Total	73	100,00	
Faixa Etária (em anos)			< 0.0001*
Até 20	9	12,33	
21 – 40	28	38,36	
41 – 60	18	24,66	
> 60	18	24,66	
Total	73	100,00	

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

* Teste do Qui-Quadrado de Aderência

VII. 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS 135 COMUNICANTES INTRADOMICILIARES

Observa-se na tabela 2 que o sexo feminino representa a maioria dos contatos intradomiciliares avaliados, sendo predominante na situação civil – casado(a) e com faixa etária de 21 a 40 anos.

Tabela 2 – Distribuição dos contatos intradomiciliares segundo aspectos demográficos de sexo, situação civil e faixa etária.

Variáveis	n	%	p-valor
Sexo			< 0,0001*
Masculino	43	31,86	
Feminino	92	68,14	
Total	135	100,00	
Situação Civil			< 0,0001*
Casado (a)	67	49,66	
Solteiro (a)	62	45,92	
Separado (a)	5	3,70	
Viúvo (a)	1	0,74	
Total	135	100,00	
Faixa Etária (em anos)			< 0,0001*
Até 20	30	22,22	
21 – 40	57	42,22	
41 – 60	41	30,37	
> 60	7	5,19	
Total	135	100,00	

NOTA: * Teste Qui-Quadrado de Aderência

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

VII. 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS 73 CASOS NOVOS DE HANSENÍASE

A tabela 3 apresenta as características clínicas e laboratoriais da amostra dos casos. Observa-se que 79,45% dos casos índices foram considerados multibacilares (MB), levando em consideração a classificação do tratamento. A baciloscopia apresenta positividade em 46,57% dos casos novos. Quanto à classificação de Madri houve predominância da forma Dimorfa, com 54,79% dos casos índices.

Tabela 3 – Distribuição dos casos índices de hanseníase, segundo a classificação do tratamento, baciloscopia e classificação de Madri.

CARACTERÍSTICAS	n	%
Classificação do tratamento		
Multibacilar	58	79,45
Paucibacilar	15	20,55
Total	73	100,00
Baciloscopia		
Positivo	34	46,57
Negativo	31	42,47
Não Realizado	8	10,96
Total	73	100,00
Classificação de Madri		
D	40	54,79
T	10	13,70
V	12	16,44
I	5	6,85
Ignorado	6	8,22
Total	73	100,00

Fonte: Pesquisa de Campo (2011/2012)

VII. 4 – ESTIMATIVA DA AMOSTRA SELECIONADA EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE CASOS ÍNDICES

Inicialmente, 100 casos confirmados de hanseníase fizeram parte da pesquisa, porém no transcorrer das coletas dos dados e análise das variáveis do estudo, notou-se a necessidade de exclusão de casos de hanseníase que não apresentavam baciloscopia confirmada e tão pouco comunicantes intradomiciliares presentes, resultando ao final do estudo, em 73 casos índices de hanseníase, com 79,45% dos casos classificados como multibacilares.

Para a amostra de comunicantes intradomiciliares, estimou-se uma média de 3 (três) contatos para cada caso confirmado, todavia esta meta não foi atingida, devido muitos contatos não terem comparecido no momento das coletas, gerando um valor inferior ao esperado, contudo 113 (83,70%) dos casos com contatos examinados foram classificados como multibacilares, dados confirmados pela tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição dos casos índices de seus contatos intradomiciliares a partir da amostra selecionada.

Classificação do Tratamento	Amostra do Caso	Porcentagem	Casos com Contatos Examinados	Porcentagem
Multibacilar	58	79,45	113	83,70
Paucibacilar	15	20,55	22	16,30
Total	73	100,00	135	100,00

Fonte: Pesquisa de Campo (2011/2012)

VII. 5 – PREVALÊNCIA DOS CASOS ENTRE OS CONTATOS INTRADOMICILIARES EXAMINADOS

Na tabela 5 observa-se a prevalência dos casos entre os contatos intradomiciliares examinados. Do total de 135 contatos examinados durante a pesquisa, 2 (dois) casos de hanseníase foram confirmados, dando-nos um coeficiente de prevalência de 14,8/10.000 habitantes, sendo considerada muito alta conforme os critérios de classificação da Organização Mundial de Saúde, que considera o intervalo (20,0 ----| 10,0/10.000hab), um parâmetro muito alto na prevalência dos casos novos de hanseníase.

Tabela 5 – Prevalência dos casos de hanseníase entre os contatos intradomiciliares.

Casos Confirmados	Contatos Examinados	Prevalência*
2	135	14,8/10.000hab

NOTA: Os 2 (dois) casos de hanseníase encontravam-se com quadro clínico confirmado através da baciloscopia.

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

VII. 6 – SOROPREVALÊNCIA DO ML Flow NOS CASOS ÍNDICES DE HANSENÍASE, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL DO TRATAMENTO

De acordo com a classificação operacional do tratamento realizada na população dos 73 casos índices, a soroprevalência do ML Flow mostrou-se positiva em 53,42% dos casos multibacilares, enquanto que 46,58% dos casos paucibacilares quando submetidos ao teste, apresentaram resultado negativo, portanto o teste aplicado funciona como elemento para discriminar pacientes MB dos PB, conforme ilustrado na tabela 6.

Tabela 6 – Soroprevalência do teste ML Flow realizado nos casos índices.

Teste Rápido ML Flow	Classificação Operacional					
	Total		Multibacilar		Paucibacilar	
	n	%	n	%	n	%
Positivo	39	53,42	33	84,61	25	73,53
Negativo	34	46,58	6	15,39	9	26,47
Total	73	100,00	39	100,00	34	100,00

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

VII. 7 – SOROPREVALÊNCIA DO TESTE ML Flow NOS COMUNICANTES DE CASOS PAUCIBACILARES E MULTIBACILARES

De acordo com a tabela 7, o teste rápido ML Flow apresentou soropositividade em 13,33% dos 135 comunicantes. Considerando a classificação dos comunicantes de casos paucibacilares e multibacilares, é possível considerar que não houve diferença significativa entre ser comunicante de caso paucibacilar ou multibacilar, portanto não influenciando no resultado do teste.

Tabela 7 – Soroprevalência do teste ML Flow realizado nos comunicantes de casos paucibacilares e multibacilares.

Teste Rápido ML Flow	Total		Comunicante de Casos Paucibacilares		Comunicante de Casos Multibacilares	
	n	%	n	%	n	%
Positivo	18	13,33	3	13,64	15	13,28
Negativo	117	86,67	19	86,36	98	86,72
Total	135	100,00	22	100,00	113	100,00

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

VII.8 – POSITIVIDADE DO TESTE ML Flow EM CONTATOS EM RELAÇÃO AO RESULTADO DA BACILOSCOPIA DO SEU CASO ÍNDICE.

Dos 73 casos índices, observa-se que 65 casos realizaram a baciloscopia, 52,30% apresentaram baciloscopia positiva. Considerando o resultado do ML Flow em contatos, percebeu-se que 80,00% apresentaram resultado positivo para o resultado do teste utilizado durante a pesquisa, de acordo com a tabela 8.

Tabela 8 – Positividade do ML Flow em contatos de casos índice de hanseníase, de acordo com a baciloscopia.

Caso Índice com Baciloscopia	Total		ML Flow em contatos			
	n	%	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%
Positiva	34	52,30	12	80,00	51	50,00
Negativa	31	47,70	3	20,00	51	50,00
Total	65	100,00	15	100,00	102	100,00

Nota: p-valor = 0,00 (Por meio do teste Qui-quadrado de Independência, significativo a 5%, verificou-se que houve relação positiva entre o resultado do teste ML Flow entre os casos índices e o resultado da baciloscopia).

Fonte: Pesquisa de Campo (2011/2012)

VII.9 – POSITIVIDADE DO ML Flow EM CONTATOS INTRADOMICILIARES SEGUNDO O ÍNDICE BACILOSCÓPICO DO CASO ÍNDICE.

Dos 65 casos que realizaram a baciloscopia, 57 obtiveram em seu registro o índice baciloscópico, 59,65% com IB = 0. Quanto ao teste utilizado, a positividade do ML Flow de contatos representou 60,00%, indicando que houve relação de positividade do ML Flow nos contatos intradomiciliares, conforme observa-se na tabela 9

Tabela 9 – Resultado do Índice baciloscópico do caso índice em relação ao teste ML Flow.

Índice Baciloscópico do Caso Índice	Total de comunicantes		ML Flow de contatos			
	n	%	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%
0	34	59,65	3	60,00	31	59,62
1+	13	22,81	2	40,00	11	21,15
2+	4	7,02	0	0,00	4	7,69
3+	0	0,00	0	0,00	0	0,00
4+	3	5,26	0	0,00	3	5,77
5+	3	5,26	0	0,00	3	5,77
6+	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	57	100,00	5	100,00	52	100,00

Fonte: Pesquisa de Campo (2011/2012)

VII.10 – TEMPO DE CONVIVÊNCIA COM O CASO ÍNDICE EM RELAÇÃO AO RESULTADO DO TESTE ML Flow.

A tabela 10 e figura 6 apresentam uma associação de variáveis, medida pelo tempo de convivência em relação ao resultado do teste ML Flow. O tempo de convivência (TC) foi categorizado em até 10 (dez) anos e maior que 10 anos. Observa-se que a média do TC, 21,67 e 21,05 não altera o resultado do teste, culminando no momento da aplicação do teste estatístico, um valor de teste (t-Teste; $p=0.8018$), não significativo, portanto sem relação entre o tempo de convivência e o resultado do teste ML Flow.

Tabela 10 – Distribuição do tempo de convivência do comunicante de caso índice em relação ao resultado do teste ML Flow.

Tempo de Convivência (em anos)	ML Flow			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
Até 10	3	16,67	12	10,26
> 10	15	83,33	105	89,74
Total	18	100,00	117	100,00
Média do tempo de Convivência	21,67		21,05	
Desvio Padrão	10,5		10,0	
Teste t	p= 0.8018			

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

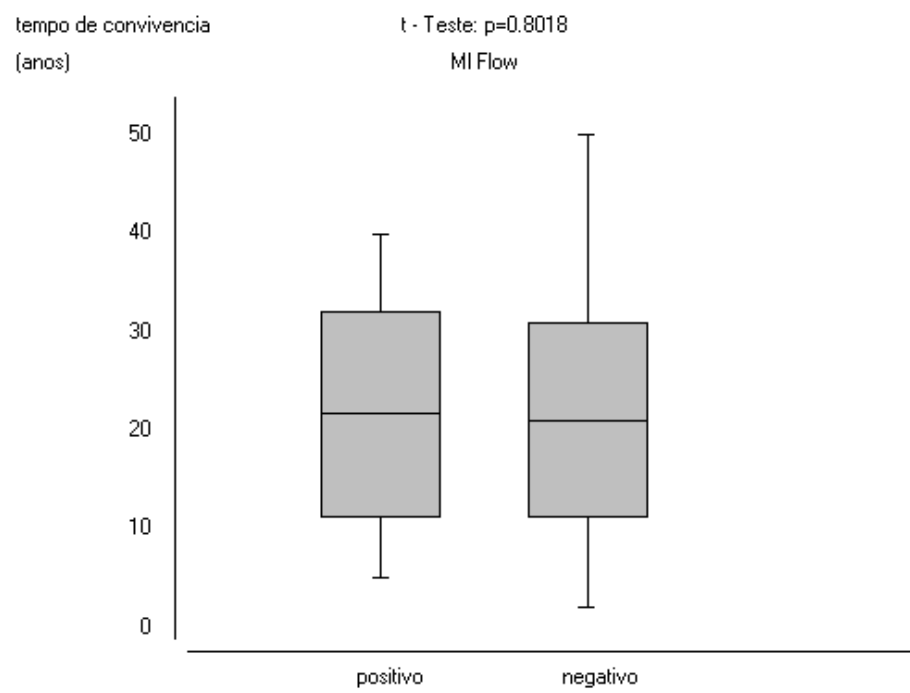


Figura 6 – Média do tempo de convivência dos comunicantes em relação ao caso índice e o resultado do teste ML Flow.

VII.11 – POSITIVIDADE DO ML Flow EM RELAÇÃO A CONSANGUINEIDADE COM O CASO ÍNDICE

Na tabela 11 nota-se a relação de proximidade quanto à consanguineidade com o caso índice. Observa-se que a consanguineidade com o caso índice representou 54,81%. Considerando o resultado do ML Flow, nota-se que não houve diferença significativa entre as duas variáveis do resultado do teste, portanto a consanguineidade não é fator de interferência para o resultado do teste.

Tabela 11 – Resultado do ML Flow em contatos intradomiciliares em relação à consanguinidade com o caso índice

Consanguineidade com o Caso Índice	Total		ML Flow			
	n	%	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%
Consanguíneo	74	54,81	7	46,67	67	55,83
Não Consanguíneo	61	45,19	8	53,33	53	44,17
Total	135	100,00	15	100,00	120	100,00

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

VII. 12 – POSITIVIDADE DO TESTE ML Flow EM RELAÇÃO À REALIZAÇÃO DA VACINA BCG NOS COMUNICANTES PAUCIBACILARES E MULTIBACILARES

Conforme ilustra a tabela 12, o ML Flow apresentou positividade em 14 (70,00%) dos comunicantes paucibacilares e multibacilares. A efetividade da primeira dose de BCG foi considerada pela presença de cicatriz vacinal, no momento da avaliação clínica ou quando havia anotação da data da realização da mesma. Considerando o número de doses de BCG-ID, 76 (56,30%) dos 135 comunicantes informaram ter recebido uma dose da vacina BCG-ID, portanto, verificou-se que houve diferença na positividade do teste entre os contatos e a realização da cicatriz BCG-ID.

Tabela 12 – Positividade do ML Flow em relação à realização da vacina BCG nos comunicantes paucibacilares e multibacilares.

Qtd. De BCG	ML Flow					
	Total		Positivo		Negativo	
	N	%	n	%	n	%
Nenhuma	20	14,81	1	5,00	19	16,52
Uma	76	56,30	14	70,00	62	53,91
Duas	39	28,89	5	25,00	34	29,57
Total	135	100,00	20	100,00	115	100,00

FONTE: Pesquisa de Campo (2011/2012).

VIII – DISCUSSÃO

A hanseníase ainda é considerada um grave problema de saúde pública mundial, principalmente naqueles países, cujo índice de desenvolvimento humano e econômico são considerados muito baixos. A doença possui muitas manifestações particulares que na grande maioria provoca controvérsias quanto ao diagnóstico clínico e laboratorial, estes que por sua vez necessitam ser cuidadosamente analisados por um profissional de saúde capacitado e treinado. Exames complementares também podem ser solicitados pelo profissional no momento da consulta, porém em muitos laboratórios de municípios afastados dos centros urbanos, a tão desejada infraestrutura não existe para um excelente diagnóstico.

Diante desta problemática, órgãos ligados à saúde cogitam uma nova forma de classificação para as formas imunologicamente instáveis, como por exemplo, a pesquisa de anticorpos anti-PGL1, exemplificando que pacientes multibacilares são mais difíceis de serem diagnosticados nos primeiros momentos da doença, tornando-se fontes ativas de transmissão. Outra população não menos importante são os contatos intradomiciliares dos casos novos de hanseníase, principalmente porque compartilham o mesmo ambiente do caso, correndo assim grandes riscos em adquirir as formas altamente infectantes da hanseníase.

Este estudo contou com 73 casos novos de hanseníase e 135 comunicantes intradomiciliares, seguindo os padrões expostos a esta pesquisa e submetidos ao teste rápido ML Flow, cujo objetivo foi estimar a soroprevalência do *Mycobacterium leprae* utilizando o teste ML Flow em casos de hanseníase e contatos intradomiciliares oriundos de municípios endêmicos do Pará, servindo como instrumento auxiliar na classificação do tratamento, no monitoramento dos casos e contatos intradomiciliares quando referentes à vigilância epidemiológica da hanseníase.

Os achados demográficos dos 73 casos mostraram que a hanseníase foi mais frequente no município de Marituba, representado pela unidade de referência para tratamento de hanseníase daquela localidade, no sexo masculino, com 60,27% dos indivíduos em união estável e de população adulta, estando de acordo aos estudos de

Jopling; McDougall (1991) e Lana et. al. (2000), no município de Belo Horizonte, mostrando que a hanseníase apresenta-se com tendência desigual entre os sexos. Este fenômeno pode ser explicado devido o sexo masculino apresentar mais mobilidade entre os ambientes sociais, mais ainda que as mulheres, tornando-os susceptíveis a maior exposição de contato ao agente etiológico da hanseníase, podendo a vir desenvolver incapacidades, lesões, estados reacionais, afastar-se da atividade produtiva e gerar um custo social demasiado.

Referente à população de comunicantes intradomiciliares incluídos na pesquisa, o sexo feminino, com união estável e de população de adultos, mostrou-se mais predominante em relação ao sexo masculino, discordando dos achados de Lana et. al. (2000), que constatou na população feminina, uma frequência de 51,3% e de Moreira et. al. (2009), os quais obtiveram 54,6% do sexo feminino ao estudar 273 indivíduos portadores de hanseníase em Minas Gerais.

Vieira et. al. (2008) em seu estudo revelaram que ter casos atuais de hanseníase na família está associado a um risco 2,9 vezes maior de um membro sadio contrair a doença; e ter casos antigos de hanseníase no domicílio está associado a possibilidade 5,0 vezes maior de um membro sadio dessa mesma moradia contrair a doença. Para os contatos intradomiciliares, o risco de desenvolver a hanseníase é maior para aqueles que convivem com o doente antes dele iniciar o tratamento, pois fatores como intensidade do contato e distância física do paciente de hanseníase parecem estar relacionados. Entretanto, o risco de adoecer não está confinado ao grupo de membros diretos da família morando sob o mesmo teto, sendo reportado por alguns autores que o risco de adoecer pode ser estendido para vizinhos e contatos sociais (MOET et. al., 2006; VIEIRA et. al., 2008; BRASIL, 2009).

Pinto Neto (2004) considera importante e indispensável a existência de dados referentes aos comunicantes em todos os programas de controle de casos de hanseníase, pois em se tratando de uma doença transmissível, de evolução insidiosa e de grande potencial incapacitante, o diagnóstico precoce dos casos pode ser iniciado pelo controle dos comunicantes, o que deve constituir-se em um dos pilares das ações para eliminar a hanseníase, deixando de qualifica-la como problema de saúde pública.

A avaliação clínica e laboratorial dos 73 casos novos de hanseníase revelou a

ocorrência de casos multibacilares (79,45%), confirmando o diagnóstico tardio da doença, demonstrando possíveis falhas no programa de vigilância da doença nos municípios pesquisados. A positividade da baciloscopia neste estudo foi de (46,57%), número bastante elevado quando comparado ao encontrado por Lyon e colaboradores (2008) (35,9%) e por Castorina-Silva (2008) (40%) em um centro de referência em Minas Gerais, e muito superior ao encontrado por Bühner-Sékula et. al. (2007) no Nepal (11,6%).

Ao analisar a forma clínica, o tipo dimorfo (D) apresentou-se como o mais frequente, com 54,79% entre a população adulta, corroborando aos achados de Lima et. al. (2010) em um centro de saúde na cidade de São Luís, Maranhão, que encontraram uma maior proporção da forma clínica dimorfa em seus estudos.

Durante a coleta dos dados, no primeiro momento da pesquisa, obtivemos 100 casos novos de hanseníase. No segundo momento da confecção e quantificação desses casos através das variáveis pertinentes a este estudo, notamos a necessidade de excluir casos, resultando numa casuística de 73 casos índices de hanseníase, sendo que 79,45% foram classificados como multibacilares. Da amostra dos 135 comunicantes intradomiciliares, 83,70% foram multibacilares, segundo Fine (2007) em seu estudo, independentemente da forma bacilar do caso índice, os contatos devem estar em constante vigilância, já que possuem um risco elevado de contaminação. Para isto, a vigilância sistemática dos contatos é muito importante para romper a cadeia epidemiológica da doença.

O Brasil possui em cada região particularidades epidemiológicas que são responsáveis pelo processo saúde-doença de diversas doenças, a exemplo a hanseníase. Para sabermos se uma doença está controlada ou eliminada é necessário avaliarmos a magnitude da endemia, com base na totalidade dos casos em tratamento no momento da avaliação numa determinada população em intervalo de tempo determinado e a população exposta ao risco de adquirir a doença, isto se chama taxa de prevalência. Taxas elevadas de prevalência de hanseníase refletem, em geral, baixos níveis de condições de vida, de desenvolvimento socioeconômico e de atenção à saúde, indicando deficiências operacionais dos serviços de saúde para diagnosticar, tratar e curar os casos ocorridos anualmente.

No nosso estudo, a taxa de prevalência da hanseníase mostrou-se muito alta (14,8/10.000hab), portanto a doença ainda é considerada um problema de saúde pública.

De acordo com a soroprevalência dos 73 casos índices, a soropositividade realizada através do teste rápido ML Flow ocorreu em 53,42% dos casos índices multibacilares referente a classificação operacional, número bastante elevado quando comparado a cifra (18,4%) de Calado et. al. (2005); servindo como elemento para discriminar casos multibacilares dos paucibacilares. Outro estudo realizado por Bühler-Sékula & Cols, Grossi e Lyon analisaram uma soropositividade, respectivamente, de 72,9%, 50,7% e 57%, ressaltando que a maioria dos casos eram multibacilares e tinham idade igual ou maior que 15 anos, quando mencionada.

A soropositividade do teste ML Flow em contatos foi de 13,33% dos 135 comunicantes pesquisados, sendo 13,28% de comunicantes de casos multibacilares, corroborando com os achados de Bühler-Sékula et. al. (2003) e Calado et. al.. (2005), que observaram uma soropositividade de 15,6% entre os contatos e discordando dos estudos realizados no Nepal (35,6%) e na Nigéria (62,9%) (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003).

As análises mostraram que as variáveis que explicam melhor a soropositividade do teste ML Flow são aquelas que associam maior carga bacilar no indivíduo e nas pessoas do convívio, o que já foi demonstrado em estudos anteriores (BÜHRER-SÉKULA et. al., 2003; CALADO et. al., 2005; GROSSI, 2005; LYON, 2005). A maioria dos pacientes classificados como MB tem altos níveis de anticorpos tipo IgM anti-PGL1, ao contrário dos classificados como PB, que geralmente têm sorologia negativa, e o nível desses anticorpos correlaciona-se diretamente com a quantidade de *Mycobacterium leprae* nos pacientes, diminuindo no decorrer do tratamento (GALLO et. al., 2003).

A baciloscopia tornou-se uma ferramenta muito importante por ser uma técnica relativamente simples e de fácil execução, divergindo com o grande poder do teste ML Flow, que possui a capacidade de refletir a resposta de todo o organismo à presença do bacilo. A positividade da baciloscopia neste estudo foi muito superior a observada por Lyon e colaboradores e por Castorina-Silva em um centro de referência

em Minas Gerais, no ano de 2008; confirmado pela variação na positividade do ML Flow (80,00%) e acompanhando a variação da baciloscopia, sendo positivo em 52,30% dos 65 casos que realizaram a baciloscopia.

O Índice Baciloscópico (IB) categorizado foi associado aos níveis do teste sorológico, sendo que do total de casos com registro do IB, 59,65% apresentaram índice baciloscópico igual a 0 (zero), interferindo também no resultado do ML Flow em contatos, portanto possuindo uma forte relação de positividade quanto a carga bacilar. Bühner-Sékula et. al. (2007) em seu trabalho mostrou que o ML Flow foi positivo em 97,4% dos pacientes multibacilares e em 97,8% com $IB \geq 2$.

O tempo de convivência que o comunicante tinha com o caso índice, praticamente foi igual à idade em anos, já que a grande maioria deles tinham laços de consanguineidade com o caso índice e conviviam no mesmo domicílio que a fonte de contágio, mediante este fato tentou-se através de associações de variáveis, aferir hipóteses de que o tempo de convivência interfere ou não no resultado do ML Flow, após o experimento verificou-se não haver associação entre as variáveis ($p=0,8018$).

A consanguineidade com o caso índice não foi fator de risco para desenvolver hanseníase quando comparada aos não consanguíneos entre os casos.

O estado vacinal, em relação à BCG, é preconizado pelo Ministério da Saúde para o controle dos comunicantes. A tabela 12 mostra a realização e efetividade da vacina BCG, conforme anotações encontradas nas fichas dos comunicantes. A efetividade da primeira dose de BCG foi considerada pela presença de cicatriz vacinal, o mesmo sendo observado para a segunda dose. Com isso verificou-se que 56,30% dos comunicantes haviam sido vacinados com uma dose, colaborando para a positividade do teste ML Flow (70,00%).

A eficácia da vacina BCG, na imunoprofilaxia e na imunoterapia da hanseníase, tem sido tema de vários estudos, observando-se uma variação muito grande nesse índice. A análise de três estudos realizados na Uganda, em Nova Guiné e na Birmânia mostra uma variação de 20 a 80% na eficácia da BCG para a profilaxia da hanseníase, justificada provavelmente, pelas diferenças metodológicas adotadas em cada estudo, segundo o Ministério da Saúde (2008).

No Brasil, o número de doses da vacina BCG tem variado no decorrer dos

anos e em diferentes estados. O Ministério da Saúde que recomendava duas doses com intervalos de seis meses passa a adotar nova conduta, não indicando o aprazamento do contato para a segunda dose. Assim, em contato considerado não doente, deve-se avaliar a cicatriz vacinal de BCG e seguir a seguinte orientação: uma dose, na ausência ou na presença de uma cicatriz; não vacinar no caso de apresentar duas cicatrizes.

Para Fine (2007), uma série de estudos demonstrou a eficácia da BCG como agente protetor da hanseníase entre os contatos intradomiciliares. Afirmando que o papel da BCG na proteção à hanseníase não está primariamente envolvido com o impedimento da infecção, mas associado a uma potencialização da resposta imune do indivíduo infectado, evitando a sua progressão até o estado da doença.

IX. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos no estudo para as amostras estudadas, os resultados permitiram concluir que:

Nos casos índices de hanseníase houve predominância de casos novos para o município de Marituba, de sexo masculino com casos multibacilares, de baciloscopia positiva e forma clínica Dimorfa;

A prevalência de casos de hanseníase entre os contatos incluídos no estudo foi considerada muito alta, de acordo com os padrões de classificação de prevalência preconizados pelo Ministério da Saúde;

A soropositividade do ML Flow nos casos índices foi de 53,42% em pacientes multibacilares;

A soropositividade do ML Flow nos contatos intradomiciliares de hanseníase foi de 13,33%;

Houve uma relação positiva do teste ML Flow entre os casos índices e a baciloscopia;

Houve associação direta de positividade do ML Flow nos contatos com o índice baciloscópico do caso índice;

A positividade ao teste rápido nos contatos não foi influenciada pelo tempo de convivência;

A consanguineidade não foi fator relevante para a positividade do ML Flow nos contatos;

Houve associação entre a positividade do teste ML Flow e a realização da vacina BCG entre os contatos.

X – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABULAFIA, J., VIGNALE, E.R.A. Leprosy: pathogenesis updated. **International Journal of Dermatology**, **38**: 321-334, 1999.

ABULAFIA, J., VIGNALE, E.R.A., RAUL, A. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. **International Journal of Dermatology**, **40**: 673-687, 2001.

AGRAWAL, A.; PANDIT, L.; DALAL, M.; SHETTY, J.P. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. **Clinical Neurology Neurosurgery**, n.107. p.445-54. 2005.

ANANIAS, M.T.P. **Hanseníase**: estudo da reação tipo I do anti-PGL-1 nos pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. 1998. 135 f. Dissertação (Mestrado em Dermatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1998.

AYRES, MANUEL; AYRES JR, MANUEL; AYRES, DANIEL LIMA; SANTOS, ALEX DE ASSIS SANTOS DOS. BioEstat 5: **Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. 5. ed. Belém-PA: Publicações Avulsas do Mamirauá, 2007. 361 p.

AQUINO, D.M.C.; CALDAS, A.J.M.; SILVA, A.A.M; COSTA, J.M.L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n.1, p. 57-64, jan-fev, 2003.

AUGUSTO, C.S; SOUZA, M.L.A. Adesão do Comunicante de Hanseníase à Profilaxia. **Saúde Coletiva**, v.11, n.3, 2006, p.85-90.

BAKKER, M. **Epidemiology and prevention of leprosy: a cohort study in Indonésia**. 2005, 165 f. Tese (Doutorado). Departamento de Pesquisa Biomédica, Royal Tropical Institute.; Amsterdam, 2005.

BARROS, R.P.C.; OLIVEIRA, M.L.W. Detecção de anticorpos específicos para antígenos glicolípido fenólico-1 do *M. leprae* (anti PGL-I IgM): aplicações e limitações. **Rev Bras de Dermat**, v. 75, n.6, p. 745-53, nov/dez 2000.

BECHELLI, L.M.; CURBAN, G.V. **Compêndio de Dermatologia**. 4.ed. São Paulo: Atheneu. 1975.

BEERS, S.M.; MADELEINE, Y.L.; KLASTER, P.R. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. *Fems Microbiology*, v 136, p. 221-30, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica: Vigilância em Saúde**. n. 21. Brasília, 2008.

BRETT, S.J.; PAYNE, S.N.; GIGG, J.; BUNGESS, P.; GIGG, R. Use of Syntetic glycol-conjugates containing the *Mycobacterium leprae* specific and imunodominant epitope of phenolic glycolipid-1 in the serology of leprosy. **Clin exp. Immunol**, 1986; 64: 476-83.

BRENNAN, P.; BARROW, W.W.; Evidence for species lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. **In J Lepr Other Mycobact Dis** 1980; 48: 382-7.

BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy. **The Lancet**, v.363, n.9416, p.1209-1219, abr.2004.

BÜHRER-SÉKULA, S.; SMITS, H.L.; GUSSENHOGEN, G.C. A simple dipstick assay fot the antibodies to phenolic glycolipid-I *Mycobacterium leprae*. **Am J trop Med Hyg**, v. 58, n. 2, p. 133-6, Oct. 1998.

BÜHRER, S. **A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-1 of *Mycobaterium leprae***. Tese (Doutorado em Imunologia) – Departamento de Pesquisa Biomédica. Royal Tropical Institute., Amsterdam, 1998, 123p.

BÜHRER-SÉKULA, S. SARNO, E.N.; OSKAM, L.; KOOP, S.; WICHERS, I.; NERY, J.A.C.; VIEIRA, L.M.; MATOS, H.J.; FABER, W.R.; KLASTER, P. R. The use of ML Dispstick as a tool to classify leprosy patients. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, 68: 456-63, 2000.

BÜHRER, S.; CUNHA, M.G.; FOSS N.T.; OSKAM L, FABER W.R.; KLATSER P.R. Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse. **Trop. Int. Health. England**. V. 6, p.317-326, abr. 2001.

BÜHRER-SÉKULA, S.; SMITS, H.L.; GUSSENHOVEN, G.C.; LEEUWEN, J.; AMADOR, S.; FUJIWARA, T.; KLATSER, P.R.; OSKAM, L. Simple and fast lateral Flow Test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. **J Clin Microbiol**, v. 41, n. 5, p. 1991-5, May 2003.

BÜHRER-SÉKULA, S.; VISSCHEDIJK, J, GROSSI, M.A.F; DHAKAL, K.P; NAMADI, A.U; KLASTER, P.R, OSKAM L. The ML FLOW tests as a point of care test for leprosy control programmes: potential effects on classification of leprosy patients. **Leprosy Review** 78: 70-79, 2007

BÜHRER-SÉKULA, S. Sorologia PGL-I na hanseníase. **Rev Soc Bras Med Trop.v.** 41.Supl.II.p.3-5. 2008.

CALADO, K.L.S.; SÉKULA, S.B.; VIEIRA, A.G.; OLIVEIRA, M.L.W.; DURÃES, S. Positividade Sorológica anti-PGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. **Anais Bras Dermatol**, vol. 80, supl. 3, p.301-6, 2005.

CASTORINA-SILVA, R. **Efeitos adversos mais freqüentes das drogas em uso para tratamento da hanseníase e suas implicações no controle da endemia.** 2003. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

CHATTERJEE, D.; CHO, S.N.; BRENNAN, P.J.; ASPINALL, G.O. Chemical synthesis and sororeactivity of O – (3,6 – di-O-methyl- beta- D- glucopyranosyl) – (1.....4) – O- (2,3 – di_O-me. **Carbohydr.Res.** Netherlandes, v. 156, p. 39-56, nov. 1986.

CHO,S.;CELLONA,R.V.;VILLAHERMOSA,L.G.; FAJARDO,T.; BALAGON,M.V.F.; ABALOS,R.M.; TAN,E.V.; WALSH,G.P.; KIM,J.; BRENNAN,P.J. Detection of Phenolic Glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in Sera from Leprosy Patients before and after Start of Multidrug Therapy. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v.8, n.1, p.138-142, jan. 2001.

CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA 6. Madrid, 1953. Memória. Madrid: Association de La Lepra, 1953.

COUTIN, L.A.; FOGAGNOLO, L.; BARRETO, J.A.; NOGUEIRA, M.E.; ALVES, C.J.M.; NASSIF, P.W.; LAURIS, J.R.P. Uso do teste ML-Flow como auxiliar na classificação e tratamento da hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia.** Rio de Janeiro, v.86.n.1.p.91-5. 2011.

CUNHA, MGS. **Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseníase tratados com diferentes esquemas terapêuticos.** Tese de doutorado. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2001. 163 p.

DE VRIES, RR. Genetic control of immunopathology induced by *M. leprae*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 44: 12-16, 1991.

DELVES, P.J.; ROITT, I.M. The Immune System. **New England Journal of Medicine**, v.343, n.1, p.37-49, 2000.

DUARTE M.T.C, AYRES J.A, SIMONETTI, J.P. Socioeconomic and demographic profile os leprosy carriers attended in nursing consultations. Ribeirão Preto. **Rev. Latino-am Enfermagem.** 2007; 15(esp): 774-9.

DOUGLAS, J.T. et. al. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, v. 11, n. 5, p. 897-900, Sept. 2004.

FERNANDO, S.L.; BRITTON, W.J. Genetic susceptibility to mycobacterial disease in humans. *Immunol.Cell Biol.*, v. 84, n. 2, p. 125-137, 2006^a.

FINE, P.E.M. Leprosy: The epidemiology of a slow bacteria. **Epidemiol. Rev.** V.4, p. 161-88, 1982.

FINE, P.E. **Leprosy: what is being “eliminated”?** Bulletin of the World Health Organization, 2007. v. 85, n. 1, p. 1 - 2.

FONTELLES, MAURO JOSÉ. **Bioestatística aplicada à pesquisa experimental:** volume 1/ Mauro José Fontelles. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2012.

FOSS, N.T., CALLERA, FL. Anti-PGL1 levels in leprosy patients and their contacts. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **26**: 43-51, 1993.

FOSS, N.T. Imunologia. In: TALHARI S.; NEVES, R.G. **Hanseníase**. Manaus: Tropical, 1997b. 3.ed. p.97-102.

FOSS, N.T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros Dermatologia**, **74**: 113-119, 1999.

FUJIWARA, T.; HUNTER, S.W.; CHO, S.N.; ASPINALL, G.O.; BRENNAN, P.J. Chemical synthesis and serology of disaccharides and trisaccharides of phenolic glycolipid antigen from the leprosy bacillus and preparation of a technique protein conjugate for serodiagnosis of leprosy. **Infect. Immun.** Unitd States,v. 43, supl. 1, p. 245 – 252, jan.1984.

GALLO MEN, RAMOS Jr LAN, ALBUQUERQUE ECA, NERY JAC, SALES AM. Alocação do paciente hanseniano na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia** **78**: 415-424, 2003.

GALLO, M.E.N, SAMPAIO, E.P, NERY, V.E.R, MORAES, M.O, ANTUNES, S.L, PESSOLANI, MCV, SAMO, EM. Hanseníase: Aspectos epidemiológicos, clínicos e imunológicos. Em: **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Vol. II. 1 ed. Rio de Janeiro: ED. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2005 págs:1383-1394.

GAMA, R.; OLIVEIRA, F.; OLIVEIRA, R. **Velhice e hanseníase: encontros e desencontros no espaço asilar**. 2004, 87 f. Monografia (Especialização em

envelhecimento e saúde do idoso) Universidade do Estado do Pará – UEPA. Centro de Ciências da Saúde. Belém, 2004.

GOULART, I.M.B. **Detecção de TGF- β 1 em lesões cutâneas de diferentes formas clínicas de hanseníase.**1995.83.f. Dissertação.(Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicada) - Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia - MG, 1995.

GOULART, I.M.B; MINEO, J.R; FOSS, N.T. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. **Clinical and Experimental Immunology.** v.122.p.330-334, 2000.

GOULART, I.M.B; PENNA,G.O; CUNHA,G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev Soc Bras Med Trop.** v.35.p.365-375, jul-ago, 2002.

GOULART, I.M.B., ARBEX, G.L., CARNEIRO, M.H., RODRIGUES, M.S., GADIA, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Rev Soc Bras Med Trop** 2002; 36: 453 – 460.

GONZALES, E. Serological reactivity to a syntetic along of phenolic glycolipid from and early detection of leprosy in an area of low endemicity **Lepr. Rev. Hawana,** v.67, p. 84-12, 1996.

GROSSI, M.A.F. **Estudo das possíveis mudanças na classificação da hanseníase com utilização do teste ML FLOW e suas implicações no tratamento e controle da endemia em Minas Gerais.** Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

HARBOE, M. The immunology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. **Leprosy.** Edinburgh: Churchill-livingstone, 1985. Cap. 4, p.53-87.

HILL, A.V. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. **Annu.Rev.Genomics Hum.Genet.,** v. 2, p. 373-400, 2001.

HUNTER, W.; BRENNAN, P.J. A novel phenolic glicolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathigenicity **J. Bacteriol,** v. 147, n 3. P. 728-735, Sep 1981.

HUNTER, S.W.; FUJIWARA T.; BRENNAN P.J. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. **J. Biol. Chem.** United States, v. 257, p. 15072 – 15078, 1982.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Informações Estatísticas. Censo 2010. Disponível em: <http//

www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/calendario.shtm> Acesso em: 04 abr. 2012, 17:37:00.

JAIN S, REDDY R.G, OSMANI S.N, LOCKWOOD D.N, SUNEETHA S. Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, Índia: clinical presentation and the role of household contacts. **Leprosy Review** 73: 248-253, 2002.

JOPLING W.H & Mc DOUGALL A.C. A doença. In: **Manual de hanseníase**, 4^o ed, Atheneu Editora, São Paulo, p. 11-59, 1961.

JOPLING, WH.; McDOUGALL, A. C. **Manual de hanseníase**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991.

KLASTER, P.R. Laboratory techniques for diagnosis. *Trp. Geogr. Med.* 1994; 46: 58-60.

KLATSER, P.R.; CHO S.N.; BRENNAN P.J. The contribution of serological tests to leprosy control. **Int. J. Lepr. Other Mycobact.Dis.** United States, v.64, p.63-66, 1996.

KEMP, T.; THEANDER, T.G.; KHARAZMI, A. The contrasting roles of CD4 cells in intracellular infections in humans: leishmaniasis is an example. **Immunology Today**, v. 17, n.1, p.13-16, 1996.

LAGRANCE, P.H.; ABEL, L. [The genetic susceptibility to leprosy in humans]. *Acta Leprol.*, v. 10, n. 1, p. 11-27, 1996.

LANA, F.C.F. et. al.. Situação epidemiológica da hanseníase no município de Belo Horizonte/MG - Período 92/97. **Hans. Int.**, v. 25, n. 2, p. 121-132, 2000.

LEHMAN, L.F.; ORSINI, M.B.P.; GROSSI, M.A.F. **Prevalência oculta de hanseníase nas áreas de abrangência das diretorias regionais de saúde**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Minas Gerais, 2005.

LOPEZ-ANTUNANO, F.J. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Publica Mex.*, v.40, n.1, p.66-75, ene./feb. 1998.

LIMA, H. M. N. et. al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. **Rev Bras Clin Med**, 2010, v.8, n.4, p.323-327.

LYON, S. **Estudo comparativo da carga bacilar em casos novos de hanseníase e o resultado do teste ML Flow**. 2005. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

LYON, S; LYON, A.C, CASTORINA-SILVA, R; GROSSI, M.A.F, LYON, S.H; BÜHRER-SÉKULA, S; ROCHA, M.O.C. A comparison of ML Flow serology and slit skin smears to assess the bacterial load in newly diagnosed leprosy patients in Brazil. **Leprosy Review** 79: 1-9, 2008.

MATOS H.J, ALVIM M.F.S, STRUCHINER C.J, DUPPRE N.C, SARNO E.N. Epidemiologia da hanseníase em coortes de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro. **Cad Saúde Pública** 1999;(15).

MACHADO, P.R.L.; CARVALHO, L.; ARAÚJO, M.I.A.S.; CARVALHO, E.M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.79, n.6, p.647-664, 2004.

MARGARIDO, L.C; RIVITTI, E.A. Hanseníase. In: FOCAACCIA, R. **VERONESI: Tratado de Infectologia**. 4.ed.São Paulo: Editora Atheneu, 2009.cap.53.p.1047-1082.

MENDONÇA, V.A.; COSTA, R.D.; MELO, G.E.B.A.; ANTUNES, C.M.; TEIXEIRA, A.L. Imunologia da Hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 83, n.4. p.343-50, 2008.

MENZEL S, HARBOE M, BERGSVIK H, BRENNAN P.J. Antibodies to a Synthetic Analog of Phenolic Glycolipid -1 of *Mycobacterium leprae* in Healthy Household Contacts of Patients with Leprosy. **Int J Lepr**. 1987;55:617-25.

MEIMA, A.; IRGENS, L. M.; OORTMARSSSEN, G. J. VAN; RICHARDUS, J. H.; HABBEMA, J. D. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using um experimental modeling approach. **Inter. J. Epidemiol.**, v 31, p 991-1000, 2002.

MILLER, O. Laboratório para o clínico. 5 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1984, cap 25. Provas imunológicas, p. 125-9

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de prevenção de incapacidades**. 3ªed. Brasília (DF); 2008. 140 p. (Série A. Normas e manuais técnicos. Cadernos de prevenção e reabilitação em hanseníase).

MINISTERIO DA SAÚDE. **Hanseníase no Brasil dados e indicadores selecionados**. Brasília – DF: Ministério da Saúde, 2009.

MOSCHELLA, S.L. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.51, n.3, p.417-26, Sept. 2004.

MOREIRA, F.L. et. al. Hanseníase em Alfenas: aspectos epidemiológicos e clínicos na região sul do estado de Minas Gerais. **Cad Saúde Colet**, 2009, v.17, n.1, p. 131-143.

MOREIRA, T.M.A. As campanhas de hanseníase no Brasil. Rio de Janeiro, 1997. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

MOET, F. J.; PAHAN, D.; SCHURING, R. P.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J. H. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. **J.Infect.Dis.**, v. 193, n. 3, p. 346-353, 2006.

MUIR, E. **Lepra- Diagnóstico, tratamento e profilaxia.** ed.6. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1947. 135 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS; ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE – OPAS. **Manual para o controle da lepra.** Washington, 1989. P.48 – 62

OPROMOLLA, D.V.A. **Noções de hansenologia.** Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000

OLIVEIRA, M.L.W., et. al. The use of serology as an additional tool to support diagnosis of difficult multibacillary leprosy cases: lessons from clinical care. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Vol.41, supl.2, 2008.

OSKAM, L.; SLIM, E.; BÜHRER-SÉKULA, S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. **Lepr. Rev.**, v. 74, n. 3, p. 196-205, 2003.

PINTO NETO, J.M. **A Percepção dos Comunicantes Intradomiciliares dos Doentes de Hanseníase sobre a Doença, o Convívio com o Doente e o Controle Realizado pelo Serviço de Saúde.** 2004. 229 F. Tese (Doutorado em Enfermagem). Escola de enfermagem de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo.

POMPEU, A.F., MORAES, A.C.R. **Avaliação da presença de cicatriz vacinal da BCG e correlação com as formas clínicas da hanseníase.** 2002. 30 f. Monografia (Graduação em Medicina) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Pará. Belém, 2002.

PONNIGHAUS, J.M.; FINE, P.E.; STERNE, J.A.; WILSON, R.J.; MSOSA, E.; GRUER, P.J. et. al. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. **Lancet**, v. 339, n. 8794, p. 636-639, 1992.

RIDLEY D.S, JOPLING W.H. Classification of leprosy according to immunity – a Five group system. **Int J Lepr** 1966; 34: 225-273.

RIDLEY, D.S., JOB, C.K. The pathology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. **Leprosy**. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1985. Cap.6, p.100-33.

REES, R.J.; YOUNG, D.B. The microbiology of leprosy. In: HASTINGS, R.C.; OPROMOLLA, DVA L. **Leprosy**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985. Cap. 3, p. 35-52.

REES, R.J.W. & YOUNG, D.B. In: HASTINGS, R.C.; OPROMOLLA, D.V.A. **Leprosy**. Ed.2, New Orleans: Churchill Livingstone, 1994, p. 49 – 76.

ROCHE, P.W. FAILBUS, S.S.; BRITTON, W.J.; COLE, R.; Rapid method for diagnosis of leprosy by measurements of antibodies to the leprae 35-Kda protein: comparison with PGL-I antibodies detected by ELISA and “Dispstick” methods. **Int J. Lepr**, 1999; 67: 279-86.

SAMPAIO, S.P.; RIVITTI, E.A. **Hanseníase**. In: Dermatologia. São Paulo; Artes Médicas, 2002, cap 40: Hanseníase, p. 467-487.

SANTOS, A.P.T; MARTINEZ, C.J.; REZENDE, C. Imunopatologia da Hanseníase: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. **NewsLab**. v.73.p.142-156, 2005.

SAXENA, U.; RAMESH, V.; MISRA, R.S.; MUKHERJEE, A. Giant nerve abscesses in leprosy. **Clinical and Experimental Dermatology**.v.15.p.349-51.1990.

SOMOSKÖVI, A. et. al. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. **Chest**, v.120, p.250-7, july 2001.

SINAN NET. **Hanseníase – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em: <<http://dtr2011.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/hanseniaze/bases/Hansbrnet.def>> Acesso em 16/10/12.

URA, S. Epidemiologia. In: OPROMOLLA, DVA. **Noções de Hansenologia**. ed.1. São Paulo: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000. p.13.

USTIANOWSKI, A.P.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy: current diagnostic and treatment approaches. **Curr. Opin. Infect. Dis**. v.16, n.5, p.421-7, oct. 2003.

VAN BEERS, S.M.; HATTA, M.; KLASTER, P.R. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis**. Nettherlands, v. 54, p. 480-490, 1999.

VISSA, V.D.; BRENNAN, P.J. **The genome of *Mycobacterium leprae***: a minimal mycobacterial gene set. 2001; 2(8). Review.

VIEIRA, C.S.C.A. et. al.. Avaliação e controle de contatos falsos de doentes com Hanseníase. **Rev Bras Enferm**, 2008, v.61, n. esp, p. 682-688.

YAWALKAR, S.J.; In: WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Leprosy for medical practitioners and paramedical workers**. Geneva: Novartis Foundation for sustainable development, Basle, Switzerland, 2002. 134p.

YAMASHITA, J.T., CRAD, P., PAPA, F., ROTTA, O., LAGRAND, P.H. Demonstration of antibodies against mycobacterial glycolipid antigens in isolated immune complex. **International Journal of Leprosy**, 6: 44-50, 1993.

YOUNG, D.B.; BUCHANAN, T.M. A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*. **Science**, v. 221, p.1057 – 1059, 1983.

W.H.O. **LEPROSY: the disease**. Geneva. Nov/1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Leprosy for medical practitioners and paramedical workers**. Geneva: Novartis Foundation for sustainable development, Basle, Switzerland, 2008. 134p.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leprosy update, 2011**. Weekly Epidemiological record. v.86.n.36, p.389–400, 2011a.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION . **Leprosy new case detection rates, data reported to WHO as of Begin beginning January 2011 - MAP**. 2011b.

APÊNDICES

APÊNDICE A: FICHA PROTOCOLO DESTINADA AOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE

Nº de Identificação: _____

<u>DADOS CADASTRAIS</u>			
Nome: _____			
Sexo 1. Masculino 2. Feminino	Situação civil: 1. Solteiro 2. Casado 3. Separado 4. Divorciado 5. Viúvo 6. Ignorado	Idade:	Tipo de pele: 1. Branco 2. Negro 3. Amarelo 4. Pardo 5. Indígena
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>ASPECTOS SOCIO-ECONÔMICO</u>			
Renda familiar: () até 1 salário () 2 a 3 salários () 3 a 4 salários () acima de 5 salários			
Escolaridade: _____ Profissão: _____			
Idade no diagnóstico: _____			
Data de nascimento (dd/mm/aaaa): ____/____/____ 88. Não se aplica			
R.G: _____			
Nome da mãe: _____ 88. Não se aplica			
Nome do Pai: _____ 88. Não se aplica			
Endereço: _____			
Complemento: _____			
Bairro: _____			

Município: _____ Estado: _____ Naturalidade: _____ Telefone residencial: () _____ - _____ Celular: () _____ - _____ Há quanto tempo mora no município: _____ Apresenta alguma alergia? Qual: _____ Medicamento em uso: SIM () NÃO () Quais _____		
Moradia: () Taipa () Madeira () Tijolo () Outros	Nº de cômodos: _____ Moradores nos últimos 5 anos: _____	
<u>MODO DE VIDA</u>		
Tabaco: SIM () NÃO () Quantidade/dia: _____ Álcool: SIM () NÃO () Quantidade/dia: _____ Outras drogas: SIM () NÃO () Quais: _____		
Conhece ou convive com alguém portador da Hanseníase. Quem? _____		
1. Casa própria 2. Alugada <input type="checkbox"/>	Saneamento básico: Água – Rede pública () Poço() Água tratada()	Esgoto sanitário: Céu aberto () Fossa () Outro ()

CONTATO COM CASOS DE HANSENÍASE	
Caso na família de hanseníase <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Grau de parentesco:.....	Morou com alguém que teve hanseníase <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Em caso afirmativo este doente é ou era: 1.Vizinho () 2.Parente () Grau de parentesco:..... 3.Colega de trabalho ()
<u>DADOS DO ATENDIMENTO</u>	
DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	
Classificação segundo a OMS: <input type="checkbox"/> Paucibacilar <input type="checkbox"/> Multibacilar	Número de lesões cutâneas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> >5
Número de nervos acometidos:	Descrição das lesões:
Presença de Reações: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Caso positivo: <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 2 <input type="checkbox"/> Neurite Isolada <input type="checkbox"/> Tipo I e Tipo II	Grau de incapacidade: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Teste de fluxo lateral ML-Flow: <input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO Caso positivo: +1 +2 +3 +4 +5	Bacterioscopia <input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO Não realizado: IB:

Exame Histopatológico:	B.C.G-ID:
Resultado:	1ª dose () Data: ____/____/____
() Não realizado:	2ª dose () Data: ____/____/____
	Classificação de Madri:
	() Indeterminada () Tuberculóide
	() Dimorfa () Virchoviana
Nome do Profissional que coletou os dados	Assinatura
Belém, ____/____/____	

APÊNDICE B: FICHA PROTOCOLO DESTINADA AOS COMUNICANTES INTRADOMICILIARES
DE HANSENÍASE

Nº de Identificação: _____

<u>DADOS CADASTRAIS</u>			
Nome: _____			
Sexo 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino <input type="checkbox"/>	Situação civil: 1. Solteiro <input type="checkbox"/> 2. Casado <input type="checkbox"/> 3. Separado <input type="checkbox"/> 4. Divorciado <input type="checkbox"/> 5. Viúvo <input type="checkbox"/> 6. Ignorado <input type="checkbox"/>	Idade: <input type="text"/>	Tipo de pele: 1. Branco <input type="checkbox"/> 2. Negro <input type="checkbox"/> 3. Amarelo <input type="checkbox"/> 4. Pardo <input type="checkbox"/> 5. Indígena <input type="checkbox"/>
<u>ASPECTOS SOCIO-ECONÔMICO</u>			
Renda familiar: _____			
() até 1 salário () 2 a 3 salários () 3 a 4 salários () acima de 5 salários			
Escolaridade: _____		Profissão: _____	
Idade no diagnóstico: _____			
Data de nascimento (dd/mm/aaaa): ____/____/____			88. Não se aplica
R.G: _____			
Nome da mãe: _____			88. Não se aplica
Nome do Pai: _____			88. Não se aplica
Endereço: _____			
Complemento: _____			
Bairro: _____			
Município: _____			

Estado: _____		
Naturalidade: _____		
Telefone residencial: () _____ - _____		
Celular: () _____ - _____		
Há quanto tempo mora no município: _____		
Apresenta alguma alergia? Qual: _____		
Medicamento em uso: SIM () NÃO () Quais _____		
Moradia: () Taipa () Madeira () Tijolo		Nº de cômodos: _____ Moradores: _____
<u>MODO DE VIDA</u>		
Tabaco: SIM () NÃO () Quantidade/dia: _____		
Álcool: SIM () NÃO () Quantidade/dia: _____		
Outras drogas: SIM () NÃO () Quais: _____		
Conhece ou convive com alguém portador da Hanseníase. Quem? _____		
1. Casa própria 2. Alugada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Saneamento básico: Água – Rede pública () Poço () Outro ()
		Esgoto sanitário: Céu aberto () Fossa () Outro ()
<u>DADOS DO ATENDIMENTO</u>		
Data do atendimento: ____/____/____		Doença associada:

Unidade de Saúde: _____	
<input type="checkbox"/> Comunicante Intradomiciliar <input type="checkbox"/> Comunicante Extradomiciliar	<input type="checkbox"/> Comunicante de Paciente Paucibacilar <input type="checkbox"/> Comunicante de Paciente Multibacilar
Caso na família de hanseníase <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO Caso positivo: Grau de parentesco:.....	Número de doentes de hanseníase com os quais você convive ou conviveu com alguém que teve _____ Em caso afirmativo este doente é ou era: 1. Vizinho () 2. Parente () Grau de parentesco:..... 3. Colega de trabalho ()
DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	
1° EXAME CLÍNICO: Data: ____/____/____ <input type="checkbox"/> Sem sinais de atividade clínica <input type="checkbox"/> Doente <input type="checkbox"/> Suspeito <input type="checkbox"/> Outros:	B.C.G-ID: 1ª dose () Data: ____/____/____ 2ª dose () Data: ____/____/____
Teste de fluxo lateral ML-Flow: <input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO Caso positivo: +1 +2 +3 +4 +5	
Nome do Profissional que coletou os dados	Assinatura
Belém, ____/____/____	

APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESTINADO AOS CASOS DE HANSENÍASE

PROJETO: UTILIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS PARA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA HANSENÍASE EM MUNICÍPIOS ENDÊMICOS DO PARÁ

A hanseníase é uma doença causada por um micróbio chamado bacilo de Hansen. É uma doença de difícil tratamento quando não descoberta no tempo necessário, podendo causar-lhe algumas manchas na pele ou deformidades nas mãos e pés. Você está convidado a participar de um estudo que visa examiná-lo e, em conjunto seus parentes mais próximos, objetivando aplicar um teste que possa auxiliar no diagnóstico precoce da doença, garantindo benefícios para sua saúde. Caso você e/ou responsável se sintam a vontade em participar do estudo, você será submetido a um exame cuidadoso de pele e se houver a possibilidade de estar doente, será encaminhado para que uma equipe o examine e o medique. Após a avaliação, a equipe coletará uma gota de sangue, correspondente a 5 ml de sangue obtida através de uma veia superficial. Você sentirá um pequeno desconforto, entretanto terá a certeza de que o procedimento será realizado por pessoas capacitadas. Seu sangue coletado será armazenado no Núcleo de Medicina Tropical, para que durante os estudos ele seja analisado mediante sua autorização. Seu nome não será divulgado em momento algum, por isso tomaremos o total CUIDADO em colocar números para que não o identifique, uma vez que serão utilizados apenas pelos pesquisadores. Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador responsável e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. As despesas decorrentes da sua participação na pesquisa e indenização por eventuais danos da mesma serão de total responsabilidade dos pesquisadores principais e suas respectivas instituições de origem. Não haverá qualquer **pagamento** por sua participação.

Caso não deseje participar desta pesquisa, não deixará de ser atendido e acompanhado durante todo o seu tratamento, se assim o desejar.

Declaro que li e compreendi as informações sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como os seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Coordenadora responsável: Dr^a. Marília Brasil Xavier

Belém, ____/____/____

Assinatura do paciente ou responsável

Marcos Fabiano de Almeida Queiroz

(Pesquisador responsável)

Endereço: Travessa Doutor Éneas Pinheiro, 2757 – Residencial Éneas Pinheiro, Bloco B – Aptº 304 – MARCO – Belém – PA; Fone: (91) 81338280/88881517

Núcleo de Medicina Tropical – Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92, Umarizal – Belém/PA Fone: (091)3201-6870

**APÊNDICE D: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESTINADO AOS
COMUNICANTES INTRADOMICILIARES**

PROJETO: UTILIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS PARA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA HANSENÍASE EM MUNICÍPIOS ENDÊMICOS DO PARÁ

A hanseníase é uma doença causada por um micróbio chamado bacilo de Hansen. É uma doença de difícil tratamento quando não descoberta no tempo necessário, podendo causar-lhe algumas manchas na pele ou deformidades nas mãos e pés. Você está convidado a participar de um estudo que visa examiná-lo e, em conjunto seus parentes mais próximos, objetivando aplicar um teste que possa auxiliar no diagnóstico precoce da doença, garantindo benefícios para sua saúde. Caso você e/ou responsável se sintam a vontade em participar do estudo, você será submetido a um exame cuidadoso de pele e se houver a possibilidade de estar doente, será encaminhado para que uma equipe o examine e o medique. Após a avaliação, a equipe coletará uma gota de sangue, correspondente a 5 ml de sangue obtida através de uma veia superficial. Você sentirá um pequeno desconforto, entretanto terá a certeza de que o procedimento será realizado por pessoas capacitadas. Seu sangue coletado será armazenado no Núcleo de Medicina Tropical, para que durante os estudos ele seja analisado mediante sua autorização. Seu nome não será divulgado em momento algum, por isso tomaremos o total CUIDADO em colocar números para que não o identifique, uma vez que serão utilizados apenas pelos pesquisadores. Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador responsável e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. As despesas decorrentes da sua participação na pesquisa e indenização por eventuais danos da mesma serão de total responsabilidade dos pesquisadores principais e suas respectivas instituições de origem. Não haverá qualquer **pagamento** por sua participação.

Caso não deseje participar desta pesquisa, não deixará de ser atendido e acompanhado durante todo o seu tratamento, se assim o desejar.

Declaro que li e compreendi as informações sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como os seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Coordenadora responsável: Dr^a. Marília Brasil Xavier

Belém, ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente ou responsável

Marcos Fabiano de Almeida Queiroz

(Pesquisador responsável)

Endereço: Travessa Doutor Éneas Pinheiro, 2757 – Residencial Éneas Pinheiro, Bloco B – Aptº 304 – MARCO – Belém – PA; Fone: (91) 81338280/88881517

Núcleo de Medicina Tropical – Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92, Umarizal – Belém/PA Fone: (091)3201-6870

ANEXOS

ANEXO E: PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/NMT

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Protocolo: N°032/2009-CEP/NMT
2. Projeto de Pesquisa: UTILIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS PARA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICAS DA HANSENIASE E MUNICÍPIOS EDÊMICOS DO PARÁ.
3. Pesquisador Responsável: Marília Brasil Xavier.
4. Instituição / Unidade:UEPA.
5. Data de Entrada: 22/08/2009.
6. Data do Parecer: 09/09/2009.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 09/09/2009. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 09 de setembro de 2009.


Profº Teiichi Oikawa
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

Recebido
Cau: 30.03.10
up
faleu

ANEXO F: PROTOCOLO DO ML FLOW


KIT Biomedical Research – ML Flow Protocol – September 2003 Rev 0

ML Flow

USO APENAS PARA PESQUISA

Um teste imunológico específico ao *Mycobacterium leprae* para uso em soro humano e amostras de sangue

Instruções para o uso

1. **Usos propostos:**
O Departamento de Pesquisa Biomédica do KIT (Koninklijk Instituut voor de Tropen - Instituto Real Tropical) em Amsterdã, com o apoio financeiro do NLR (Netherlands Leprosy Relief - Assistência Holandesa à Hanseníase), desenvolveu o ML Flow com a finalidade de uma detecção rápida dos anticorpos imunoglobulina M (IgM) específicos ao *M. leprae* no soro humano ou em amostras de sangue total.
2. **Introdução:**
A hanseníase é uma infecção causada pelo *Mycobacterium leprae*. O ML Flow é um teste simples para a detecção de anticorpos específicos ao *M. leprae* contra o componente de açúcar do glicolípido fenólico-I (PGL-I) no soro humano ou no sangue. A presença de anticorpos IgM contra PGL-I do *M. leprae* sugere a presença de uma infecção multibacilar e portanto pode ser usada para discriminar pacientes multibacilares dos paucibacilares. O teste é rápido e não requer nenhum equipamento especial. Os reagentes são altamente estáveis e podem ser armazenados em temperatura ambiente. Quando testado em um grupo de soro proveniente de pacientes hansenianos e de controles negativos de regiões endêmicas, foi demonstrado sensibilidade e especificidade semelhantes às das do ML Dipstick e às da ELISA (1), ambas as quais já vêm utilizadas na detecção de anticorpos IgM específicos ao *M. leprae*.
3. **Princípio:**
O ML Flow é um teste imunológico de um só passo utilizando o ouro coloidal. O antígeno específico do *M. leprae* é imobilizado formando uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose localizada na zona de teste. O reagente de detecção consiste de partículas móveis de ouro coloidal vermelho rotuladas com IgM anti-humano e vem inserido dentro do dispositivo. Uma amostra de sangue ou soro é colocada no receptáculo de amostras e é carregada com o fluido da amostra. O reagente de detecção se ligará aos anticorpos IgM na amostra, e juntos se moverão através da membrana porosa até a zona de teste. Se o anticorpo for específico à hanseníase, ele se ligará ao antígeno e uma linha vermelha aparecerá na zona de teste. Se a amostra não contiver nenhum anticorpo IgM específico ao *M. leprae*, a amostra e o reagente de detecção passarão sobre a zona de teste e nenhuma linha aparecerá. Com qualquer amostra, a linha de controle deverá aparecer na zona de controle. Esta banda de controle quando positiva, nos dará a segurança de que o conjugado ainda está ativo.
4. **Kit de teste:**
Cada kit contém 25 dispositivos para o teste de fluxo lateral embalados individualmente, juntamente com um frasco de solução tampão diluente, suficiente para a análise de 25 amostras de soro ou de sangue total.
 Atenção: A solução tampão diluente contém azoteto de sódio. Não ingerir e evitar contato com a pele.
5. **Utensílios não fornecidos:**
Micropipetas, ponteiros descartáveis para pipetas e luvas.
6. **Armazenamento:**
Para que a conservação do material seja a melhor possível, o ML Flow deve ser armazenado a uma temperatura de +2°C a +25°C, em lugar seco e protegido da exposição direta ao sol. Dispositivos individuais de teste de fluxo lateral podem ser armazenados a uma temperatura de +2°C a +45°C por duas semanas.
7. **Data de validade: (2)**
O material expira na data indicada na caixa.
8. **Precauções:**
Amostras de sangue e soro devem ser manuseadas com cuidado, pois são potencialmente infectantes. O equipamento e os materiais para o manuseio dos espécimens devem ser tratados da mesma maneira, com cuidado. Amostras de soro que tenham sido inativadas por calor (56°C, 30 minutos) podem ser utilizadas, pois a exposição ao calor não afeta os resultados do teste. Os dispositivos do ML Flow usados, os materiais descartáveis e as amostras devem ser devidamente descontaminadas e descartadas.

9. Coleta das amostras:

O soro deve ser preparado seguindo a mesma rotina empregada para qualquer teste sorológico. Amostras de sangue e soro coletadas recentemente devem ser usadas. Amostras de soro armazenadas à -20°C podem também ser utilizadas.

10. Procedimento padrão do teste:

1. Remova o dispositivo de ML Flow do pacote e o coloque na mesa com a janela virada para cima.
2. Pingue 5 µl de soro ou sangue total heparinizado no suporte de papel do receptáculo redondo de amostras.
3. Adicione 130 µl de líquido de tamponamento ao receptáculo redondo de amostras.
4. Será possível visualizar uma cor movendo-se através das zonas de teste e controle. Isto demonstra que o teste está funcionando.
5. Leia os resultados após 5 minutos quando usar sangue total e após 10 minutos quando usar soro.
6. Os resultados mantêm-se estáveis por mais 15 minutos. Não execute leitura do teste após 20 minutos.

11. Interpretação dos resultados dos testes:

- Um resultado negativo é indicado pela ausência de uma linha na zona de teste e pela presença de uma linha na zona de controle.
- Um resultado positivo é indicado pela presença de duas linhas: uma linha definida na zona de teste e uma outra linha na zona de controle.

Uma intensidade de coloração, que indica um resultado do teste como forte positivo, em um paciente diagnosticado clinicamente como hanseniano, fornece evidências de uma doença multibacilar. Uma intensidade de coloração positiva e acentuada, de testes feitos em contatos próximos de pacientes hansenianos, sugere uma incubação de hanseníase multibacilar.

Ocasionalmente, uma linha tênue pode ser observada na linha de teste. Um sinal fraco pode corresponder a um nível de anticorpo de muito baixa especificidade. Nas áreas endêmicas em particular, a presença de um nível de anticorpos de baixa especificidade pode corresponder à presença de anticorpos, isto, devido a uma exposição anterior, e por conseguinte deve ser observada como um resultado negativo.

12. Limitações de uso:

O teste de ML Flow deve ser usado somente como um teste de confirmação, e não deve ser usado como critério único no diagnóstico da hanseníase.

13. Literatura adicional sugerida:

1. Bühner-Sékula S, 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.
2. Bühner-Sékula S, Sarno EN, Oskam L, Koop S, Wichers I, Nery JAC, Vieira LM, de Matos HJ, Faber WR, Klatser PR, (2000). The use of ML Dipstick as a tool to classify leprosy patients. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* 68: 456 – 463.
3. Bühner-Sékula S, Cunha MG, Foss NT, Oskam L, Faber WR, Klatser PR (2001). Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse. *Tropical Medicine and International Health* 6:317-323.
4. Oskam L, Stim E, Bühner-Sékula S, (2003). Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects. A state of the art overview. *Leprosy Review*, in press.