

Maria Fernanda Sardella Alvim

**Efeito protetor do BCG intradérmico em contatos de pacientes de hanseníase: estudo caso-
controle**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Euzenir Nunes Sarno
Co-orientadora: Maria Lucia Fernandes Penna

Rio de Janeiro

1993

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

EFEITO PROTETOR DO BCG INTRADÉRMICO EM CONTATOS DE
PACIENTES DE HANSENÍASE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Maria Fernanda Sardella Alvim

Dissertação apresentada ao
Instituto de Medicina Social da
Universidade do Estado do
Rio de Janeiro para a
obtenção do grau de
Mestre em Saúde Coletiva

Rio de Janeiro

1993

T 700

FICHA CATALOGRÁFICA

ALVIM, Maria Fernanda Sardella

Efeito protetor do BCG intradérmico em contatos de pacientes de hanseníase: estudo de caso-controle. Rio de Janeiro, UERJ, 1993.

x, 120 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) UERJ. Instituto de Medicina Social.

1. Hanseníase. 2. BCG. 3. Contatos. 4. Teses. I. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. II. Título.

Rede Sirius UERJ	Compra Doação Permuta
Nº 673	Data 26.01.04



1040000673

DP2/2002

ER000593207

Doação

CBC

0,01

26/01/2004

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

EFEITO PROTETOR DO BCG INTRADÉRMICO EM CONTATOS DE
PACIENTES DE HANSENÍASE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Maria Fernanda Sardella Alvim

ORIENTADORES:

Profª Euzenir Nunes Sarno

Profª Maria Lucia Fernandes Penna

Aprovada em de de
pela banca examinadora:

Profª Margarida Maria Brito de Almeida
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública de São Paulo

Dr. Célio de Paula Motta
SES - RJ

Prof. Michel Reichehen
Instituto de Medicina Social
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

1993

Ao Ricardo, cúmplice e
companheiro de vida

Agradecimentos:

À Dra. MARIA EUGENIA NOVISKI GALLO, mestre e companheira que tão carinhosamente me iniciou na área temática da Hanseníase e tem me acompanhado em todos os momentos desta caminhada de formação profissional.

À Profª MARIA LUCIA PENNA, pelo estímulo, carinho e orientação durante o desenvolvimento do trabalho.

À Profª EUZENIR NUNES SARNO, pelo incentivo e apoio, oferecendo-me condições para realização do projeto de investigação.

Aos Colegas do Ambulatório Souza Araújo, JOSÉ AUGUSTO COSTA NERY, ANA MARIA MALTA, ESTER BORGES, EMILIA BITTENCOURT, NADIA DUPPRE, EDNA MOTTA, MARIA ANDRELINA, pela dedicação, estímulo e apoio técnico durante a execução do projeto.

À MEGUMI SADAHIRO pelo carinho e companheirismo nos momentos de conclusão deste trabalho.

Aos Colegas do SETOR DE HANSENÍASE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ pelo apoio técnico.

À COORDENAÇÃO NACIONAL DE DERMATOLOGIA SANITÁRIA, pela colaboração nas etapas finais deste trabalho.

À ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, pelo apoio financeiro.

AO CNPq e À CAPES, pelo apoio conferido.

Lista de Tabelas

- Tabela 1 - População base segundo sexo e faixa etária
- Tabela 2 - Disponibilidade de informação quanto a cicatriz de BCG na população base segundo sexo e faixa etária
- Tabela 3 - Casos de hanseníase segundo sexo, idade, forma clínica, bacterioscopia, mitsuda, grau de incapacidade e cicatriz de BCG
- Tabela 4 - Média de idade de casos e controles
- Tabela 5 - Associação entre hanseníase e exposição a casos primários multibacilares
- Tabela 6 - Associação entre cicatriz de BCG e hanseníase
- Tabela 7 - Associação entre cicatriz de BCG e hanseníase paucibacilar (BT/TT)
- Tabela 8 - Associação entre cicatriz de BCG e hanseníase multibacilar (BB/BL/LL)
- Tabela 9 - Média de idade de casos de hanseníase multi e paucibacilares
- Tabela 10 - Má Classificação no grupo de vacinados (sensibilidade de 100 % e especificidade de 95%)
- Tabela 11 - Má classificação no grupo de não vacinados (sensibilidade de 95% e especificidade de 100%)
- Tabela 12 - Má classificação no grupo de não vacinados (sensibilidade de 90% e especificidade de 100%)
- Tabela 13 - Sumário da análise estratificada. Associação entre vacinação BCG-ID e hanseníase

Lista de Siglas e Abreviaturas

AS - antígeno solúvel

BCG - bacilo de Calmette e Guérin

BCG-ID - bacilo de Calmette e Guérin intradérmico

BB - bordeline bordeline

BL - bordeline lepromatoso

BT - bordeline tuberculóide

DNT - Divisão Nacional de Tuberculose

EV - eficácia vacinal

HI - hanseníase indeterminada

I.C. - intervalo de confiança

LL - lepromatoso polar

LTT - teste de transformação de linfócitos

MB - multibacilar

M.bovis - mycobacterium bovis

M.leprae - mycobacterium leprae

M.vaccae - mycobacterium vaccae

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - odds ratio

PB - paucibacilar

PGL I - glicolipídio - fenólico I

PPD - derivado proteico purificado

TT - tuberculóide polar

WHO - World Health Organization

Sumário

Lista de Tabelas	vi
Lista de Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	ix
Summary	x
1 - INTRODUÇÃO	1
2 - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HANSENÍASE	6
2.1 - Hanseníase como problema de Saúde Pública	7
2.2 - Fundamentos da epidemiologia da hanseníase	11
3 - A VACINA BCG EM HANSENÍASE	21
3.1 - Imunoprofilaxia em hanseníase	22
3.2 - Vacinação BCG no Brasil	23
3.2 - A vacina BCG em hanseníase	27
4 - CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	35
4.1 - Desenho do estudo	36
4.2 - Local do estudo	37
4.3 - Coleta de dados	38
4.4 - População base	38
4.5 - Seleção dos casos	39
4.6 - Seleção dos controles	40
4.7 - Vacinação de BCG	41
4.8 - Agrupamento de variáveis	41
4.9 - Análise estatística	42
5 - RESULTADOS	44
6 - DISCUSSÃO	48
7 - CONCLUSÃO	54
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

Resumo

O presente estudo se propôs a determinar o efeito protetor da vacinação intradérmica com BCG (bacilo de Calmette-Guérin) em contatos de pacientes de hanseníase através do desenho de estudo caso-controle.

Selecionou-se 65 casos e 904 controles, de zero a 29 anos de idade, provenientes de uma população base de contatos de pacientes de hanseníase residentes no Município e Área Metropolitana do Rio de Janeiro (área endêmica de hanseníase).

De ambos os grupos obteve-se informações quanto a exposição ao BCG (presença ou ausência de cicatriz vacinal), idade, sexo, tipo de contato, parentesco e forma clínica do caso primário. Informações adicionais do caso são acessíveis tais como: forma clínica, bacterioscopia, Mitsuda e grau de incapacidade.

Realizou-se análise não pareada dos dados onde a presença de cicatriz de BCG mostrou-se negativamente associada com hanseníase indicando uma eficácia protetora de 59% (95% I.C. = 29% - 77%). A análise estratificada não revelou que as variáveis idade, sexo, tipo de contato, parentesco e forma clínica do caso primário introduziram confusão na avaliação da eficácia vacinal.

Discute-se a adequação do desenho de estudo tipo caso-controle para a avaliação de eficácia vacinal em doença crônica, as implicações dos resultados e sua importância para a atividade de vigilância de contatos no Programa de Controle da Hanseníase.

Summary

The present study intended to determine the protective effect of BCG (bacillus Calmete-Guérin) intradermal vaccination in contacts of leprosy patients, using a case-control study design.

65 cases and 904 controls between 0 and 29 years old were selected from a base population of leprosy patients' contacts living in Rio de Janeiro Municipality and Metropolitan Area (where leprosy is endemic).

Informations were obtained from both groups regarding exposure to BCG (presence or absence of vaccine scar), age, sex, type of contact, kinship and clinical form of the primary case. Additional data on the case are available, such as clinical form, smear results, Mitsuda and degree of disability.

Unpaired data analysis was carried out, and BCG scar was found to be negatively associated with leprosy, indicating a 59% protective effectiveness (95% C.I. 29% to 77%). Stratified analysis didn't reveal confounding effects of age, sex, type of contact, kinship and clinical form of the primary case on the evaluation vaccine effectiveness.

We debate the appropriateness of a case-control study design to evaluate vaccine effectiveness in a chronic disease, the implications of the results and their importance for contact surveillance activity the Hansen's Disease Control Program.

1 - INTRODUÇÃO

A hanseníase continua a ser um grave problema de saúde pública em várias regiões do mundo. As estimativas do número de casos demonstram que um bilhão de pessoas vivem em área onde a prevalência chega a um caso em cada 1.000 habitantes. A Ásia concentra, aproximadamente, 62% dos casos, seguida pela África com 34%, América do Sul com 3% e o resto do mundo com 1% (NOORDEEN, 1985). O Brasil, em particular, ocupa o segundo lugar em número de casos sendo apenas superado pela Índia.

Ao se observar as variações na concentração dos casos da doença em diversos países do mundo, apesar de diferenças de registro de informações, vê-se que sua distribuição é consequência das relações entre saúde e condições de vida. Declínio das taxas de incidência é verificado com melhora no padrão sócio-econômico das populações.

Apesar da morbidade global da hanseníase ser superada por várias outras doenças endêmicas, seja em número absoluto de casos ou coeficientes de incidência e prevalência, não se pode esquecer as deformidades e lesões causadas por esta patologia. Além do impacto das estatísticas oficiais a repercussão psicológica, social e econômica da endemia deve ser levada em consideração. Não podemos descontextualizar o significado da “hanseníase-lepra”, doença inserida no cenário de mistificação e medo e que socialmente elaborada e partilhada pelo imaginário social incorpora valores e juízos adquiridos durante a sua história, no dizer de FOUCAULT (1978 : 6):

“[...] aquilo que sem dúvida vai permanecer por muito tempo que a lepra, e que se manterá ainda numa época em que, há anos os leprosários estavam vazios, são os valores e as imagens que tinham aderido à personagem do leproso; é o sentido dessa exclusão, a importância no grupo social dessa figura insistente e temida que não se põe de lado sem se traçar à sua volta um círculo sagrado.”

Em função desta gravidade torna-se fundamental o desenvolvimento de ações que compreendam a interrupção do processo de transmissão da doença, prevenção de incapacidade físicas e não estigmatização do doente.

O tratamento quimioterápico associado a ações de prevenção de incapacidades e reabilitação tais como: avaliação do grau de incapacidade no momento do diagnóstico e durante o tratamento; acompanhamento dos episódios reacionais, com especial atenção ao comprometimento neural; orientação do paciente visando o auto cuidado; cirurgias reparadoras e readaptação profissional, são medidas relevantes no programa de controle da endemia.

Além disso, a educação em saúde, perpassando todas as atividades de controle da hanseníase, deve se propor a não só instrumentalizar a população em geral, conviventes domiciliares e profissionais da área de saúde para identificação dos primeiros sinais e sintomas da hanseníase, como também propiciar a reelaboração de conceitos objetivando o combate ao estigma.

Reconhece-se que a detecção de casos com tratamento imediato e adequado (poliquimioterapia), é uma estratégia fundamental de intervenção no processo epidemiológico da endemia, já que fontes de infecção são interrompidas através de destruição efetiva do *M.leprae* e cepas resistentes são prevenidas evitando falência do tratamento e recidivas.

Por outro lado, a disponibilidade de uma vacina eficaz que permita interferir na relação indivíduo suscetível e fonte de infecção, concomitantemente às ações descritas anteriormente, possibilitaria um impacto epidemiológico significativo. Portanto, a imunoprofilaxia se impõe como uma das estratégias do programa de controle.

A vacina BCG se apresenta como uma das alternativas possíveis na profilaxia da hanseníase, apesar de seu uso ser tema tão controverso entre os estudiosos da área. Resultados discordantes quanto a eficácia vacinal tem sido observada em diversas investigações apresentando variações de 20% a 80%.

Ainda são insuficientes o número de estudos que avaliam o uso do BCG rotineiramente. Alguns autores enfatizam a necessidade de avaliar a efetividade do BCG nos programas de controle.

A exposição a um caso de hanseníase no domicílio parece ser relevante para o surgimento de novos casos. Não há dúvida de que o risco de adoecer de um contato intradomiciliar é maior do que entre não contatos. Verifica-se ainda um aumento deste risco se o caso intradomiciliar é multibacilar.

Se contatos de pacientes de hanseníase estão sob alto risco de adoecer e

se o BCG parece ser um instrumento útil na profilaxia de hanseníase parece importante avaliar seu papel protetor neste grupo de alto risco.

Neste sentido, a presente dissertação se propõe a investigar a hipótese de que contatos quando vacinados intradermicamente com BCG apresentam algum grau de proteção contra hanseníase.

Procura-se determinar o efeito protetor da vacina BCG intradérmica em contatos de casos primários de hanseníase e verificar quais são as possíveis variáveis de confusão que poderiam estar interferindo no entendimento da associação entre a vacinação e ocorrência de casos.

Para melhor compreensão da formulação da hipótese de trabalho, da descrição da metodologia utilizada e das conclusões advindas do estudo estruturou-se o texto em quatro seções primárias, alguns deles com seções secundárias.

O CAPÍTULO 2 apresenta a situação da endemia hanseniana no Brasil, através de dados sistematizados pelo Ministério da Saúde, situa o país em relação ao continente americano e discute as estratégias do programa de controle nacional no enfrentamento da endemia.

Descreve-se ainda o estado atual do conhecimento epidemiológico da doença abordando-se alguns aspectos: propriedades do *Mycobacterium leprae*; fonte de infecção; modos de transmissão; período de incubação; infecção subclínica; fatores de risco e lacunas do conhecimento. Ainda neste capítulo apresenta-se as possibilidades de intervenção imunológica na prevenção da hanseníase.

O CAPÍTULO 3 é dedicado à revisão da literatura da vacinação de BCG em hanseníase buscando confrontar resultados das diversas investigações realizadas para avaliar eficácia vacinal. Expõe-se ainda as bases da vacinação com BCG e sua introdução, enquanto medida de Saúde Pública, no Brasil.

No CAPÍTULO 4 detalha-se a metodologia utilizada. Aborda-se a opção pelo desenho de estudo tipo caso-controle com suas vantagens e desvantagens. Descreve-se o local do estudo, fonte de dados, seleção dos casos e controles bem como a análise estatística utilizada nos dados.

Nos CAPÍTULOS 5 e 6 apresentam-se os resultados obtidos no estudo e a partir destes se discute a eficácia vacinal do BCG encontrada em contatos de

hanseníase e a utilização da vacina como atividade no Programa de Controle da Hanseníase.

No CAPÍTULO 7 apresenta-se sumariamente as conclusões decorrentes do estudo.

2 - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HANSENÍASE

2.1 - Hanseníase como problema de Saúde Pública

A estimativa mundial do número de casos de hanseníase é de 5.511.000. Baseado em informações acessíveis até fevereiro de 1992 o número de pessoas registradas como casos de hanseníase é de 3.087.788 (WHO,1992).

A distribuição geográfica da doença não é uniforme e tem se modificado ao longo dos anos. Acredita-se que a hanseníase seja originária da Ásia, e os registros mais antigos de uma doença semelhante vêm da China e da Índia do século VI a.C. . A doença foi provavelmente levada da Índia para a Europa no século IV a.C. por soldados infectados que retornavam de guerras na Ásia. (JOPLING & MC DOUGALL,1991).

A existência pré-colombiana da hanseníase nas Américas é uma hipótese controvertida. SOUZA ARAÚJO (1946) relata que já em 1897 pesquisadores admitiam a presença da doença no México anterior a ocupação pelos espanhóis . Estes ao chegarem, impressionados com o número de doentes, fundaram um “leprosário” para isolar os doentes. Diziam os nativos que o flagelo era muito antigo “além da memória dos homens”. Tal ponto de vista foi contestado por vários dermatologistas que julgaram ser outras dermatoses os casos relatados. No Peru estudos de cerâmicas, urnas funerárias e múmias concluíram tratar-se de hanseníase as alterações observadas nos primitivos habitantes da região e investigações referentes da América Central ao Chile concluíram que tribos indígenas eram isentas da doença.

Nas Américas se distribuem atualmente 335.490 casos registrados de hanseníase com uma coeficiente de prevalência de 4.6 por 10.000 habitantes (WHO,1992).

No Brasil admite-se que a hanseníase foi introduzida e disseminada pelos colonizadores e que entre os aborígenes era inexistente. SOUZA ARAÚJO (1946: 5) em sua revisão bibliográfica sobre o assunto diz :

“[...] inúmeros outros viajantes e cientistas que no século passado percorreram o interior do nosso país chegaram à conclusão de que as nossas tribos puras não sofriam de lepra”.

Reportando-se a trabalhos datados do início do século XVI ,o autor relata que, em quase sua totalidade não há referência a nenhuma doença que se parecesse com a hanseníase.

Se desconhece com exatidão a época da chegada dos primeiros doentes ao Brasil,mas a imigração de portugueses, espanhóis, franceses, holandeses e africanos provenientes de áreas endêmicas, foram provavelmente os responsáveis pela introdução do bacilo no país. Existem hipóteses de que propositalmente foram encaminhados grupos de doentes a outros territórios durante a intensificação da navegação e criação de empresas colonizadoras. No fim do século XVII e começo do século XVIII reconhece-se a existência de grande número de hansenianos no Rio do Janeiro e posteriormente Bahia e Recife. Segundo BECHELLI (1956) a hanseníase acompanhou a ocupação do país:

“Introduzida no Brasil pelos diversos portos da então Colônia, a propagação da lepra acompanhou a marcha da civilização. Do Pará ela alcançou o Amazonas. De Pernambuco ela atingiu a Paraíba, Alagoas e Ceará. Da Bahia(onde ela foi registrada na segunda metade do século XVIII) invadiu, pelos pastores, Minas Gerais e, de outro lado, Ceará, Piauí e Maranhão. De São Paulo (onde ela foi observada em meados do século XVIII) foi disseminada pelos bandeirantes e desbravadores para Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás e Piauí; no sul, para o Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Este último estado também teria recebido doentes das zonas cisplatinas.”

Atualmente o Brasil é responsável por uma proporção de aproximadamente 75% dos casos do continente americano, contribui com 250.066 doentes¹, apresentando um coeficiente de prevalência de 1,71 casos registrados por 1000 habitantes (ANEXO 1.1), considerado alto segundo critérios da Organização Mundial da Saúde. Em 1991, o número de casos novos detectados no país foi

¹. Número de casos de hanseníase em registro ativo em 31/12/91.

de 30.094 configurando um coeficiente de detecção de 20,59 casos por 100.000 habitantes sendo 9,25% em menores de 15 anos de idade (ANEXO 1.2). Dos 73,23% casos novos, avaliados quanto ao grau de incapacidade por ocasião do diagnóstico (ANEXOS 1.3 e 1.4), 8,83% já apresentavam grau de incapacidade grave (Grau II e III). De maneira preocupante, a análise de tendência temporal ou secular, ainda que influenciada por critérios operacionais, revelam uma expectativa de crescimento do número de casos no país de 5% ao ano (BRASIL, 1992).

Os dados sistematizados pelo Ministério da Saúde denunciam a gravidade da questão e insere a Hanseníase no problemático quadro da Saúde Pública do país.

As políticas e estratégias do Programa Brasileiro de de Controle da Hanseníase vem se modificando em consonância com o desenvolvimento das políticas de saúde pública ao longo do tempo. As primeiras iniciativas com relação ao controle da hanseníase baseavam-se fundamentalmente no isolamento compulsório dos pacientes nos chamados "leprosários" ou colônias (MOTTA & BORGES, 1983). A instauração de ações estatais com relação ao controle da hanseníase se deu na conjuntura da emergência da organização sanitária na década de 20. O Departamento Nacional de Saúde Pública, criado nesta época, manteve práticas de controle sanitário desenvolvidas no país desde o início do século. Dentre as suas atribuições estava a assistência e isolamento de "leprosos". O modelo de ação sanitária definiu-se pela aplicação dos instrumentos de controle propiciados pela parasitologia, bacteriologia e imunologia (COSTA, 1985). Na década de quarenta, com o advento da sulfona e incorporação de novos conhecimentos acerca da epidemiologia da doença, a intervenção médica na hanseníase já admite um modelo baseado em dispensários, preventórios e leprosários, o que pode ser observado no âmbito internacional através das conclusões do V Congresso Internacional de Lepra e no âmbito nacional através da Lei número 610 de 13 de janeiro de 1949 que fixa normas para a profilaxia da lepra (BECHELLI & ROTBERG, 1956).

PENNA e colaboradores (1991) em breve histórico sobre as práticas de intervenção para o controle da hanseníase no país relatam que na década de cinquenta a proposta de atendimento ampliado se fortalece. No final dos anos

sessenta já era consenso que as ações de controle deveriam estar baseadas no princípio da racionalidade técnica com a integração das tarefas de controle em serviços não especializados com o devido assessoramento e supervisão por órgão qualificado. Este pensamento fundamentava-se no método de planejamento de saúde CENDES/OPS. Na chamada fase de descentralização, com a criação da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária em substituição ao Serviço Nacional de Lepra na década de setenta o programa de controle passa a realizar convênios com as secretarias estaduais de saúde com repasse de recursos e apoio logístico do Ministério da Saúde, estando inserido na lógica da política de integração do período. Na década de oitenta observa-se um processo de descentralização distorcido, onde a oferta de serviços está aliada a baixa resolutividade dos mesmos. Face a tendência crescente da endemia impõem-se um redirecionamento das ações de controle da hanseníase. Em 1985 o Ministério da Saúde realiza avaliação de desempenho do programa e estabelece novas bases para o seu desenvolvimento em consonância com a implementação das Ações Integradas de Saúde/SUDS. Adota-se um conjunto de medidas objetivando modificar o perfil da endemia no país a médio prazo. Em 1991, a atividade de Dermatologia Sanitária, até então inserida na Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde do Ministério da Saúde é incorporada à Fundação Nacional de Saúde, órgão recém criado que assume as ações da Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, Fundação Serviços de Saúde Pública e duas Secretarias do Ministério da Saúde (SNABS E SNPES). Modificações importantes no programa de controle nesta ocasião são implementadas e normalizada por legislação técnica.

Atualmente a estratégia adotada pelo Ministério da Saúde através da Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária está fundamentada no Plano de Emergência Nacional (PEM) que estratifica o país a partir de critérios epidemiológicos (incidência, prevalência e tendência), "mas levando-se também em conta condicionantes político-administrativos e de capacidade operacional da rede de serviços de cada Estado" (BRASIL,1992). Agrupou-se as Unidades Federadas em três grupos de prioridades e estabeleceu-se plano de metas privilegiando algumas atividades quais sejam: diagnosticar todos os casos esperados; incluir em poliquimioterapia todos os casos novos; incluir em

poliquimioterapia todos os casos multibacilares antigos elegíveis; aplicar BCG a todos os contatos de casos novos detectados e conhecer a prevalência real. Estas estratégias em última instância estão relacionadas às medidas de controle das fontes de infecção.

2.2 - Fundamentos da epidemiologia da hanseníase

A hanseníase é definida como uma doença crônica do homem resultante da infecção pelo *Mycobacterium leprae* (ou bacilo de Hansen) e afeta primariamente os nervos e pele. Tradicionalmente os estudos epidemiológicos são fundamentados no diagnóstico clínico da doença. Recentemente investigações no campo da imunologia tem permitido avanços, ainda que limitados, na caracterização da infecção.

A identificação do agente etiológico da hanseníase a partir de lesões cutâneas de indivíduos acometidos pela doença em 1873 por Armauer Hansen foi a primeira evidência de seu caráter infeccioso. Apesar de inúmeras tentativas ainda não se chegou a uma forma eficaz de cultivo do bacilo em meios artificiais. Em 1960 SHEPARD obteve o primeiro modelo experimental, conseguindo após inoculação do bacilo no coxim plantar do camundongo sua multiplicação. Em 1971, KIRCHEIMER e STORRS inocularam artificialmente tatus (*Dasypus novemcinctus*) os quais desenvolveram infecção micobacteriana com características clínicas e histopatológicas idênticas a hanseníase virchowiana encontrada no homem. Como consequência atualmente se pode dispor de bacilos para investigações de vários aspectos relacionados a antigenicidade, bioquímica e imunologia do microorganismo.

FINE (1982) descreve cinco propriedades do *M.leprae* epidemiologicamente relevantes: 1) Especificidade do hospedeiro - Considerado tradicionalmente específico ao homem, infecção natural com *M.leprae* tem sido identificada em primatas e tatus; 2) Antigenicidade - *M.leprae* partilha de determinantes antigênicos com muitas outras micobactérias como *M.tuberculosis*, o Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e micobactérias atípicas; 3) Temperatura - O crescimento ideal do *M.leprae* ocorre aos 30^o C, uma característica que pode estar relacionada com sua predileção pela pele e aparelho respiratório superior; 4) Es-

tabilidade - *M.leprae* tem se mostrado viável por muitos dias fora do corpo, particularmente sob condições úmidas; 5) Crescimento lento - *M.leprae* divide-se uma vez a cada 12-14 dias (fase de crescimento na pata do camundongo), tornando-o a bactéria patogênica de crescimento mais lento, com implicações para o período de incubação e curso da infecção.

A transmissão é um tema controverso na hanseníase, principalmente no que diz respeito a identificação da fonte de infecção, conhecimento das formas de eliminação e penetração do bacilo e determinação do período de incubação ou latência.

Até recentemente o homem era a única fonte de infecção conhecida, no entanto foi identificado microorganismos indistinguíveis do *M.leprae* em tatus (*Dasyus novemcinctus*) e infecção natural em primatas (*Pan troglodytes* e *Cercocegus torquatus atys*). Contudo, não há evidências que estes possíveis reservatórios desempenhem papel importante na transmissão. Admite-se a existência de portadores sãos, no entanto não há demonstrações plausíveis de que indivíduos infectados, sem manifestações clínicas, sejam capazes de transmitir a doença (LOMBARDI, 1990).

As vias de eliminação dos bacilos de Hansen reconhecidamente importantes são as lesões cutâneas e a mucosa do aparelho respiratório superior, principalmente a mucosa nasal. Outras possibilidades são sugeridas como a eliminação dos microorganismos através do leite materno, placenta e suor (PEDLEY,1967; NOORDEEN,1985).

DAVEY & REES (1974) relatam que coleta de 24 horas de secreções nasais de pacientes virchowianos produz em média $2,4 \times 10^8$ bacilos álcool-ácido resistentes, com índice morfológico de 12,8. Coleta única apresenta uma descarga média de $1,1 \times 10^8$ bacilos. Considerando que o índice morfológico é uma medida de averiguação de viabilidade bacilar, estes resultados demonstram que a média diária de produção de organismos vivos nas secreções nasais de pacientes virchowianos é de aproximadamente 31.000.000 e uma única eliminação matinal de secreção nasal pode produzir em média 19.000.000 *M.leprae* viáveis. Comparando ainda os índices morfológicos das secreções nasais e biópsias cutâneas dos mesmos pacientes os autores demonstram que o das lesões cutâneas é significativamente menor ao das secreções nasais, ratificando assim, a importância das vias respiratórias no processo de transmissão da doença.

As vias de penetração do bacilo não estão totalmente definidas. A pele e as vias respiratórias são as mais prováveis portas de entrada do bacilo no organismo. Leite materno, inoculação por artrópodes e agulhas são hipóteses discutidas por alguns investigadores (MACHIN,1988; HUANG;1980; LEIKER,1977).

O intervalo de tempo decorrido entre a infecção e o início da manifestação clínica da doença são dificilmente determinados. A não disponibilidade de instrumentos imunológicos eficazes para a determinação do início da infecção torna os estudos pouco conclusivos. Períodos de incubação baseados no diagnóstico de indivíduos que adoeceram após terem sido expostos a áreas endêmicas foram estimados. BECHELLI (1936) e PRASAD & ALI (1967) estimaram um período médio de incubação de, respectivamente, 8,4 e 4,4 anos . Diferenças entre os períodos de incubação das formas tuberculóides e virchowianas também são relatados, parecendo ser menor para as formas paucibacilares do que para as multibacilares (FINE, 1982).

As condições efetivas que influenciam a exposição ao **M.leprae** e o estabelecimento da doença não são bem compreendidas. Evidências acumuladas nos últimos anos indicam que a infecção é mais frequente do que indicaria o número de casos em que a doença se manifesta.

O Teste de Transformação de Linfócitos (LTT) é um dos testes de hipersensibilidade tardia ao **M.leprae** "in vitro". GODAL & NEGASSI (1972) utilizando este teste demonstraram entre diferentes categorias de expostos a pacientes de hanseníase, a possibilidade de infecção subclínica provocada pela exposição ao **M.leprae**. Cerca de 80% dos contatos domiciliares e ocupacionais sadios testados foram respondedores positivos (transformação linfocitária maior ou igual a 1%) indicando transmissão do **Mycobacterium leprae** e existência de uma imunidade efetiva na maioria dos expostos.

A prova de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), baseado no emprego de um antígeno obtido do **M.leprae** para medir a quantidade de anticorpos produzidos contra o glicolipídio fenólico¹ (PGL-I),tem sido utilizada para identificar infecção subclínica. Vários inquéritos sorológicos comparando níveis de anticorpos

¹ Glicolipídio fenólico, Phenolic glycolipid — I (PGL-I), é um antígeno altamente específico do **Mycobacterium leprae**, caracterizado por BRENNAN e colaboradores em 1980-1982 (BRENNAN & BARROW, 1980; HUNTER & BRENNAN, 1981; HUNTER et al., 1982).

em pacientes multibacilares e paucibacilares, contatos de tais pacientes e indivíduos sadios de áreas endêmicas e não endêmicas têm sido realizados e seus resultados demonstram uma grande variabilidade entre si e sugerindo uma alta sensibilidade para pacientes multibacilares, mas não para pacientes paucibacilares. Diante da limitação do método, discute-se sua utilidade nos programas de controle (MENZEL et al. 1987; GONZALEZ-ABREU & GONZALEZ,1987; BURGESS et al.,1988; AGIS,1988 SAAD,1990,1991; ULRICH, 1991; FOSS,1993).

A produção "in vitro" de **gamma-interferon** induzido pelo **M.leprae** vem sendo utilizada para avaliar imunidade celular na hanseníase. Ausência de resposta imunológica ao **M.leprae** entre indivíduos expostos ao agente infeccioso pode ser predição de suscetibilidade. Em estudo realizado por SAMPAIO e colaboradores (1991) em contatos de pacientes de hanseníase observou-se alta percentagem de respondedores no grupo de contatos sadios e ocupacionais indicando uma alta sensibilização ao **M.leprae** entre indivíduos expostos. Dos 78 contatos de casos multibacilares, 5 (6,41%) desenvolveram hanseníase durante o período estudado, sugerindo a associação entre baixa reatividade "in vitro" ao antígeno do **M.leprae** e o desenvolvimento da doença. Embora um grande número de contatos não tenham desenvolvido a doença, provavelmente devido a uma efetiva imunidade celular, não se excluiu a possibilidade de infecção assintomática (ANEXO 5).

CONVIT (1975) e colaboradores têm estudado na Venezuela o valor da prova cutânea baseada em um antígeno obtido do **M.leprae** (Antígeno Solúvel) a partir de bacilos purificados para identificar indivíduos em risco de adoecer.

O antígeno solúvel (AS) produz uma reação tipo tuberculina. Após 48 horas da inoculação se realiza a leitura e as reações são considerados positivas se a endureção for maior ou igual a 10 mm . Este teste cutâneo vem sendo utilizado no monitoramento do estudo de imunoprofilaxia com vacina combinada BCG/**M.leprae** na Venezuela (CONVIT et al., 1992).

ANDRADE (1990), em inquérito realizado no município de São Gonçalo/RJ para avaliar os resultados da intradermoreação do AS, reconhece que o mesmo é um instrumento válido para identificação dos grupos de risco para a hanseníase, apesar de sua resposta não expressar valores preditivos quando analisado a nível individual.

Testes cutâneos de hipersensibilidade retardada ao *M.leprae* e ao PPD (Purified Protein Derivative) têm sido utilizado como avaliadores da resposta imune aos respectivos antígenos. Há evidências de que a resistência à infecção pelo microorganismo intracelular *Mycobacterium leprae* requer uma eficaz resposta imune mediada por células. Os aspectos clínicos e a evolução da hanseníase dependem da extensão desta resposta ao microorganismo que, por sua vez, controla a multiplicação bacilar.

Vários estudos avaliando a reatividade à tuberculina em pacientes multibacilares, paucibacilares e contatos saudios, apontam um baixo índice de PPD positivo em pacientes multibacilares, quando comparados a pacientes paucibacilares e a contatos saudios. Achados do estudo realizado por DUPPRE e colaboradores (1990) corroboram esta observação. Pacientes multibacilares foram menos respondedores ao PPD, não havendo diferença significativa entre as formas BL (borderline lepromatosa) e LL (lepromatosa lepromatosa). Pacientes paucibacilares e contatos saudios, apesar de serem mais reatores ao PPD do que os pacientes multibacilares, não apresentaram, entre si, diferença no percentual de reatores, porém foram menos respondedores do que a população sadia, supostamente sem contato com hanseníase. Os autores sugerem que a carga bacilar foi fator de depressão da reatividade cutânea ao PPD e que a resposta imune celular pode estar suprimida devido a esta concentração de produtos bacilares (ANEXO 6).

A mitsudina (ou antígeno de Mitsuda) é uma suspensão estéril de bacilos de Hansen, mortos pelo calor e extraídos mecanicamente de hansenomas humanos¹. Para testagem, 0,1 ml do antígeno é injetado intradermicamente, usualmente na superfície de flexão do antebraço esquerdo, 2 a 3 cm da dobra antecubital. Há dois tipos de resposta à mitsudina: uma precoce, a reação de Fernandez, que é observada após 48-72 horas; e uma tardia, a reação de Mitsuda, observada após 4 semanas. Pode ser evidenciada na reação precoce, eritema e induração no local da inoculação sendo considerada como uma manifestação de hipersensibilidade tardia ao antígeno bacilar, em contraste com a reação

¹. Nos últimos anos a mitsudina tem sido obtida de tecido derivado de tatus infectados experimentalmente.

tardia, que expressa a imunidade celular. Critério para positividade é definido para ambos os tipos de reação baseado no diâmetro da induração.

A reação de Mitsuda tem reconhecido valor pronóstico e apresenta correlação com o espectro clínico da doença. Embora seja um teste inespecífico, positivo na maioria dos adultos sadios, sejam eles de área endêmica ou não, e apesar da impossibilidade de seu uso para diagnóstico, pode ser de grande utilidade para a classificação de um caso (FERNANDEZ, 1939; SOUZA CAMPOS, 1947; AZULAY, 1946; BECHELLI & ROTBERG, 1950; JOPLING & MAC DOUGALL, 1991).

Não se conhece com precisão o conjunto de relações mínimas necessárias para a ocorrência de transmissão em hanseníase. Condições favoráveis de contato¹, entre o indivíduo suscetível e a fonte de infecção possivelmente estão relacionados com o nível geral da endemia. Vários tipos de contato podem ser indentificados a partir da investigação das associações existentes entre os casos diagnosticados e suas histórias pregressas de exposição a outros casos da doença.

Reconhece-se que a existência da fonte de infecção intradomiciliar não é a única condição necessária para o surgimento de novos casos. No entanto, grande parte da discussão da epidemiologia da hanseníase referem-se a evidências de diferentes taxas de incidência e prevalência entre tipos de contato diferenciados. Estudos realizados nos Estados Unidos e Havaí por BADGER (1964) concluíram que 12,5% dos pacientes registrados no "National Leprosarium" tinham história de casos precedentes na família "imediata"² e 9,9% das famílias nas quais uma ou mais crianças estavam doentes existiam pai ou mãe doentes, respectivamente.

Outras pesquisas revelam o aumento do risco para contatos domiciliares de hanseníase quando comparado a outros tipos de contatos.

Um amplo estudo prospectivo da população em Cebu, Filipinas (DOULL, 1942), mostrou que em pessoas expostas a qualquer tipo de hanseníase

¹ Entende-se aqui como contato: "persona o animal que ha estado en tal proximidad a una persona o animal infectados, o en un ambiente contaminado, que ha tenido oportunidad de adquirir la infección" (LAST, 1989)

² Podemos considerar como família "imediata" aquela composta por comunicantes residentes no mesmo domicílio.

no domicílio a taxa média de incidência foi de 5,35 por 1000 pessoas-ano. Seis vezes maior do que a taxa para pessoas que não foram expostas intradomiciliariamente. Quando o caso primário foi "cutâneo"¹ a taxa de ataque secundário encontrada foi de 6,23 por 1000 pessoas-ano. Quando o caso secundário foi "neural" a taxa foi de 1,60 por 1000 pessoas-ano. O risco para expostos intradomiciliares a casos multibacilares foi oito vezes maior do que para pessoas não expostas, enquanto o risco para expostos a casos paucibacilares foi aproximadamente duas vezes maior do que aquele não expostos no domicílio.

RAO e colaboradores (1969), em estudo de 38.000 famílias em Taluk, Índia, revelaram que em 3.200 existiam pelo menos um caso de hanseníase e que 490 apresentavam mais do que um caso. Em 1975, o mesmo autor publicou, como parte do estudo do seguimento desta mesma população, dados referentes a taxas de ataque secundários e sua relação com características do caso índice e dos contatos. Foi verificada uma taxa de ataque secundária total de 6,8 por 1000 pessoas-ano. Comparada com a incidência anual de 0,8 por 1000 pessoas-ano na população geral a taxa entre os contatos foi quase dez vezes maior (RAO, 1975).

Em estudo prospectivo realizado no Sul da Índia por NOORDEEN & NEELAN (1978) em duas áreas adjacentes, com a mesma metodologia de diagnóstico e acompanhamento, verificou-se taxas de ataque diferenciadas entre contatos de casos multibacilares. A taxa mais elevada ocorreu na área com maior prevalência e maior densidade populacional. O risco relativo encontrado entre os contatos foi 4 vezes maior de que entre não contatos.

JESUDAKAN e colaboradores (1984) em investigação realizada em contatos domiciliares de casos de hanseníase detectaram diferenças significativas entre as taxas de incidência quando variáveis tais como: forma clínica do caso primário, sexo, idade, índice baciloscópico e tipo de convivência, foram analisadas. As taxas de incidência de hanseníase em contatos domiciliares de casos Indeterminados, BL (bordeline lepromatoso) e LL (lepromatosos polar) foram significativamente maiores do que entre contatos domiciliares de casos TT (tuberculóide tpolar) e BT (bordeline tuberculóides), respectivamente 5 por

¹ Podemos compreender como caso "cutâneo" o doente classificado como multibacilar e caso "neural" aquele classificado como paucibacilar.

1000 pessoas-ano, 3,2 por 1000 pessoas-ano e 3,8 por 1000 pessoas-ano. Comparando estas taxas com aquela encontrada entre indivíduos não expostos, 1,6 por 1000 pessoas-ano, foi observado um risco relativo de 2 vezes mais em contatos de pacientes não lepromatosos e 3 vezes mais em contatos de pacientes BL e LL. Taxas mais elevadas foram encontradas entre contatos de pacientes baciloscopicamente positivos e entre contatos com múltiplos casos.

A taxa de incidência e o risco relativo variam consideravelmente entre as diversas investigações. Tais variações possivelmente podem ocorrer por diversidades metodológicas, critérios de diagnóstico ou diferenciações epidemiológicas (NOORDEEN, 1985).

Os riscos não se distribuem uniformemente entre os contatos. Torna-se necessária a compreensão do fenômeno da transmissão neste grupo de expostos para o conhecimento do mosaico de fatores que estariam influenciando taxas de ataque diferenciadas.

A hanseníase pode ocorrer em todas as faixas etárias. A idade parece não desempenhar papel fundamental como um fator de risco na etiologia da hanseníase. O risco específico por idade parece estar mais relacionado a oportunidade de exposição do que a idade por si só (MENZEL, 1979).

IRGENS (1965), em estudo de tendência da hanseníase na Noruega procura analisar padrões epidemiológicos emergentes durante o declínio de taxas de incidência e no que diz respeito a idade sugere que dois mecanismos parecem ser responsáveis pela associação entre média de idade ao adoecer e taxa de incidência. Inicialmente o risco de tornar-se doente é dependente do nível e da duração da exposição no ambiente. Quando a prevalência de casos infecciosos é alta uma pessoa tem a oportunidade precoce de se expor ao agente infeccioso. Em tal situação a idade à infecção, e portanto a idade ao adoecer, será mais baixa do que em outra situação (baixa prevalência) onde um período mais longo será necessário para tal exposição e início do processo de adoecimento. Por outro lado um mecanismo diferente, relacionado ao período de incubação da hanseníase, pode causar o mesmo efeito sem implicar na mudança da idade à infecção. Durante o declínio das taxas de incidência, doentes com longo período de incubação, que foram infectados quando o nível de infecção era alto, serão mais numerosos do que pacientes com período de incubação mais curtos,

que foram infectados durante baixos níveis de exposição. Assim os pacientes com longo período de incubação serão de faixa etária mais avançadas.

RAO e colaboradores (1975) também enfatizam que o risco de adoecer está relacionado com idade à exposição. Entre contatos domiciliares de pacientes de hanseníase, quando a exposição ocorreu após 0-4 anos de idade, o risco aumentou significativamente em faixas etárias mais precoces. O risco para crianças (menores de 15 anos) foi significativamente maior do que para adultos.

A hanseníase atinge ambos os sexos. Em algumas partes do mundo os homens são afetados mais frequentemente do que mulheres na razão de 2:1, embora existam áreas onde a ocorrência da doença é igual nos dois sexos ou até mesmo superior entre mulheres (NOORDEEN, 1975).

DOULL e colaboradores (1942) em estudo realizado nas Filipinas observou taxas maiores de incidência para o sexo masculino na população geral e em contatos domiciliares quando comparadas às taxas para o sexo feminino. Diferenças das taxas entre os sexos também ocorreu entre contatos domiciliares expostos a formas cutâneas. Neste grupo, taxas de ataque secundário da forma clínica cutânea para o sexo masculino foi maior em faixas etárias precoces. O risco foi aproximadamente cinco vezes maior para os homens do que para mulheres na faixa etária de 5 a 9 anos de idade e três vezes maior na faixa de 10 a 14 anos de idade. As taxas de ataque secundário da forma neural não mostraram seletividade por sexo. Os autores argumentam que o fator responsável por taxas de ataques diferenciadas não é primariamente a maior exposição dos homens quando comparado às mulheres mas suscetibilidade maior dos homens à doença.

BEHELLI (1956) sugere a possibilidade de menor resistência do sexo masculino à hanseníase ao observar a ocorrência mais frequente de formas tuberculóides entre as mulheres e maior frequência de recidivas entre os homens. No entanto o autor ressalta que respostas ao teste de Mitsuda não revelam diferenças significativas quanto ao sexo.

FAVERO (1948) observou que a prevalência foi ligeiramente maior no sexo feminino em censo intensivo realizado em Candeias, Minas Gerais.

RAO e colaboradores (1975) não verificam diferenças significativas das taxas de ataque secundário entre os sexos em estudo de contatos domiciliares

de hanseníase. A taxa para as mulheres (6,3 por 1000 pessoas-ano), embora menor, não foi estatisticamente diferente daquela encontrada para os homens (7,1 por 1000 pessoas-ano). As diferenças observadas entre os homens e mulheres para cada tipo de hanseníase também não foi estatisticamente significativa.

Em conclusão, as diferenças observadas podem ser atribuídas a fatores culturais, comportamentais, econômicos ou biológicos. Em certas situações interditos de ordem cultural interferem no exame dermatológico em mulheres, sendo este menos satisfatório, dificultando assim o diagnóstico. Outra possibilidade é a de que o homem estaria sujeito a maior risco de infecção, consequência de sua inserção no processo produtivo. E ainda, as diferenças entre os sexos poderiam ser explicadas por diferenças na suscetibilidade à doença.

3 - A VACINA BCG EM HANSENÍASE

3.1 - Imunoprofilaxia em hanseníase

Várias formas de intervenção imunológica têm sido propostas objetivando em última instância interromper a cadeia de transmissão da hanseníase, a imunoprofilaxia é no dizer de HARBOE (1985 :82):

"[...] in a strict sense of the word implies procedures to induce protective immunity in uninfected individuals, i.e. to induce an increased ability to limit bacterial multiplication and thus to reduce the frequency of development of clinical disease after infection with M.leprae [...] immunoprophylaxis may also include procedures to boost the immune response after infection to prevent the progress to clinical disease in infected individuals."

O desenvolvimento de uma vacina específica contra a hanseníase é de grande interesse para o programa de controle. NOORDEEN (1983) ao abordar o assunto diz

"the most successful vaccine in leprosy would be one which would prevent disease in both uninfected and infected populations. This would certainly bring about early control or even eradication of the disease."

Diversas vacinas utilizando o **M.leprae** e outras micobactérias vêm sendo investigadas com finalidade profilática e terapêutica (GARRIDO NEVES, 1990):

- **Mycobacterium leprae** vivo

Seria necessário bacilos atenuados para o preparo da vacina. Até o momento o **M.leprae** não pode ser cultivado "in vitro" e não há métodos seguros que demonstrem que estratos atenuados sejam não patogênicos ao homem;

- **Mycobacterium leprae** mortos, usados isoladamente

M.leprae mortos por irradiação de cobalto e posteriormente purificados são utilizados para induzir resposta imune. Camundongos inoculados previa-

mente com *M.leprae* mortos apresentam mudança no modelo de crescimento após inoculação subsequente de *M.leprae* vivo. Em tais animais a inoculação de 10^3 - 10^4 *M.leprae* vivo resultam em ausência de crescimento ou em níveis de multiplicação significativamente inferiores àqueles não inoculados. Reações locais observadas no coxim plantar traduzem resposta de imunidade retardada (HARBOE, 1985). Em humanos acredita-se que inoculações repetidas de *M.leprae* mortos, modificam a resposta imunológica;

- **Mycobacterium leprae + BCG**

A vacina combinada BCG(0,1mg) com o *M.leprae* morto (concentração $6,4 \times 10^7$ ml) está baseado no princípio de que a mesma pode gerar imunidade celular quando injetada intradermicamente em pacientes com hanseníase indeterminada que são Mitsuda-negativo e também em pacientes das formas BL e LL. Sugerindo assim uma possível alteração imunológica caso utilizada em indivíduos sadios com deficiências na resposta imune ao *M.leprae*. Resultados preliminares do estudo realizado na Venezuela demonstram que a eficácia da vacina combinada relativa ao BCG sózinho é de 18%, quando a resposta ao Antígeno Solúvel antes da vacinação é ignorada (CONVIT,1992);

- Vacina BCG

O bacilo de CALMETTE-GUÉRIN (BCG), o qual é um estrato atenuado do *M.bovis* é um exemplo clássico de reação cruzada do mycobacterium sendo usada para induzir imunidade protetora contra outras doenças micobacterianas em seres humanos (HARBOE, 1985);

- Outras micobactérias

Vacina preparada com *M.vaccae* vem sendo utilizada isoladamente ou associada ao BCG. SAMUEL e colaboradores (1984) comparando diferentes efeitos de sensibilização observaram que o *M.leprae* morto foi superior ao *M.vaccae*.

3.2 - Vacinação BCG no Brasil

A sigla BCG decorre de bacilo de Calmette e Guérin, pesquisadores responsáveis pelo desenvolvimento de uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* que é utilizada na produção da vacina (BRASIL,1992).

A utilização da vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin) contra doenças

micobacterianas é um tema complexo e controverso.

A vacina BCG é uma das mais antigas vacinas em amplo uso atualmente, tendo sido derivada pela atenuação "in vitro" do *Mycobacterium bovis* entre 1906 e 1919 e seu produto distribuído a muitos laboratórios os quais propagaram estratos de vacinas diferenciados. A vacinação com BCG em escala mundial foi encorajada na década de 50. Vários países a adotaram como medida de saúde pública na prevenção da tuberculose nas últimas três décadas, apesar de recomendações diferenciadas quanto ao número de doses, faixa etária a ser vacinada e exigência de teste tuberculínico prévio à vacinação. Políticas distintas conseqüentemente produziram diferenças no comportamento da tuberculose nos países, bem como no entendimento dos mecanismos de duração e proteção conferida pelo BCG (FINE,1989).

No Brasil, a vacina BCG utilizada é a preparada pela Fundação Atauípho de Paiva (FAP), a partir da cepa do Instituto Pasteur de Paris, recebida em 1925, hoje denominada cepa "BCG Moreau-Rio de Janeiro".

A primeira recomendação de vacinação ocorreu na década de 40 através de legislação específica do Ministério da Educação e Saúde que dispunha sobre a difusão da vacina BCG (LEI número 484 de 13/11/1948) na imunização específica contra a tuberculose. Foi proposta a vacinação oral ampla pelo BCG nos recém-natos, crianças e adultos e passou-se a exigir certificado de vacinação para registro de nascimento, matrícula em estabelecimentos de ensino, admissão em serviços hospitalares, trabalho coletivo, incorporação na forças armadas e funcionalismo público.

A partir de discussões e controvérsias sobre o BCG oral, quanto a absorção, alergia, imunidade e potência bem como a concomitante difusão da técnica intradérmica de vacinação, foram desenvolvidos estudos controlados pela Divisão Nacional de Tuberculose (DNT) cujos resultados contribuiriam para subsidiar as novas recomendações .

Assim, em 1973, se implementa a vacinação BCG obrigatória por via intradérmica, cuja população alvo seria de 0 a 14 anos.

Em 1976 é publicada portaria Ministerial, que dispõe sobre normas e condições para o desenvolvimento do Programa Nacional de Imunizações (PORTARIA nº 452 de 6/12/1976). No ítem referente a tuberculose recomenda-se a

vacinação com BCG intradérmico na população de 0 a 14 anos de idade, na dose de 0,05 ml para crianças menores de 3 meses e na dose de 0,1 ml para as crianças com idade de 3 meses a 14 anos.

As normas para o Controle da Tuberculose publicadas em 1978 e 1979 (PORTARIA nº 154 de 11/10/1978 e PORTARIA nº 14 de 9/02/1979, respectivamente) pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária ratificam a recomendação anterior de vacinação com BCG no grupo de 0 a 14 anos para prevenção da tuberculose. A aplicação deveria ser por via intradérmica no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltóide. Recomendava-se a revacinação, daqueles vacinados no primeiro ano de vida, ao entrar na escola.

Em 1982 a Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária atendendo recomendação da Comissão de Peritos em Epidemiologia e Profilaxia da Tuberculose dispõe em portaria que a população alvo do programa de vacinação BCG é a da faixa etária de 0 (zero) a 4 (quatro) anos e, prioritariamente, os menores de 1 (um) ano com dose única de 0,1 ml por via intradérmica. Revoga-se a recomendação de se revacinar, à entrada na escola, as crianças vacinadas no primeiro ano de vida. (PORTARIA nº 07 de 11/10/1982).

A partir de 1985 a vacinação de BCG passa a ser responsabilidade do Programa Nacional de Imunizações deixando de ser coordenada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

A cobertura nacional de vacinação de BCG em menores de 1 ano, no período de 1983 a 1990, variou de 65,3% em 1985 e 1987 a 75,4% em 1984. O número de vacinados neste período foi de 32.722.555, sendo 22.551.615 menores de 1 ano e 10.170.940 maiores de 1 ano. No total, entre 1973 e 1990, foram imunizados com BCG-ID 83.418.088 crianças (BRASIL, 1992).

O BCG surge como recomendação da comunidade científica da hanseníase em 1953, por ocasião do Congresso de Madri, a partir das conclusões da Comissão de Profilaxia e Epidemiologia. O relatório da Comissão, aprovado pelo plenário do Congresso, reconhece "os promissores resultados obtidos com a lepromino-reação induzida pelo BCG". Tal reconhecimento fez com que se recomendasse como medida de proteção e controle dos comunicantes: a) Indução da lepromino-reação pelo B.C.G.; b) Tratamento preventivo dos

comunicantes lepromino-negativos, após calmetização a partir da idade de dez anos." A necessidade de estudos para avaliar o valor da vacinação como método profilático foi também assinalada (DINIZ, 1960).

No Congresso de Tóquio, em 1958, a Comissão de Epidemiologia e Profilaxia se reúne e ratifica a orientação anterior quanto à vacinação com BCG nos comunicantes alertando para a sua importância com a ressalva de que sua proteção não é ainda confirmada.

Em 1962, realiza-se no Rio de Janeiro o "Simpósio sobre Profilaxia da Lepra" onde aborda-se, dentre outros temas, a "Preservação do Sadio". Nesta temática um dos pontos principais é a utilização do BCG oral. Apesar de não ser opinião unânime entre os grupos de trabalho recomenda-se a utilização do BCG por ordem de prioridade nos recém-nascidos, na faixa etária de zero a quatro anos e nos demais grupos. Cabe ressaltar os questionamentos quanto a divergência de resultados entre os trabalhos apresentados (BRASIL,1964).

Em 1973 a Comissão de Controle da Hanseníase no Congresso Internacional de Hanseníase em Bergen considerou, em vista dos resultados obtidos nos estudos controlados da vacinação de BCG em hanseníase, que era prematuro recomendar BCG entre as medidas de profilaxia (BECHELLI,1990).

No Brasil, instruções normativas para a execução das normas estabelecidas na Portaria Ministerial nº 165 de 14 de maio de 1976 estabelece que a aplicação de BCG encontra-se no mesmo nível de prioridade das demais ações de controle da Hanseníase. Admite-se que a vacina apresenta certo grau de eficácia, especialmente no grupo mais jovem e recomenda-se sua aplicação com destaque para os seguintes grupos: contatos; grupo etário até 2 anos; população de áreas de alta endemicidade.

O 5º Comitê de Peritos da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1977, não recomenda o BCG como medida profilática específica na prevenção da hanseníase, confirmando pareceres anteriores, e vendo com pessimismo a obtenção de uma vacina anti-hansênica em futuro próximo (ROTBERG, 1982; GARRIDO NEVES, 1990). Em 1987, instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas à orientação e acompanhamento da execução do Programa de Controle da Hanseníase em todo o território nacional (Portaria nº 1, de 09 de outubro de 1987), no item referente à vigilância de contatos reco-

menda que a vacinação com BCG deva ser realizada em todos os contatos que não apresentarem cicatriz vacinal pelo BCG.

Em 1988, o Comitê de Peritos da OMS assinala que o efeito protetor do BCG foi verificado principalmente contra as formas paucibacilares (WHO, 1988).

Em 1989, novas instruções normativas referentes a Portaria nº 498 de 9 de outubro de 1987 são expedidas e modificação quanto a utilização de BCG é verificada. Recomenda-se que o BCG deva ser aplicado a todos os contatos V e D, independente de cicatriz vacinal por BCG e idade, em duas doses com intervalo de 1 ano calendário, visando a aumentar a proteção deste grupo de risco (Portaria nº 01 de 07 de novembro de 1989).

Regulamentação das Portarias nº 1401/GM de 14 de agosto de 1991 e nº 864/GM de 07 de agosto de 1992 ratificam as recomendações anteriores quanto a utilização do BCG.

Em 1993, revogando portarias anteriores, publica-se novas instruções normativas referente à Portaria nº 814/GM de 22 de julho de 1993. Nesta recomenda-se a aplicação de duas doses da vacina BCG-ID a todos os contatos intradomiciliares dos casos novos de hanseníase independente da forma clínica (considerada a cicatriz por BCG-ID prévia como 1ª dose, independente do tempo de aplicação).

3.3 - A vacina BCG em Hanseníase

Em 1939 FERNANDEZ realiza estudo comparativo entre a reação de Mitsuda e as reações tuberculínicas. A partir dos resultados da investigação destaca o fato de que indivíduos sadios anérgicos à mitsudina e à tuberculina tornavam-se alérgicos para ambos os antígenos mediante a vacinação com o BCG. O autor relata que a vacinação BCG objetivava despertar uma resistência a infecção hansênica, reconhecendo no entanto que alergia não significa precisamente imunidade, mas que equivale a um prognóstico mais favorável.

AZULAY (1948), demonstra que a administração de BCG, por via oral, é capaz de induzir a viragem do teste de Mitsuda em 80% de crianças anteriormente negativas.

ROSEMBERG e colaboradores (1952) investigam a ação positivante do

BCG oral sobre a reação de Mitsuda. Um grupo de crianças sadias persistentemente negativa após várias inoculações de mitsudina foram vacinadas com 4 doses de BCG oral. Depois da última ingestão repetiu-se o teste de Mitsuda o qual mostrou-se positivo na leitura de 30 dias. Os autores atribuem à imunização desenvolvida pelo BCG a positividade do teste de Mitsuda.

PEREIRA & ALEIXO (1954) destacam o BCG como um dos principais fatores que influenciaram na viragem do Mitsuda em pacientes tratados com sulfona.

Em 1956 CONVIT publica o quinto relatório de investigação realizada na Venezuela em grupo de indivíduos expostos ao risco de contágio ao *M.leprae*, devido a residência em área endêmica e coabitação com casos infectantes, abordando os achados clínicos e as modificações nas reações imunológicas posteriores à vacinação com BCG. Após 5 anos de observação em dois grupos, vacinados e não vacinados com BCG foi observado um coeficiente de morbidade de 5,11 por 1000 e 45,70 por 1000, respectivamente.

As modificações imunológicas foram analisadas a partir da comparação dos resultados dos testes de Mitsuda realizados no início da investigação e ao final do período de observação. Foi verificado um aumento maior no número de reatores fortes no grupo vacinado. O autor conclui que o BCG possui um efeito preventivo contra hanseníase não só pela diferença observada nas taxas de morbidade entre os dois grupos mas também pela não observância de formas contagiosas entre os casos detectados no grupo de vacinados (CONVIT, 1956).

Estudo realizado em área não endêmica para tuberculose e de alta prevalência de hanseníase foi realizado em Karimui, Nova Guiné, durante as décadas de 60 e 70. Aproximadamente 5300 indivíduos sadios para hanseníase foram alocados aleatoriamente para receber inoculações com BCG ou placebo. Taxas de incidência foram calculadas em vacinados e não vacinados a partir da ocorrência de novos casos em relação ao período de observação em pessoas-ano. Fatores que influenciaram o desenvolvimento da hanseníase foram determinados pelo ajuste do modelo de regressão logística. Após 16 anos de acompanhamento os resultados demonstraram 48% de proteção total contra hanseníase pelo BCG. Não houve diferença significativa de proteção segundo sexo. A incidência de casos foi mais baixa nos vacinados do que nos controles em todas as faixas etárias. A proteção máxima logo após a vacinação (12 meses) foi

naqueles vacinados entre 10 e 14 anos. A análise de cada coorte de indivíduos vacinados abaixo de 15 anos demonstrou que o prolongamento do período de observação não alterou a eficácia protetora do BCG nesta população, apesar de ter sido verificado um decréscimo nos percentuais. Os autores apontam para a necessidade de estudos para investigar a vacinação por BCG e a alteração do período de incubação e mudança no curso da doença. Tal orientação foi suscitada pela observação de altas taxas de incidência entre os menores de 5 anos logo após à entrada no estudo e pela diferença na média do intervalo entre a entrada no estudo e diagnóstico da hanseníase, maior no grupo dos vacinados.

A incidência de hanseníase BT (borderline tuberculóide) e TT (tuberculóide tuberculóide) foi significativamente menor em vacinados comparados aos controles.

O percentual de proteção foi maior na forma BT (63%) quando comparado com as demais formas clínicas. Análise multivariada mostrou que a forma clínica não influenciou ou interagiu com os efeitos independentes e significantes da idade, ano calendário e vacinação BCG nas taxas de incidência (BAGSHAWE et al., 1989).

Ensaio controlado foi realizado na Birmânia em meados da década de 60 até final da década de 1970 (KYAW LWIN et al., 1985). O principal objetivo do estudo era observar a proteção contra hanseníase conferida pelo BCG às crianças, não necessariamente expostas ao *M. leprae* no domicílio, em uma área altamente endêmica. Resultados de 14 anos de estudos demonstram uma proteção global de 20,4% tendo variado com a concentração da vacina. Partida da vacina mais concentrada conferiu proteção mais elevada, 30%. O efeito protetor com relação à idade foi maior no grupo dos menores de 1 ano de idade e menor no grupo de 10-14 anos de idade. Contatos de pacientes virchowianos ou dimorfos apresentaram maior proteção (31,3%) quando comparados às outras formas clínicas (27,7%) e a não contatos (18,7%). Nível de proteção contra formas multibacilares de hanseníase foi similar a proteção global. Os autores concluem que a vacina BCG forneceu apenas um modesto nível de proteção e que não é provável que a mesma seja uma importante solução para o programa de controle da hanseníase.

Em Uganda (STANLEY et al., 1981) foi realizado estudo controlado de vacinação com BCG contra hanseníase na década de 60. Nesta investigação 19.200 crianças, com até 10 anos de idade, contatos ou familiares de pacientes

de hanseníase que não apresentavam sinais ou sintomas clínicos da doença foram introduzidas no estudo e alocadas aleatoriamente em dois grupos, vacinados com BCG ou não vacinados. Avaliações periódicas com intervalos de 2 anos foram realizadas para verificação de novos casos em ambos os grupos.

A redução percentual na incidência de hanseníase no grupo vacinado com BCG foi de 80% quando comparado com o grupo de não vacinados. Não houve proteção contra formas “lepromatosas”¹ da doença. O efeito protetor observado foi contra formas precoces de hanseníase tuberculóide. A idade da criança ao vacinar não afetou a proteção conferida pelo BCG. O grau de exposição e de relação genética das crianças em relação ao paciente de hanseníase foi objeto de análise. Os resultados encontrados não demonstraram diferenças na proteção de acordo com o tipo de hanseníase a qual a criança foi exposta, ou seja, “lepromatosa” ou “não lepromatosa”², o número de pacientes a que a mesma foi exposta, um ou mais, e o grau de parentesco verificado.

A partir do seguimento de ambos os grupos, vacinados e não vacinados com BCG foi possível verificar se a eficácia protetora diminuiu ao longo do tempo. Os resultados demonstraram que a eficácia do BCG continuou durante 8 anos, embora levemente diminuída ao final do oitavo ano. O efeito protetor foi verificado em até 13 anos após a vacinação.

Estudo epidemiológico foi realizado por TRIPATHY na Índia (1984) para estudar a prevenção da tuberculose e da hanseníase pelo BCG. Proteção de 25% contra as diferentes formas da doença foi verificada em todos os grupos etários e em ambos os sexos.

Estudo realizado em área endêmica de hanseníase e tuberculose no distrito de Karonga, Malawi (FINE et al., 1986) demonstrou que a eficácia protetora do BCG contra hanseníase foi de 50% independentemente da idade, sexo, escolaridade ou local de residência. Foram utilizados dois tipos de desenho de estudo para estimar a eficácia protetora, quais sejam, caso-controle e coorte. Os autores argumentam que ambos foram concordantes, indicando assim resultados consistentes a favor da proteção. Fatores étnicos, raciais, climáticos e ecológicos foram considerados determinantes na eficácia vacinal.

¹ Compreende-se forma multibacilar.

² Compreende-se forma multibacilar ou paucibacilar, respectivamente.

Utilizando desenho de estudo tipo caso-controle MULIYIL e colaboradores (1991) avaliaram na Índia a eficácia protetora do BCG, introduzido originalmente no país como vacina antituberculose, na hanseníase. A investigação foi realizada em área endêmica para hanseníase. Todos os novos casos de hanseníase na faixa etária de 5 a 24 anos detectados entre julho de 1986 e junho de 1988 foram incluídos no estudo e controles foram selecionados entre a população residente. Foi realizado pareamento por idade (mais ou menos 1 ano), sexo e residência.

Análise não pareada mostrou que a vacina BCG não foi significativamente associada com o risco de hanseníase. Exposição a formas não infecciosas (I,TT,BT) e infecciosas (BB,BL, LL) nas famílias aumentou o risco de adoecimento em 2,7 vezes e 11,7 vezes, respectivamente, quando comparadas com aquelas que não tinham casos intradomiciliares. Idade e sexo não pareceu modificar significativamente o efeito do BCG no risco de hanseníase, contudo o efeito do BCG no risco de desenvolvimento de diferentes formas da doença foi diferenciado. Um aumento gradual de proteção associado ao BCG foi observado no espectro da doença, das formas tuberculóides às formas bordelines. Após ajustamento para variáveis de confusão, tais como: ter um caso conhecido na família, ter um caso infeccioso ou não infeccioso no domicílio, ter um familiar doente fora do domicílio, foi verificada uma eficácia protetora do BCG contra formas bordelines de hanseníase de 61%. No entanto foi observado o aumento do risco de desenvolvimento da forma indeterminada (OR = 2,7). Os autores argumentam que estes resultados podem suscitar uma nova compreensão da maneira pela qual o BCG afeta a história natural da doença (1991:233):

“M.leprae infections elicit a highly variable response in the host, ranging from subclinical infection to polar lepromatous leprosy. A majority of the indeterminate and some of the tuberculoid cases may heal spontaneously, and may not contribute substantially to the public health importance of the disease. Following vaccination with BCG, the host immune response may be shifted to the left, resulting in a greater proportion of individuals responding to infection with subclinical disease and indeterminate leprosy and a

*smaller proportion manifesting borderline forms of disease.
This would explain the variability in the protection offered
by BCG with respect to the different types of leprosy."*

Concluem recomendando a vacinação com BCG para a prevenção da hanseníase em nível de Saúde Pública até que uma melhor vacina esteja disponível.

Os resultados publicados do estudo conjunto de eficácia do BCG contra hanseníase e tuberculose em Malawi (PONNIGHAUS et al.,1992) demonstraram que houve uma maior proteção contra hanseníase do que contra a tuberculose. A proteção total foi de aproximadamente 50% ou mais contra hanseníase, ratificando resultados anteriores divulgados em 1986 por FINE e colaboradores. Formas multibacilares evidenciaram maior proteção do que formas paucibacilares, 84% e 51%, respectivamente.

Resultados preliminares dos primeiros 5 anos de seguimento de investigação realizada na Venezuela (CONVIT et al., 1992) demonstraram que vacina combinada BCG/*Mycobacterium leprae* não conferiu proteção substancialmente maior contra hanseníase do que BCG sozinho. Tais conclusões explicitadas pelos autores foram baseadas no acompanhamento de 29.113 contatos de pacientes de hanseníase domiciliares ou não domiciliares que após testes cutâneos (antígeno sóluvel do *M.leprae* e proteína purificada derivada da tuberculina) foram alocados randomicamente em dois grupos, vacinados com BCG ou BCG mais *M.leprae* purificado.

Também foi discutida a eficácia do BCG sozinho contra hanseníase através de análise retrospectiva comparando o número de cicatrizes de BCG em 95 casos prevalentes detectados ao início do estudo e 64.570 contatos examinados na mesma ocasião. A prevalência foi substancialmente maior naqueles sem cicatriz de BCG e diminuiu na medida em que um número maior de cicatrizes foi verificada (multivacinação). Pareamento dos casos prevalentes entre os contatos, examinados ao início da investigação, e controles de mesmo sexo, idade (mais ou menos 5 anos), local de residência e grupo de contato (domiciliar ou outro) foi realizado. Os resultados foram semelhantes ao observado na análise anterior. A diferença no risco de adoecer entre aqueles sem cicatriz e uma ou

mais cicatrizes de BCG foi altamente significativa com correspondente eficácia protetora de 56%. Outras evidências quanto a proteção conferida pelo BCG foi observada nos dados preliminares dos contatos sob seguimento e que tinham registro quanto a situação vacinal no início do estudo. A eficácia protetora associada como a presença de 1 ou mais cicatrizes de BCG foi de 58% após ajustamento por idade, tipo de contato e local de residência.

Estudo de caso-controle foi realizado no Brasil (RODRIGUES, 1992) para avaliar a eficácia da aplicação intradérmica do BCG na profilaxia da hanseníase em uma área de alta endemia. Casos e controles foram selecionados na população de escolares na faixa etária abaixo de 16 anos de idade. A presença de cicatriz de BCG foi negativamente associada à hanseníase. A eficácia vacinal

encontrada foi de 81%. A proporção de pacientes paucibacilares que apresentavam cicatriz de BCG foi significativamente superior aos pacientes multibacilares, sugerindo variação da proteção de acordo com diferentes formas clínicas de hanseníase.

O efeito da vacinação do BCG na hanseníase tem sido largamente discutido e resultados de diversas investigações em diferentes partes do mundo objetivando medir sua eficácia protetora têm suscitado discussões e divergências entre vários investigadores. Estudos controlados profiláticos tem revelado proteção contra hanseníase de 20% a 80% em diferentes populações. Várias explicações são cogitadas para esse fato, tais como diferenças na potência das cepas de BCG, presença de micobactérias atípicas ambientais, fatores nutricionais e genéticos da população estudada, diversidades epidemiológicas nas áreas onde foram realizadas as investigações bem como a utilização de metodologias diversificadas.

É interessante assinalar que também têm sido discrepantes os resultados das pesquisas realizadas para avaliar a eficácia do BCG na proteção contra tuberculose, chegando a variar de zero a 80% (CAMARGOS & GUIMARÃES, 1988). As implicações decorrentes desta variabilidade extrapolam a questão específica da vacina BCG. No dizer de FINE (1989 : s355).LS1

"[...], I would admit another prejudice, which is that the question of the variable efficacy of BCG vaccines has no

single simple answer and that several different mechanisms, including differences among various BCG vaccines and regional differences in environmental mycobacterial flora, have conspired to produce the great differences in protective efficacy observed in the past [...]. These multiple, important determinants of the efficacy of antimycobacterial vaccines, if they do exist, may have implications for research strategy in the development of any vaccine and for the chances of success in implementing it."

Embora diferentes resultados tenham sido encontrados existe indicações sugestivas de que o BCG possa ser utilizado na profilaxia da hanseníase.

4 - CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

4.1 - Desenho do estudo

Optou-se pelo desenho de estudo tipo caso-controle que é particularmente apropriado para investigações de doenças com longo período de latência ou longa duração e baixa incidência. Tal método consiste basicamente em comparar indivíduos com uma particular condição ou doença (casos) com uma série de indivíduos nos quais a condição está ausente (controle). Casos e controles são comparados com respeito a existência de atributos passados ou exposições que pensamos ser relevantes para o desenvolvimento da condição ou doença sob estudo (SCHLESSELMAN, 1982).

Considerando a hanseníase como objeto de investigação, limitações in-

rentes a “história natural da doença” orientaram a escolha do tipo de desenho epidemiológico. O tempo médio de incubação, admitindo ser de 3 a 5 anos, exigiria do pesquisador um longo período de acompanhamento de indivíduos para observar a ocorrência de casos. Seria necessário esperar um longo período entre a exposição¹ e a manifestação da doença. Por outro lado a hanseníase é uma doença de baixa patogenicidade onde grande número de pessoas devem ser observadas para se detectar o desfecho de interesse.

Sendo a temática da dissertação a verificação do efeito protetor do BCG intradérmico em contatos de hanseníase, estudos prospectivos seriam proibitivos devido ao alto custo, disponibilidade de recursos humanos e problemas logísticos, às vezes insuperáveis.

O estudo de caso — controle implica na seleção de pacientes portadores de um determinado agravo, hanseníase, para os quais se identificam controles, ou seja, indivíduos sem o agravo em estudo. Para ambos os grupos registra-se a variável que se deseja investigar, que neste estudo específico é a condição de ter ou não recebido a vacina BCG.

A escolha do grupo controle ou de comparação deve obedecer ao princípio de máxima similitude entre os grupos de casos e controles, exceto pelo critério de presença ou ausência da doença em estudo. O princípio recomenda identidade de área geográfica, fatores sócioeconômico-culturais da comunidade

¹ No estudo em questão a exposição referida é a vacinação de BCG.

e de instituições ou serviços de saúde onde tenham sido atendidos os afetados pela doença. Os melhores controles são aqueles provenientes de amostras representativas da mesma população de onde se originaram os casos (ALMEIDA FILHO & ROUQUARYROL,1990).

Para assegurar os princípios acima descritos iniciou-se o estudo com a identificação de **casos primários** de hanseníase originários de um mesmo serviço de saúde onde foram atendidos, delineando-se assim uma população de contatos expostos àquela fonte de contágio. A partir desta população foram identificados os **casos secundários**, que ficaram definidos como **casos**, e os **contatos sadios**, definidos como **controles**.

A utilização desse tipo de desenho de estudo na verificação da eficácia de vacina foi proposta pioneiramente por SMITH (1982) com especial referência a eficácia do BCG contra tuberculose.

4.2 - Local do estudo

O estudo se realizou no Setor de Hanseníase, Departamento de Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz.

Centro Nacional de Referência do Ministério da Saúde em Dermatologia Sanitária (Portaria número 861/GM de 7 de agosto de 1992) está localizado no Município do Rio de Janeiro e é especializado no atendimento a pacientes hansenianos e no desenvolvimento de pesquisas na área de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica.

Seu ambulatório possui aproximadamente 650 pacientes sob tratamento¹ encaminhados por serviços de saúde públicos ou privados ou procura espontânea.

A demanda é proveniente de pessoas residentes no Estado do Rio Janeiro, área endêmica de hanseníase, que apresentou em 1991 um coeficiente de prevalência de 1,65 por 1000 habitantes, coeficiente de detecção de 17,71 por 100.000 habitantes e tendência de crescimento de 6% ao ano (BRASIL,1992).

¹ Os pacientes são admitidos para elucidação diagnóstica e tratamento no Ambulatório Souza Araújo sem terem sido submetidos a terapêutica específica prévia em outro serviço de saúde. São usualmente chamados de "virgens de tratamento".

4.3 - Coleta de dados

A fonte de dados disponíveis foram os prontuários médicos existentes no serviço. As informações estavam registradas por ocasião do acompanhamento periódico dos pacientes e seus contatos em formulários padronizados específicos para o monitoramento dos grupos em programas de pesquisas desenvolvidos no setor.

Dos registros clínicos e epidemiológicos foram obtidas as informações a seguir da série de casos: nome, idade, sexo, escolaridade, local de residência, data do diagnóstico, forma clínica desenvolvida, grau de incapacidade resultado de teste cutâneo (Mitsuda), baciloscopia e exposição ao BCG (presença ou ausência de cicatriz). Tempo, tipo de convivência, grau de parentesco em relação ao caso primário foram também registrados, bem como sua classificação clínica e operacional.

Dados clínicos e epidemiológicos dos controles foram coletados dos registros de maneira idêntica aos casos. Informações tais como: nome, idade, sexo, escolaridade, local de residência, data do exame, exposição ao BCG, tempo, tipo de convivência, grau de parentesco em relação ao caso primário foram também registrados, bem como sua classificação clínica e operacional.

Informações adicionais tais como: número de pessoas residentes e número de casos de hanseníase no mesmo domicílio foram também acessadas através de listagem das famílias identificadas a partir do caso primário.

4.4 - População Base

A população base selecionada foi a de contatos¹ de casos primários² de hanseníase registrados no Ambulatório Souza Araújo, Setor de Hanseníase — FIOCRUZ, durante o período de junho de 1987 a dezembro de 1991.

¹ Entende-se como contato: "persona o animal que ha estado en tal proximidad a una persona o animal infectados, o en um ambiente contaminada, que ha tenido oportunidad de adquirir la infección" (LAST, 1991).

² Entende-se como caso primário: "individuo que introduce la enfermedad en la familia o en el grupo estudiado. No se trata necesariamente del primer caso diagnosticado en el seno de la familia o grupo" (LAST, 1991).

Contatos foram considerados potencialmente elegíveis se à época da normatização da vacinação obrigatória¹ com BCG eles tivessem a probabilidade de estar compreendido no grupo de idade da população alvo, ou seja, de zero a 14 anos de idade.

Contato sadio foi aquele que ao exame não apresentou evidências clínicas, bacteriológicas e neuro-motoras compatíveis com o diagnóstico de hanseníase.

Caso secundário foi aquele contato que por ocasião do exame médico (exame dermatoneurológico) apresentou sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de hanseníase e que de acordo com os conhecimentos epidemiológicos de hanseníase provavelmente adoeceu devido a proximidade ao caso primário..pa

4.5 - Seleção dos casos

Os casos foram todos os indivíduos provenientes do grupo de contatos de casos primários do Ambulatório Souza Araújo-FIOCRUZ durante o período de junho de 1987 a dezembro de 1991 que apresentavam sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de hanseníase na ocasião do exame dermatoneurológico.

Os casos são os casos secundários da população base.

Todos os casos foram examinados por dermatologistas e após confirmação clínica, histopatológica, bacteriológica e imunológica foram classificados de acordo com a classificação de Ridley e Jopling (RIDLEY & JOPLING, 1966; RIDLEY,1971).

Para efeito de análise dos resultados também foi utilizada a classificação recomendada pelo "WHO Study Group on Chemotherapy of Leprosy Programmes" (1985) que agrupa os doentes em multibacilares (MB) ou paucibacilares (PB):

1 - São incluídos como **multibacilares** todos os doentes classificados como

¹ Os contatos cujo ano de nascimento era igual ou superior a 1962 na ocasião da normatização da vacinação obrigatória, (Portaria Ministerial nº 452 de 06/12/1976) estavam incluídos no grupo a ser vacinado intradérmicamente com BCG (de 0 a 14 anos de idade).

bordeline-bordeline (BB), bordeline lepromatoso (BL) e lepromatosos polar (LL) na classificação de Ridley-Jopling ou bordeline (B) e lepromatoso (L) na classificação de Madrid, bem como quaisquer outras formas baciloscopicamente positivas.

2 - São incluídos como **paucibacilares** todos os doentes bacterioscopicamente negativos classificados como indeterminado (I), tuberculóide polar (TT) e bordeline tuberculóide (BT) na classificação de Ridley e Jopling ou indeterminado (I) e tuberculóide (T) na classificação de Madrid. Qualquer caso pertencente a estas formas mas apresentando baciloscopia positiva será classificado como, forma multibacilar.

Uma variante da forma tuberculóide é a Hanseníase Nodular Infantil, descrita por Souza Campos em 1937. Tem como característica o acometimento de crianças sob a forma de lesões quase sempre únicas situadas em face ou membros. Sua histologia apresenta aspectos de granuloma tuberculóide com alta resistência (GATT,1982; TALARI & GARRIDO NEVES,1989; CAMPBELL,1992). Neste estudo encontra-se classificada como hanseníase tuberculóide polar (TT).

Detectou-se após o exame dermatoneurológico dos contatos que alguns casos primários eram casos secundários devido a características epidemiológicas tais como: tempo de sinais e sintomas e forma clínica compatível com possibilidade de transmissão. Nestas situações o caso foi novamente categorizado e redefinidas as informações tais como: parentesco, tipo de convivência e contato e forma clínica do caso primário.

4.6 - Seleção dos controles

Os controles foram selecionados a partir dos contatos sadios da população base.

Não foi utilizado procedimento de amostragem. O conjunto total de indivíduos selecionáveis foram definidos como controles individuais (MACMAHON & PUGH,1970).

Este grupo foi escolhido como controle porque representava um grupo de indivíduos com situação sócio-econômica, grau de exposição e acesso ao serviço de saúde similar aos casos. Objetivava-se assim assegurar a comparabilidade

entre os casos e controles quanto aos fatores que podiam influenciar a exposiçao ao BCG.

Todos os contatos foram avaliados por dermatologistas que após minucioso exame dermatoneurológico excluíram qualquer sinal cardinal de hanseníase.

4.7 - Vacinação de BCG

Exposiçao ao BCG intradérmico foi verificada por observação direta em casos e controles pelo dermatologista responsável por ocasião do exame dermatoneurológico através da inspeção da região deltóide direita onde a presença de cicatriz típica foi considerada como informação positiva, ou seja, vacinado com BCG e ausência de cicatriz típica foi considerada informação negativa, ou seja, não vacinado com BCG. Indivíduos com cicatriz duvidosa foram registrados como informação duvidosa e para fins de análise dos resultados foram excluídos por ausência de informação.

Alguns autores discutem os problemas relacionados a averiguação da situação vacinal através da verificação direta da presença ou ausência de cicatriz. A vacinação de BCG pode não deixar uma cicatriz ou uma cicatriz pode ser perdida ao exame. Até mesmo outras cicatrizes podem ser atribuídas ao BCG equivocadamente. Para fins de análise utilizou-se estimativa de estudos já realizados que admitem um percentual de 5% de cicatrizes falso negativas¹ e até 10% de cicatrizes falso positivas².

4.8 - Agrupamento de variáveis

Para fins de análise dos resultados construiu-se categorias a partir de algumas variáveis selecionadas.

¹. "It was possible to obtain an estimate of the false negative scar rate through the proportion of children who had a record on their vaccination card of having been given BCG who did not have a BCG scar noted on examination. The figure of 5% observed is similar to that reported from the large BCG vaccination trial in South India" (SMITH, 1987: 163).

². "It was not possible to assess the false positive scar rate but data from the South India BCG trial suggested false positive rates of less than 10%" (SMITH, 1987: 163).

Idade — Agrupou-se em três faixas etárias:

- 0 a 9 anos de idade;
- 10 a 20 anos de idade;
- 21 a 29 anos de idade;

Forma Clínica do Caso Primário — Agrupou-se em duas categorias:

- paucibacilar - inclui os casos primários das formas clínicas HI,BT,TT;
- multibacilar - inclui os casos primários das formas BB,BL,LL. Os casos BT com baciloscopia positiva foram incluídos nesta categoria;

Tipo de Contato — Agrupou-se em duas categorias:

- intradomiciliar - caracteriza-se por contato com o caso primário no mesmo leito, mesmo quarto ou mesma casa;
- extradomiciliar - caracteriza-se por contato com o caso primário fora do domicílio de residência;

Parentesco — Agrupou-se em três categorias:

- Avós - inclui relações de parentesco com o caso primário tais como: netos, sobrinhos, tios e primos;
- Pais - inclui relações de parentesco com o caso primário tais como: pais e irmãos;
- Outros - inclui contatos sem relação de parentesco com o caso primário tais como: cônjuge e amigos;

4.9 - Análise estatística

Utilizou-se o sistema de processamento de texto, banco de dados e estatística para Epidemiologia em Microcomputadores — EPI INFO, Versão 5.01 b (DEAN, A.G. e colaboradores, 1990) para análise não pareada dos dados.

As variáveis submetidas ao estudo foram dicotomizadas da seguinte forma: exposto/não exposto; doente/não doente; com cicatriz de BCG/sem cicatriz de BCG; caso/controle.

A medida de associação usada para avaliar a vacinação de BCG e ocor-

rência de hanseníase foi a razão de probabilidades¹ ou "odds ratio" que fornece a estimativa do risco relativo (RR) para doenças de baixa incidência (CORNFIELD, 1951).

Análise tabular simples para obtenção das estimativas brutas do "odds ratio" (OR) foram realizadas. Utilizou-se limites de confiança de 95% de Cornfield e cálculo exato dos limites (METHA,C.R. et al, 1985) quando indicado. Qui-quadrado de Mantel-Haenszel foi verificado e Teste de Fisher foram considerados quando o valor esperado foi menor do que 5.

Para verificação e análise de possíveis variáveis de confusão² realizou-se análise estratificada. Obteu-se a estimativa sumária do OR para todos os estratos e OR ponderada de Mantel-Haenszel. Limites de confiança de 95% de Cornfield foram utilizados e cálculo exato dos limites (MEHTA,C.F. et al,1985) quando indicado. Teste de Woolf para heterogeneidade do OR foi observado para avaliar a existência de interação multiplicativa entre a variável de exposição e a variável usada para estratificação. (SCHLESSELMAN,J., 1982).

A eficácia vacinal foi calculada segundo a equação proposta por GREENWOOD & YULE na forma apresentada por ORENSTEIN e colaboradores (1988):

$$VE(\%) = (1-RR) \times 100 = (1-ad/bc) \times 100$$

Para que a vacina BCG seja efetiva na prevenção da hanseníase o "odds ratio" deve ser significativamente menor do que 1, ou seja, uma grande proporção de casos não são vacinados quando comparados aos controles. O numerador é o produto dos casos vacinados e controles não vacinados; o denominador é o produto dos casos não vacinados e controles vacinados.

¹ ALMEIDA FILHO & ROUQUAYROL (1990) recomendam o uso do termo "odds ratio" na sua aceção original, visto que as expressões propostas por tradutores brasileiros são insuficientes para designar este indicador especial de associação. Sendo assim utilizar-se-á no decorrer do texto tal expressão.

² Entende-se como variável de confusão: "Variable que puede causar o impedir el resultado de interés, sin que sea una variable intermedia, ni se asocie con el factor sometido a investigación. Tal variable debe ser controlada, para obtener una estimación no distorsionada sobre el efecto que ejerce el factor en estudio sobre el riesgo" (LAST, 1989).

5 - RESULTADOS

Identificou-se no período de junho de 1987 a dezembro de 1991, 76 casos secundários e 937 controles elegíveis que constituem a população base do estudo.

A distribuição da população base quanto ao sexo e faixa etária é demonstrada na TABELA 1. O registro da informação quanto a presença ou ausência de cicatriz de BCG está presente em 65 casos secundários (85,5%) e 904 controles (96,5%), os quais compõem o grupo de análise do estudo (TABELA 2).

A distribuição dos casos segundo a forma clínica, baciloscopia, grau de incapacidade, Mitsuda e presença ou ausência de cicatriz de BCG são demonstrados no TABELA 3. Há predominância das formas paucibacilares (BT e HI seguida da forma TT¹ com 35,4%, 32,3% e 16,9%, respectivamente) às multibacilares (BL seguida da formas BB e LL com 6,2%, 4,6% e 4,6%, respectivamente). A baciloscopia é negativa em 85,2% dos casos (46/54) e positiva em 14,8% (08/54). Dos casos avaliados quanto ao grau de incapacidade 88,3% (60/59) apresentam Grau 0 e 11,7% (7/60) Grau 1.

A média de idade dos casos e controles é de 14,1 e 14,4 anos, respectivamente. Análise de variância (TABELA 4) mostra que não há diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Exposição a casos multibacilares apresenta um risco de aproximadamente quatro vezes maior quando comparado a casos paucibacilares, com uma estimativa pontual do "Odds Ratio" (OR) de 3,86 (95% I.C. = 1,54 - 12,46), o que pode ser observado na TABELA 5.

A presença de cicatriz de BCG é negativamente associada à hanseníase, com a estimativa pontual do (OR) de 0,41 (95% I.C. = 0,23 - 0,71) indicando uma eficácia vacinal de 59%. Calculada para os limites do intervalo de confiança (95%), tem-se uma eficácia para o limite superior de 29% e 77% para o limite inferior (TABELA 6).

Analisando-se por forma clínica observa-se que a eficácia vacinal para paucibacilares (BT/TT) é de 63% (TABELA 7).

A análise das formas multibacilares (BB/BL/LL) através da estimativa pontual da OR sugere uma proteção de 71%, embora os limites de confiança encontrados tenham sido amplos, provavelmente devido ao pequeno número no interior das caselas (TABELA 8).

¹ Os casos de Hanseníase Nodular Infantil estão aqui classificados como TT (Tuberculóide Polar).

Análise de variância (TABELA 9) demonstra que não há diferença entre a média de idade dos casos multi e paucibacilares. Ambos os grupos apresentam idade média de 14 anos de idade ($p > 0,05$).

Para avaliar o efeito que a má classificação do fator de exposição teria na estimativa da medida de interesse (OR), e consequente modificação na estimativa da eficácia vacinal, simulou-se situações considerando percentuais diferenciados de falsos positivos e negativos. Assumiu-se que qualquer má classificação que ocorresse seria do tipo não diferencial, isto é, casos e controles são igualmente prováveis de ter seu "status" de vacinação registrado incorretamente.

Assumindo má classificação de 5% dos casos e controles no grupo de vacinados (95% de especificidade e 100% de sensibilidade) a estimativa da eficácia vacinal seria semelhante àquela onde não foi assumida má classificação, 59% de eficácia vacinal, com intervalo de confiança (95%) de 28% a 76% (TABELA 10).

Assumindo má classificação de 5% dos casos e controles no grupo de não vacinados (95% de sensibilidade e 100% de especificidade) a estimativa da eficácia vacinal aumentaria, 61% de eficácia, com intervalo de confiança (95%) de 32% a 77% (TABELA 11).

Com a situação hipotética de 10% de má classificação no grupo de não vacinados (90% de sensibilidade e 100% de especificidade) a estimativa da eficácia vacinal diminuiria a 53% com intervalo de confiança (95%) mais amplo de 18% a 72% (TABELA 12).

A TABELA 13 apresenta um resumo da análise estratificada para avaliar associação entre BCG-ID e hanseníase.

A análise estratificada do BCG por idade não indica que esta seja uma variável de confusão. A estimativa sumária da OR (0,41) é semelhante a estimativa da OR ponderada de Mantel-Haenszel (0,39). No entanto, Teste de Woolf para heterogeneidade da OR sugere interação multiplicativa entre idade e BCG.

A análise estratificada do BCG por sexo não demonstra que esta seja uma variável de confusão. A estimativa sumária do OR (0,41) é semelhante ao OR ponderada de Mantel-Haenszel (0,40). Conclui-se que existe uma associação

negativa significativa ($p < 0,001$) entre BCG e hanseníase, controlada por sexo. Teste de Woolf para heterogeneidade do OR não sugere interação multiplicativa.

A análise estratificada do BCG por forma clínica do caso primário não sugere que esta variável seja fator de confusão na averiguação da associação entre BCG e hanseníase. Ao se comparar o OR sumária para todos os estratos (0,41) com o OR ponderada de Mantel-Haenszel (0,40) verifica-se que estes são semelhantes. Teste de Woolf para heterogeneidade da OR não sugere interação multiplicativa.

Análise estratificada do BCG por parentesco mostra que esta variável também não é fator de confusão na associação entre BCG e hanseníase. O OR sumário para todos os estratos (0,41) é igual ao OR ponderado de Mantel-Haenszel (0,41). Teste de Woolf para heterogeneidade do OR não sugere interação multiplicativa.

Análise estratificada por tipo de contato sugere que esta variável parece não ser fator de confusão na associação entre BCG e hanseníase. O OR sumário para todos os estratos (0,41) foi ligeiramente diferente quando comparada ao OR ponderada de Mantel-Haenszel (0,43). Teste de Woolf para heterogeneidade do OR não sugere interação multiplicativa.

6 - DISCUSSÃO

Este estudo demonstra que vacinação intradérmica com BCG oferece proteção em contatos de pacientes de hanseníase. Observou-se uma proteção total de 59%. Conclui-se, portanto, que o efeito protetor não é completo. Os contatos com cicatriz vacinal apresentam 41% de risco de apresentar hanseníase, quando comparados àqueles sem cicatriz.

Resultados similares são descritos em investigação realizada na Venezuela (CONVIT et al, 1992) que estima 56% de eficácia protetora do BCG em contatos. FINE e colaboradores (1986), em estudo de caso-controle na Malásia relatam uma proteção de no mínimo 50%, trabalhando com uma população de área rural onde hanseníase e tuberculose são endêmicas. PONNIGHAUS e colaboradores (1992) também demonstram nesta mesma população, submetida a vacinação em massa em anos anteriores, proteção de 50% ou mais contra hanseníase.

A proteção total verificada neste estudo foi menor do que aquela descrita em população de área endêmica na região Centro-Oeste do Brasil (RODRIGUES et al, 1992) onde foi observada 81% de eficácia vacinal.

Os dados sugerem que a vacinação BCG-ID protege tanto para formas paucibacilares (63%) quanto para formas multibacilares (71%) de hanseníase, embora para este último grupo os resultados devam ser analisados com ressalvas, devido a não significância estatística. Estes achados são concordantes com estudo realizado na Malásia (PONNIGHAUS, 1992) onde foi observado proteção de 51% para as formas paucibacilares e 84% para as formas multibacilares. Resultados de MULIYIL (1991) são similares, os quais demonstram proteção de 75% para as formas multibacilares (BB/BL). Com relação às formas paucibacilares foi verificada eficácia vacinal de 22% e 68% para as formas TT e BT, respectivamente. Estudo realizado na Nova Guiné (BAGSHAWE et al, 1989) também demonstram proteção significativa para ambas as formas da doença.

Cabe uma observação quanto a distribuição das formas clínicas observadas entre os casos selecionados para o estudo. O pequeno número de casos multibacilares encontrado pode ser explicado pelas observações de MULIYIL e colaboradores (1991). Estes alertam para o fato de que a duração do período de seguimento pode interferir na confiabilidade da estimativa da eficácia, prin-

principalmente quando se quer averiguar proteção específica por cada tipo de hanseníase. Admite-se que formas multibacilares geralmente apresentam períodos mais longo de incubação do que formas paucibacilares. Sendo assim estudos com períodos de seguimentos diferenciados podem alterar as estimativas de eficácia. Extrapola-se esta idéia para discutir quais poderiam ser os efeitos da seleção de casos a partir de uma população de contatos cujo comparecimento ao primeiro exame de rotina do serviço está relacionado ao momento do diagnóstico do caso primário. Nesta situação trabalha-se com casos prevalentes de formas precoces e possivelmente com aquelas de cura espontânea que passariam despercebidas se não fosse realizada investigação epidemiológica em contatos. Consequentemente a acessibilidade a casos multibacilares já posicionados nos grupos polares do espectro da doença torna-se difícil, dificultando assim conclusões quanto a eficácia vacinal neste grupo. A importância destes resultados reside no fato de que casos multibacilares desempenham papel fundamental na manutenção da endemia. Fato este já abordado ao se discutir a dinâmica da transmissão da doença.

Apesar de especulativas as hipóteses de variação do efeito protetor do BCG para diferentes formas clínicas e de maior proteção para formas multibacilares pode-se considerar que aumento de cobertura vacinal entre contatos proporcionaria uma intervenção relevante na cadeia epidemiológica da hanseníase.

Embora os achados deste estudo sejam concordantes com parte da literatura, como já foi exposto na introdução desta dissertação, existem resultados discordantes. Vale lembrar o estudo realizado na Birmânia (KYAW LWIN et al, 1985) que mostra um baixo nível de proteção contra hanseníase, aproximadamente 20%, e na Índia que ao final de dez anos, a proteção observada foi de 25% (TRIPATHY,1984).

Além das hipóteses já levantadas para explicar esta variação de achados, salienta-se que este estudo se dá em população de contatos. Tal população por incluir familiares de casos primários, apresenta composição genética particular. Apesar de não ser do escopo deste estudo a discussão da suscetibilidade genética e probabilidade de desenvolver infecção e/ou doença, deve-se pensar se este fato pode ou não interagir com a proteção conferida pelo BCG.

O risco de ter hanseníase entre os contatos de casos primários multibacilares mostrou-se aproximadamente quatro vezes maior quando comparado a contatos expostos a casos paucibacilares, sendo um achado esperado, concordante com a literatura. Segundo RAO e colaboradores (1975), taxas de ataque secundário variam de acordo com o tipo de hanseníase do caso índice aumentando significativamente quando o mesmo é da forma bacilífera. Apesar do risco de adquirir hanseníase não ser explicado unicamente pela exposição a um caso contagioso atribui-se à carga bacilar do paciente papel importante no mecanismo de transmissão.

Má classificação da doença, bem como da exposição, são possíveis fontes de erro em estudos de caso-controle. Alguns autores discutem que a má clas-

sificação não diferencial pode subestimar o verdadeiro risco relativo, no caso do estudo caso-controle a "odds ratio", e portanto resultar em diminuição do efeito protetor (FLEISS,1981; KLEINBAUM et al, 1982; GREEN,1983; FUNG & HOWE, 1984). YOUNG & HERSHFIELD (1986) notaram que a correção da má classificação do "status" vacinal do BCG aumentou o efeito protetor em população infantil indígena no Canadá. SMITH (1987) também menciona o problema e relata estudos no contexto da tuberculose que verificaram taxas de falso positivos e falso negativos na ordem de 5% e 10%, respectivamente. Verificou-se no presente estudo que trabalhando com situações hipotéticas de má classificação da exposição, a eficácia vacinal sofre apenas pequenas variações. Assim é improvável que má classificação da exposição tenha introduzido importante viés nos resultados encontrados.

A ausência de informação quanto a presença ou ausência de cicatriz de BCG é mais frequente entre os casos em comparação aos controles. Possivelmente isto ocorreu já que ao detectar-se um contato doente a preocupação dos técnicos responsáveis pelo atendimento é com o tratamento e não mais com uma possível profilaxia. A ausência da informação é independente da condição de ser ou não vacinado, portanto não deve ter introduzido viés de seleção.

A média de idade dos casos e controles neste estudo é igual, no entanto a idade ao vacinar para ambos os grupos não é informação disponível. É pouco provável que todos os indivíduos tenham sido vacinados após a exposição a um caso de hanseníase no domicílio. Ainda que esta hipótese fosse verdadeira,

a possibilidade de uma mudança na resposta imune após vacinação com BCG é concebida por alguns autores (ROSEMBERG et al, 1952; PEREIRA & ALEIXO, 1952; STONER, 1981; FINE, 1982) . Sendo assim, em se tratando de vacinação de contatos de hanseníase, a disponibilidade de uma vacina que proteja contra formas mais severas da doença deve ser pensada como alternativa no programa de controle. Concorda-se com MULIYIL (1991) quando este propõe outros estudos que discutam o efeito da relação temporal entre a vacinação e exposição ao *M.leprae* para avaliar mais apropriadamente o grau de proteção conferido pelo BCG.

Neste estudo após ajustamento de cada uma das variáveis de confusão: idade, sexo, forma clínica do caso primário, tipo de contato e parentesco através de análise estratificada não se verificou modificações significativas nas estimativas da eficácia vacinal.

Em Uganda (STANLEY et al, 1981) a proteção pelo BCG-ID não mostrou-se influenciada por idade à vacinação, sexo, ou sensibilidade à tuberculina. Na Birmânia (KYAW LWIN et al, 1985) a idade, sexo, tipo de contato e lote da vacina modificaram o efeito protetor. Estudo realizado na Nova Guiné (BAGSHAWE et al, 1989) não mostrou diferença significativa da eficácia vacinal com relação ao sexo, no entanto houve modificação ao se analisar por faixa etária.

Há evidência de interação ao se controlar a associação do BCG e hanseníase por idade. O decréscimo do efeito protetor do BCG com o tempo é relatado em alguns estudos. Provavelmente as faixas etárias mais jovens apresentam um intervalo entre a vacinação e a exposição à fonte de infecção menor do que nas faixas etárias mais avançadas. BAGSHAWE e colaboradores (1969), registram que com o prolongamento do período de observação verifica-se a diminuição na eficácia vacinal. Em Uganda (STANLEY et al, 1981), após oito anos de seguimento observou-se diminuição no efeito protetor do BCG, embora os resultados indiquem que este se mantém até treze anos após a vacinação. Esta hipótese explicaria a maior proteção do BCG verificada na faixa etária de zero a nove anos de idade.

A análise estratificada da associação entre BCG e hanseníase por parentesco poderia indicar interação já que as estimativas pontuais para cada estrato se mostraram diferentes, embora o teste de heterogeneidade do OR não a tenha

sugerido. Parece haver maior proteção para a categoria “avós” em relação a “pais” e “sem parentesco”. No entanto estes resultados não fazem sentido do ponto de vista biológico, o que é sugestivo de variação aleatória dado o pequeno número de casos nas categorias “avós” e “sem parentesco”. O mesmo fato ocorre quando analisamos a análise estratificada por tipo de contato.

SMITH (1982) argumenta que estudos prospectivos para avaliação da eficácia da vacina BCG em tuberculose são custosos e é necessário um longo tempo para se analisar os resultados. Apesar de reconhecer a importância deste tipo de estudo, o autor propõe um método que permita avaliar retrospectivamente a eficácia de campanhas anteriores de vacinação com BCG. Sugere o delineamento tipo caso-controle, discutindo as vantagens de sua utilização em diferentes regiões para monitorar programas de vacinação e estudar as variações do efeito protetor.

Podemos extrapolar os argumentos anteriores para estudos de eficácia vacinal na hanseníase. Sendo uma doença crônica de longo período de incubação estudos prospectivos são praticamente inviáveis, é necessário que se tenha alternativas rápidas e de baixo custo para discutir questões de especial relevância para o programa de controle, permitindo assim, a otimização de recursos aliado a resultados satisfatórios.

RODRIGUES e colaboradores (1992) reconhecem a importância de se avaliar a eficácia protetora do BCG contra hanseníase dentro da rotina do programa antes de se considerar novas possibilidades de vacinação.

A temática abordada nesta dissertação vai de encontro a este argumento e realiza um estudo de caso-controle para avaliação de eficácia vacinal do BCG, em contatos de pacientes de hanseníase submetidos a investigação epidemiológica em serviço de saúde especializado. Diante das controvérsias quanto ao valor do BCG na profilaxia da hanseníase, já mencionadas anteriormente, procura-se subsidiar, com os resultados encontrados, discussões futuras no âmbito do programa brasileiro de controle da hanseníase.

7 - CONCLUSÕES

- ♦ Há evidências que a vacina BCG intradérmica proporciona considerável efeito protetor em contatos de hanseníase;
- ♦ Verificou-se efeito protetor do BCG-ID para formas paucibacilares e multibacilares de hanseníase. Apesar das ressalvas quanto à análise das formas bacilíferas;
- ♦ Os resultados encontrados no estudo ratificam as recomendações atuais do Ministério da Saúde de seguirem aplicando o BCG-ID em contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase independente da forma clínica. Assinala-se que é conveniente a extensão da cobertura vacinal neste grupo de risco;
- ♦ *As variáveis idade, sexo, forma clínica do caso primário, tipo de contato e parentesco, não se mostraram como variáveis de confusão;*
- ♦ Ocorreu interação multiplicativa entre BCG e idade, provavelmente devido ao tempo decorrido entre a vacinação e exposição à fonte de infecção;

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AGIS,F., SCHLICH,P., CARTEL,J.-L., et al. Use of anti-*M.leprae* phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy.**International Journal of Leprosy**, v.56, n.4, p.527-533, 1988.
- 2 - AMATO NETO, V., BALDY, J. L. S., SILVA, L.J. **Imunizações**. São Paulo: Sarvier, 1991. 225 p.
- 3 - ALMEIDA FILHO,N., ROUQUAYROL,M.Z. **Introdução a epidemiologia moderna**. Salvador-Rio de Janeiro: APCE Produtos do Conhecimento/ ABRASCO, 1990.
- 4 - ANDRADE, V.L.G. **Características epidemiológicas da hanseníase em área urbana: município de São Gonçalo - Rio de Janeiro**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1990.
- 5 - ASHAMALLA,M.D. Impact of leprosy on family and intimate relationships. **International Journal of Leprosy**, v.5, n.26, p.305 - 307, 1987.
- 6 - AZULAY,R.D, CONVIT,J.. A intradermoreação de Mitsuda em pessoas sãs em país não endêmico de lepra. **II Conf.Panamer. de Lepra**, Rio de Janeiro, v.1, p.143, 1946.
- 7 - BADGER, F. L. Epidemiology. In: COCHRANE, M. D.,DAVEY,T.F. **Leprosy in Theory an Practice**, 2.ed., Bristol: Jonh Wright & Sons Ltda, 1964.
- 8 - BAGSHAWE, A. , SCOTT, G .C ., RUSSELL, D .A. , et al. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-79. **Bulletin of The World Health Organization**, v.67, n.4, p.389 - 399, 1989.
- 9 - BECHELLI, L.M. O tempo de incubação da lepra. **Revista Brasileira de Leprologia**, v.4, p.355-360, 1936.
- 10 - BECHELLI,L.M., ROTBERG,A. **Compêndio de Leprologia**, 2.ed., Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Saúde, Serviço Nacional de Lepra,1956.
- 11 - BENENSON, A.S. **El control de las Enfermedades Transmisibles en el Hombre**, Washington: OPS, 1972.

- 12 - SIMPÓSIO SOBRE PROFILAXIA DA LEPROSA (1962, Rio de Janeiro).
Simpósio sobre profilaxia da lepra, Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Leprologia, 1964. 574 p.
- 13 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão de Pneumologia Sanitária. Campanha Nacional Contra Tuberculose. **Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3.ed.rev. Rio de Janeiro: CNCT/NUTES, 1992. 174p.
- 14 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. **Manual de Normas para o controle da Tuberculose**, 3.ed., Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1989. 36p.
- 15 - BRASIL. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Dermatologia Sanitária. **Hanseníase — Uma endemia Ascendente no Brasil**. Brasília, 1990. (mimeo.).
- 16 - BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Gerência Técnica de Pneumologia Sanitária. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Programa Nacional de Controle de Tuberculose. **Reunião de Avaliação Operacional e Epidemiológica do PNCT na década de 80**. Brasília, 1992. (mimeo.).
- 17 - BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. **Avaliação Independente do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase**. Relatório Final, Brasília, 1992. (mimeo.).
- 18 - BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. **Guia de controle da Hanseníase**, Brasília: 1993. 160p. ilustr.
- 19 - BRENNAN, P.J., BARROW, W.W. Evidence for species-specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. **International Journal of Leprosy**, v.48, p.382-387, 1987.
- 20 - BROWNE, S.G. The age of onset of leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.33, n.3, p.267-272, 1965.

- 21 - BURGESS, P.J., FINE, P.E.M., PONNIGHAUS, J.J., DRAPER, C. Serological tests in leprosy. The sensitivity, specificity and predictive value of ELISA tests based on phenolic glycolipid, antigens and the implications for their use in epidemiological studies. *Epidem. Infect.*, v.101, p.159-171, 1988.
- 22 - CALVETE, C., DOMÍNGUEZ, G., IRURZUN, R.N. Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG. *Bol. Of Sanit. Panam*, v.100, n.3, p.300-308, 1986.
- 23 - CAMARGOS, P.A.M., GUIMARÃES, M.D.C. BCG: A eficácia rediscutida. *Jornal de Pediatria*, v.64 n.11/12, p.491-495, 1988.
- 24 - CAMPBELL, G.A.M. Contribuição ao estudo do envolvimento hepático em pacientes de hanseníase nas formas dimorfa e virchowiana em surto reacional (avaliação clínica, laboratorial e histopatológica de 20 pacientes no Hospital Universitário de Brasília). Dissertação (Mestrado em Dermatologia) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 1982.
- 25 - CESTARI, T.F. Hanseníase na infância. Estudo epidemiológico e clínico-evolutivo dos casos ocorridos em menores de 8 anos no Estado do Rio Grande do Sul no período de 1940 a 1988. Dissertação (Mestrado em Medicina) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1990.
- 26 - CLEMENS, J. D. , CHUONG, J. J. H. , FEINSTEIN, A. R. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *Jama*, v.249, n.17, p.2362 - 2369, 1983.
- 27 - CONVIT, J. Studies of Leprosy in the German Ethnic Group of Colonia Tovar, Venezuela. V. The morbidity rates in BCG-vaccinated and unvaccinated groups during five years. *International Journal of Leprosy*, v.24 n.3, p.269-275, 1956.
- 28 - CONVIT, J., PINARDI, M.E., ROJAS, F.A., et al. Test with three antigens in leprosy endemic and non-endemic areas. *Bull. WHO*, n. 52, p.193-98, 1975.
- 29 - CONVIT, J. SAMPSON, C. , Z ÑIGA, M. , et al. Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy:

- preliminary results. *The Lancet*, v.339, n.22, p.446 - 450, 1992.
- 30 - COSTA, N.R. **Lutas urbanas e controle sanitário: origens das políticas de saúde no Brasil.** Rio de Janeiro: Vozes, 1985.
- 31 - DAVEY, T.F., REES, R.T.W. The Nasal Discharge in Leprosy: Clinical and Bacteriological Aspects. *Leprosy Review*, v. 45, p.121-134, 1974.
- 32 - DEAN, A.G., DEAN, J.A., BURTON, A.H., et al. **Epi Info, Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro-computers.** Atlanta: Centers for Disease Control, 1990.
- 33 - DINIZ, O. **Profilaxia da Lepra** (Evolução e aplicação no Brasil), Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Medicina Militar, 1960.
- 34 - DOULL, J.A., GUINTO, R.S., RODRIGUEZ, J.N., et al. The incidence of leprosy in Cordova an Talisay, Cebu, P.I., *International Journal of Leprosy*, v.10, p.107-131, 1942.
- 35 - DOULL, J.A., GUINTO, R.S., MABALAY, M.C. Effect of BCG vaccination , lepromin testing and natural cause in inducing reactivity to lepromin and to tuberculin. *International Journal of Leprosy*, v.25, n.1, p.13-32, 1957.
- 36 - DUUPPRE, N.C., ALVIM, M.F.S., GALLO, M.E.N., et al. Fatores envolvidos na reatividade ao PPD em pacientes com doença de Hansen. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 6, n.2, p.175 - 185, 1990.
- 37 - FERNANDEZ, J.M.M. Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Rev.Arg.Dermatosif.*, Buenos Aires, v. 23, p.425, 1939.
- 38 - FINE, P.E.M. Immunogenetics of susceptibility to leprosy, tuberculosis, and leishmaniasis. An epidemiological perspective, *International Journal of Leprosy*, v.49, p.237-454, 1981.
- 39 - FINE, P.E.M. Leprosy, The epidemiology of a slow bacterium, *Epidemiologic Reviews*, v.4, p. 161-188, 1982.
- 40 - FINE, P.E.M. The BCG story: lessons from the past and implications for the future, *Reviews of Infections Diseases*, v.II, p. S353-S359, 1989. Suppl2.
- 41 - FINE, P.E.M., PONNIGHAUS, J.M., MAINE, N.P., et al. Protective efficacy

- of BCG against leprosy in Northern Malawi, **The Lancet**, v.30, p. 499-502, 1986.
- 42 - FINE, P. E. M., PONNIGHAUS, J. M., MAINE, N. P. The relationship between delayed type hypersensitivity and protective immunity induced by mycobacterial vaccines in man. **Leprosy Review**, v.57, p.275 - 283, 1986. Suppl.2.
- 43 - FINE, P.E.M. Refletions on the Elimination of Leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.60, n.1, p.71-80, 1992.
- 44 - FINE, P.E.M. Natural history of leprosy - aspects relevant to a leprosy vaccine. **International Journal of Leprosy**, v.51, n.4, p.553-558, 1983.
- 45 - FLEISS, J.L. **Statistical Methods for Rates and Proportions** ,New York: John Wiley & Sons, 1981.
- 46 - FOSS, N. , CALLERA, F. , ALBERTO, F.L. Anti-PGL 1 levels in leprosy patients and their contacts. **Brazilian J. Med.Biol. Res.**, v.26, p.43 - 51, 1993.
- 47 - FOUCAULT, M. **História da Loucura**, São Paulo: Perspectiva, 1978.
- 48 - FREEMAN,J., HUTCHISON,G. Prevalence,incidence and duration. **American Journal of Epidemiology**, v.112, n.5, p.707 - 723, 1980.
- 49 - FUNG,K.Y., HOWE,G.R. Methodological issues in case-control studies III:- the effect of joint misclassification of risk factors and confounding factors upon estimation and power. **International Journal of Epidemiology**, v.13, n.3, p.366 - 370, 1984.
- 50 - GARRIDO NEVES,R. Vacinoterapia na hanseníase. **An.Bras.Dermatol.**, v.65, n.5, p. 228 - 230, 1990.
- 51 - GODAL,T., NEGASSI, K. Subclinical infection in Leprosy, **British Medical Journal**, v.3,p. 557-559, 1973.
- 52 - GONZALEZ - ABREU,E., GONZALEZ,A. Seroreactivity against the **Mycobacterium leprae** phenolic glycolipid - I in mycobacteria infected or stimulated group or individuals. **Leprosy Review**, v.58, p. 149 - 154, 1987.
- 53 - GREELAND,S. The effect of misclassification in the presence of covariates.

- American Journal of Epidemiology**, v.112, n.4,p. 564 - 569, 1980.
- 54 - GREELAND,S. , THOMAS,D.C. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. **American Journal of Epidemiology**, v.116, n.3, p.547 - 553, 1982.
- 55 - GREELAND,S. Classification schemes for epidemiologic research designs. **J.Clin.Epidemiolog.**, v.41, n.8, p.715-716, 1988.
- 56 - GREEN, M. Use of predictive value to adjust relative risk estimates biased by misclassification of outcome status. **American Journal of Epidemiology**, v.117,n.1,p. 98 - 105, 1983.
- 57 • HARBOE, M. The immunology of leprosy. In: HASTINGS, R. C.(Org.). **Leprosy.- (Medicine in the tropics series)** cap.IV, p.53 - 87, 1. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne, 1985.
- 58 - HUANG, C.L.H. The transmission of leprosy in man, **International Journal of Leprosy**, v.48, p.309-318, 1980.
- 59 - HUNTER,S. & BRENNAN,P.J. A novel phenolic glycolipid from **Mycobacterium leprae** possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **Journal of Bacteriology**, v.147, n.3 , p.728 - 735, 1981.
- 60 - HUNTER,S.W., FUJIWARA,T.,BRENNAN,P.J. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of **Mycobacterium leprae**. **J.Biol.Chem.**, v.257, p.15072- 15078, 1982.
- 61 - IRGENS,L.M. Secular trends in leprosy: increase in age at onset associated with declining rates and long incubation periods. **International Journal of Leprosy**, v.53, n.4, p.610-617, 1985.
- 62 - JESUDAKAN,K., BRADLEY,D., SMITH,P.G., et al. Incidence rates of leprosy among household contacts of "primary cases", **Indian Journal of Leprosy**, v.56, p.600-613, 1984.
- 63 - JOPLING,W.H., McDOUGALL, A.C. **Manual de Hanseníase**. 4.ed.Rio de Janeiro: Livraria Atheneu Editora, 1991.
- 64 - KLEINBAUM, D. G. , KUPPER, L. L. , MORGENSTERN, H. **Epidemiologic research. Principles and quantitative methods**. Belmont,California:

Lifetime Learning Publications, 1982.

- 65 - KOUMANTAKI,G.I., KATSOUYANNI,K.M., KAKLAMANI,E.P., et al. An investigation of family size and birth order as risk factors in leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.55, n.3, p.463-467,1987.
- 66 - KWAW LWIN, SUNDARESAN,T., GYL,M.M., et al. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. **Bulletin of the World Health Organization**, v.63, n.6, p.1069 - 1078, 1985.
- 67 - LAST,J.M. **Diccionario de Epidemiologia**. Barcelona: Salvat Editores, 1989.
- 68 - LEIKER,D.L. On the mode of transmission of *Mycobacterium leprae* **Leprosy Review**, v.56, p.600-613, 1984.
- 69 - LOMBARDI,C., FERREIRA,J., MOTTA,C., et al. **Hanseníase: epidemiologia e controle**. São Paulo: Imprensa Oficial , 1990. 85 p.
- 70 - MACHIN,M. A possible mode of entry to the body of *Mycobacterium leprae*, **Leprosy Review**, v.59, p.87-89, 1988.
- 71 - MACMAHON,B., PUGH,T.F. **Epidemiology: principles and methods**, Boston: Little, Brown and Company, 1970.
- 72 - MANTEL,N., HAENSZEL,W. Aspectos estadísticos del análisis de datos de estudios retrospectivos de enfermedades.In: **El desafío de la epidemiologia. Problemas y lecturas seleccionadas**. Washington: OPAS, 1988. p. 575 - 597 (Publicación Científica N. 505)
- 73 - MENZEL,S., BJUNE, G., KRONVALL, G. Lymphocyte transformation test in healthy contacts of patients with leprosy.II.Influence of consanguinity with the patient, sex, and age. **International Journal of Leprosy**, v.47, n.2, p.153-159.
- 74 - MIETTINEN,O., COOK,F. Counfounding essence and detection. **American Journal of Epidemiology**, v.114, n.4, p.593 - 603, 1981.
- 75 - MIETTING,O. Design options in epidemiologic research. **Scand.J.Work Environ. Healh.**, v.8, p.7-14,1982. suppl.1
- 76 - MIETTING,O. The "case-control" study: valid selection of subjects.

- J.Chron.Dis., v.38, n.7, p.543 - 548, 1985.
- 77 - MOTTA,C.P., BORGES,M.V. La lepra en las Américas. In: **Seminario Bolivariano sobre el control de la lepra**. Washington: OPAS,1983.
- 78 - MULIYIL,J., NELSON,K.E., DIAMOND,E.L. Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case control study, **International Journal of Leprosy**, v.59, n.2, p.229-236, 1991.
- 79 - NORDEENN, S.K. The epidemiology of leprosy. In: HASTINGS,R.C. :**Leprosy**, p.15-30, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985.
- 80 - NOORDEEN,S.K. & NEELAN,P.N. Extended studies on chemoprophylaxis against leprosy. **Indian Journal of Medical Research**, v.67, p.515 - 527, 1978.
- 81 - NOORDEEN,S.K. Epidemiological considerations in vaccine trials in leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.51, n.4, p.556 - 558, 1983.
- 82 - NOORDEEN, S.K. Evolutation of tuberculoid leprosy in a community. **Leprosy in India**, v.47, p.85 - 93, 1975.
- 83 - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Manual para o controle de lepra**.2.ed. Washington, 1989.
- 84 - ORENSTEIN, W.A., BERNIER, H. R., HINMAN, R. A. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. **Epidemiologic Reviews**, v.10, p.212-241, 1988.
- 85 - ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Epidemiologia de la Lepra en relación con la lucha anti-leprosa**.Ginebra: 1985 (Serie de Informes Técnicos)
- 86 - PADUNGCHAN, S. , KONJANART, S. , KASIRATTA, S. et al. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. **Bulletin of the World Health Organization**, v.64, n.2, p.247 - 258, 1986.
- 87 - PEDLEY,J.C. The presence of *Mycobacterium leprae* in Human Milk. **Leprosy Review**, v.38,p. 239-242, 1967.
- 88 - PENNA, G.O., DIAS, E.P., NUNES, F.A., et al. A área de dermatologia sanitária e o sistema único de saúde - SUS. Brasília: Ministério da Saú-

de, Gerência Nacional de Dermatologia Sanitária, 1991 (mimeo).

- 89 - PEREIRA,A., & ALEIXO,J. Relação de fatores que influem ou não na viragem do Mitsuda. **Arq.Min.Leprol**, v.4,p. 289 - 293. 1954.
- 90 - PONNIGHAUS, J. M. , FINE, P.E. M. , STERNE, J. A. C. , et al. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. **The Lancet**, v.339, n.14, p.636 - 639 , 1992.
- 91 - PRASAD,K.V.N., ALI,P.M. Some aspects in the epidemiology of leprosy (study of multiple case families), **Leprosy Review** v.38, n.1, p.49-56, 1966.
- 92 - PRASAD,K.V.N., ALI,P.M. Incubation period of leprosy. **Indian Journal of Medical Research**, v. 55, p. 29-42, 1967.
- 93 - PONNIGHAUS,J.M. & FINE, P.E.M. Sensibilizaaton studies with potential leprosy vaccine preparations in Northern Malawi. **International Journal of Leprosy**, v. 54, n.1 , p.25-37, 1986.
- 94 - RAO,P.S.S., KARAT,A.B.A., KARAT,S. Epidemiological studies in leprosy in Gudiyatham Taluk II. Patterns of familial aggregation of leprosy in an Endemic Area,**Leprosy Review**, v.40, p.93-98, 1969.
- 95 - RAO,P.S.S., KARAT,A.B.A., KALIAPERUMAL,V.G.,et al. Transmission of leprosy within households,**International Journal of Leprosy**, v.43, p. 45-54, 1975.
- 96 - RAO,P.S.S., JESUDASAN,K., MANI, K., et al. Impact of MDT on incidence rates of leprosy among household contacts. Part 1. baseline data. **International Journal of Leprosy**, v.57, n.3, p.647 - 651, 1989.
- 97 - RIDLEY,D.S., JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system.**International Journal of Leprosy** ,v.34, n.3, p. 255-273, 1966.
- 98 - RODRIGUES,M.L.O., SILVA,S.A., NETO,J.C.A., et al. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in central Brazil, **International Jornal of Leprosy**, v.60, n.3, p.335-338, 1992.
- 99 - RODRIGUES,L., KIRKWOOD,B. Case-control designs in the study of

- common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption
 an the choice of sampling scheme for controls. **International Journal of
 Epidemiology**, v.19,n.1, p.205 - 213, 1990.
- 100 - ROTBERG,A. A "improvável" vacinação anti-hansênica. **Hansenologia
 Internationalis**, v.7, n.2, p.69-70, 1982.
- 101 - ROTBERG,A. & BECHELLI,L.M. The Mitsuda reaction in a nonleprous
 area. **International Journal of Leprosy**, v.18, n.2, p.209 - 220, 1950.
- 102 - ROTTA,O. **Avaliação da reação tecidual dos hansenianos polares ao
 BCG intradérmico**. Tese (Doutorado em Medicina) - Escola Paulista de
 Medicina, 1986.
- 103 - ROZEMBERG,J., SOUZA CAMPOS, N., AUN,J.N. Da relação
 imunobiológica entre tuberculose e lepra. VII - Positvação remota do
 Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral. **Rev. Bras.Leprol.**, v.20, n.2,
 p. 84 - 95, 1952.
- 104 - SAAD,M.H., MEDEIROS, M.A., GALLO, M.E.N., et al. IgM Immunoglobulins
 reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *Mycobacterium leprae*
 in sera of leprosy patients and their contacts. **Mem.Inst.Oswaldo Cruz**,
 v.85, n.2, p.191- 194, 1990.
- 105 - SAAD,M.H., MEDEIROS,M.A., GALLO, M.E.N., et al. Use of the anti-
 PGL-I antibody Elisa and the Mitsuda reaction in early diagnosis of
 leprosy. **Brazilian J.Med.Biol.Res.**, v.24, p.801 - 805, 1991.
- 106 - SAMPAIO, E. P. , MOREIRA, A. L. , KAPLAN, G., et al. *Mycobacterium
 leprae* — induced interferon — gamma production by household contacts
 of leprosy patients: association with development of active disease. **The
 Journal of Infectious Diseases**, v. 164, n.5, p.990-993, 1991.
- 107 - SAMUEL,N.M., NEUPANI,K., LOUDON,J., et al. Vaccination of leprosy patients
 and healthy contacts. **Indian Journal of Leprosy**, v.57, n.2, p.288 - 296, 1985.
- 108 - SCHLESSELMAN,J.J. **Case-Control Studies, Design, Conduct, Analysis**.
 New York: Oxford University Press, 1982.
- 109 - SHAPIRO, C. , COOK, N. , EVANS, D. , et al. A case-control study of BCG

- in Cali, Colombia. **International Journal of Leprosy**, v.14, n.3, p.441 - 446, 1985.
- 110 - SMITH,P.G. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. **Tubercle**, v.62, p.23-35, 1982.
- 111 - SMITH, P. G. , RODRIGUES, L. C. , FINE, P. M. Assessment of protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. **International Journal of Leprosy**, v.13, n.1, p.87 - 93, 1984.
- 112 - SMITH, P. G. Evaluating Interventions against tropical diseases. **Int.J.Epidemiol**, v.16, p.159-166,1987.
- 113 - SOUZA CAMPOS, N.S., ROTBERG, A. Reações precoces e tardias à lepromina.**Rev.Bras.Leprol.**, v.1, n.15, p.29 - 36, 1947.
- 114 - SOUZA ARAÚJO,H.C. **História da Lepra no Brasil: períodos colonial e monárquico (1500-1889).**Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1946. V.1
- 115 - STANFORD,J.L., SHEIKH,N., BOGLE,G. , et al. Protective effect of BCG in Ahmednagar, India. **Tubercle** v. 68, p.169-176, 1987.
- 116 - STANLEY,S.J., HOWLAND,C., STONE,M.M., et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results,**J.Hyg.Camb.**,v. 87,p. 233-248, 1981.
- 117 - STONER,G.L., BELEHU,A., NSIBAMBI,J., et al. Bordeline tuberculoid leprosy following BCG vaccination. A Case Report,**International Journal of Leprosy**, v.49, n.1, p.16-20, 1981.
- 118 - TALHARIS., GARRIDO NEVES, R. **Hanseníase**. 2.ed., Manaus: ISEA, 1989. 144 ilustr.
- 119 - TRIPATHY,S.P. BCG trial in leprosy in India. **Indian Journal of Leprosy**, v.56, p. 686 - 687, 1984.
- 120 - WORLD HEALTH ORGANIZATION, **WHO Expert Comittee on Leprosy**, 768, Thecnical Report Series, Geneva, 1988.
- 121 - WICKRAMARATNE,P.J., HOLFORD,T.R. Counfounding in epidemiologic studies: the adequacy of the control group as a measure of

confounding, **Biometrics**, v.43, p.751 - 765, 1987.

122 - WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Weekly Epidemiological Record**, n. 21, may, 1992.

123 - WORTH, R.M. & WONG, K.O. Further Notes on the incidence of leprosy in Hong Kong children living with a lepromatous parent. **International Journal of Leprosy**, v.30, n.3, p.744-748, 1971.

24 - ULRICH, M., SMITH, P. G. , SAMPSON, C., et al. IgM antibodies to native phenolic glycolipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. **International Journal of Leprosy**, v.59, n.3, p. 405-415, 1991.

125 - YOUNG, K. T. , HERSHFIELD, E. S. A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among canadian indians. **AJPH**, v.76, n.7, p.783 - 786, 1986.

Tabelas

TABELA 1

POPULAÇÃO BASE SEGUNDO SEXO E FAIXA ETÁRIA

		CASOS		CONTROLES		TOTAL
		Nº	%	Nº	%	Nº
Sexo	feminino	36	47,4	485	51,8	52
	masculino	40	56,6	452	48,2	49
Faixa etária	0 - 9	28	36,8	324	34,6	35
	10 - 19	24	31,6	294	31,4	31
	20 - 29	24	31,6	319	34,0	34

TABELA 2

DISPONIBILIDADE DE INFORMAÇÃO QUANTO A CICATRIZ DE BCG NA
POPULAÇÃO BASE SEGUNDO SEXO E FAIXA ETÁRIA

		CASOS				CONTROLES			
		INFORMAÇÃO				- BCG			
		SIM		NÃO		SIM		NÃO	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SEXO	Feminino	28	77,8	8	22,2	470	96,9	15	3,1
	Masculino	37	92,5	3	7,5	434	96,0	18	4,0
FAIXA ETÁRIA	0 - 19	23	82,1	5	17,5	316	97,5	8	2,5
	10 - 19	21	87,5	3	12,5	287	97,6	7	2,4
	20 - 29	21	87,5	3	12,5	301	94,4	18	5,6

TABELA 3

CASOS DE HANSEÍASE POR SEXO, IDADE, FORMA CLÍNICA, BACTERIOSCOPIA,
MITSUDA, GRAU DE INCAPACIDADE E CICATRIZ DE BCG

IDENTIFICAÇÃO	SEXO	IDADE (Anos)	FORMA CLÍNICA	BACTERIOSCOPIA	MITSUDA (mm)	GRAU DE INCAPACIDADE	CICATRIZ DE BCG
A.C.S.S.	F	14	HI	Negativa	4	GR0	Ausente
S.S.S	M	21	HI	Negativa	4	GR1	Presente
J.F.A	M	25	HI	Negativa	5	GR0	Presente
D.L.D.C	F	20	BT	Negativa	4	GR1	Presente
V.S.S	F	11	HI	Negativa	7	GR1	Presente
D.L.R.S	M	6	HI	Negativa	3	GR0	Ausente
R.R.G	F	27	HI	Negativa	0	GR0	Ausente
C.M.M	F	11	HI	Negativa	5	GR0	Ausente
P.C.T.M.	M	20	BT	Negativa	4	GR0	Presente
M.R.P.S	F	20	TT	Negativa	4	GR0	Ausente
W.C.A	M	9	BT	Negativa	3	GR0	Ausente
S.L.B	M	10	LL	Positiva	0	GR0	Ausente
L.L.B	F	15	BL	Positiva	0	GR0	Ausente
E.L.B	F	17	BL	Positiva	0	GR0	Ausente
V.C.I	M	22	HI	Negativa	0	GR1	Ausente
S.S.R	F	24	BT	Negativa	4	GR0	Presente
L.A.R.S	M	7	HI	Negativa	3	GR0	Presente
R.F.N	M	17	HI	Negativa	0	GR0	Ausente
S.S.R	F	19	BT	Negativa	3	GR0	Presente
M.A.O.S	M	19	HI	Negativa	5	GR0	Presente
J.R.S	M	15	BT	Negativa	4	GR0	Ausente
H.N.M	M	11	BL	Positiva	0	GR0	Ausente
G.N.M	M	25	LL	Positiva	0	GR1	Presente
I.M.S	F	21	LL	Positiva	0	GR0	Presente
J.A.S	M	21	BT	Negativa	4	GR0	Ausente
N.A.S	F	28	BT	Negativa	3	GR0	Ausente
N.S	M	5	BT	Negativa	3	GR0	Ausente
P.S.B	F	7	HI	Negativa	0	GR0	Presente
G.S.O	M	8	BL	Positiva	0	GR0	Ausente
P.S.F.S	M	9	HI	Negativa	4	GR0	Presente
W.S.S	M	10	BT	GR0	Ausente
E.A.N	F	23	HI	Negativa	7	GR0	Presente
E.S.C	F	28	HI	Negativa	8	GR0	Ausente
A.B.N	M	10	BT	Negativa	3	GR1	Ausente
C.R.B.N	M	16	BT	Negativa	6	GR0	Ausente
R.S.S	M	18	BT	Negativa	0	GR0	Ausente
M.F.S	M	5	HI	Presente
K.J.S	M	25	HI	Negativa	6	GR0	Presente
M.M.F	F	21	HI	Negativa	5	GR1	Presente
D.V.V	F	20	BT	Negativa	3	GR0	Presente
N.P.A	M	25	BT	Negativa	2	GR0	Presente
N.P.A	F	27	BT	Negativa	2	GR0	Presente
N.P.A	M	13	BT	Negativa	7	GR0	Ausente
L.V.G	F	6	BB	Positiva	0	GR0	Presente
A.S.G	F	7	BT	Negativa	5	GR0	Ausente
V.V.S	F	11	BT	Negativa	4	GR0	Presente
R.S.C	M	4	TT	Negativa	5	GR0	Presente
F.E.S.J	M	2	TT	Presente
P.J.F	M	26	HI	Negativa	5	GR0	Presente
A.P.S	M	3	TT	Negativa	7	GR0	Presente
T.R.A	M	5	TT	6	GR0	Presente
C.S.V	F	5	TT	5	Presente
R.R.A	M	8	TT	6	GR0	Presente
P.R.A	F	6	BT	Negativa	4	GR0	Presente
J.R.S	F	7	TT	Negativa	20	GR0	Ausente
V.S.S	M	21	BT	Negativa	5	GR0	Presente
A.M.S	M	3	TT	GR0	Presente
R.S.M	M	6	BT	Negativa	4	GR0	Presente
J.M.S	M	10	BB	GR0	Presente
S.P.N.R	F	3	TT	5	GR0	Presente
F.S.O	F	3	TT	Ausente
A.S.O	F	6	HI	Presente
C.A.S	F	18	BT	Negativa	4	GR0	Ausente
R.S.A	M	19	BB	Negativa	GR0	Presente
R.C.B	M	19	HI	Negativa	4	GR0	Presente

HI = Hanseníase Indeterminada

BT = Bordeline Tuberculóide

BB = Bordeline Bordeline

BL = Bordeline Lepromatoseo

TT = Tuberculóide Polar

FEZ = Reação de Fernandez

LL = Lepromatoseo Polar

PPD = Derivado Proteico Purificado

GR0 = Grau de Incapacidade 0

GR1 = Grau de Incapacidade 1

TABELA 4

MÉDIA DE IDADE DOS CASOS E CONTROLES

	Obs	Total	Média	Variância	Desvio Padrão		
CASOS	65	921	14,169	60,705	7,791		
CONTROLES	904	13057	14,444	73,988	8,602		
Diferença			-0,274				
	Mínimo	Percent.25	Mediana	Percent.75	Máximo	Moda	
CASOS	2,000	7,000	14,000	21,000	28,000	6,00	
CONTROLES	0,000	7,000	14,000	22,000	29,000	6,00	
Análise de Variância							
Variação	Soma dos quadrados	graus de liberdade	quadrado médio	F	valor-p		
Entre	4,564	1	4,564	0,062	0,798366		
Dentro	7 0696,261	967	73,109				
Total	74698,424	968					

TABELA 5

ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E EXPOSIÇÃO A CASOS PRIMÁRIOS MULTIBACILARES

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	60	684	744
Ausente	5	220	225
TOTAL	65	904	969

Análise de Tabela Simples

Odds ratio 3,86

Limite de confiança 95% (Cornfield) para $OR\ 1,47 < OR < 11,05^*$

* Cornfield não acurado. Limites exatos são preferíveis

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não Corrigido:	9,42	0,0021434 <--
Mantel-Haenszel:	9,41	0,0021548 <--
Com correção de: Yates	8,51	0,0035281 <--

*** Limites Exatos de Confiança***

Limite Inferior 95% Limite de Confiança = 1,54
 Odds Ratio = 3,86
 Limite Superior 95% Limite de Confiança = 12,46

TABELA 6

ASSOCIAÇÃO ENTRE CICATRIZ DE BCG E HANSENÍASE

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	38	701	739
Ausente	27	203	230
TOTAL	65	904	969

Análise de Tabela Simples

Odds ratio 0,41
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,23 < OR < 0,71

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	12,20	0,00047823 <---
Mantel-Haenszel:	12,20	0,00048147 <---
Com correção de Yates	11,16	0.00083252 <---

TABELA 7

ASSOCIAÇÃO ENTRE CICATRIZ DE BCG E HANSENÍASE PAUCIBACILAR (BT/TT)

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	19	701	720
Ausente	15	203	218
TOTAL	34	904	938

Análise de Tabela Simples

Odds ratio 0,37
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,17 < OR , 0,78

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	8,62	0,003326 <---
Mantel-Haenszel:	8,61	0,003343 <---
Com correção de: Yates	7,45	0,006352 <---

*****Limites exatos de confiança*****

Limite Inferior 95% Limite de confiança = 0,17
 Odds Ratio = 0,37
 Limite Superior 95% Limite de confiança = 0,79

TABELA 8

ASSOCIAÇÃO ENTRE CICATRIZ DE BCG E HANSENÍASE MULTIBACILAR

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	5	701	706
Ausente	5	203	208
TOTAL	10	904	914

Análise de Tabela Simples

Odds ratio 0,07
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,17 < OR < 1,17
 * Cornfield não acurado. Limites exatos são preferíveis.

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	4,23	0,03968 <---
Mantel-Haenszel:	4,23	0,03979 <---
Com correção de:	2,82	0,09328 <---
Yates		
Teste Exato de Fisher:		0,0544
		0,0544

Valor esperado na célula é menor do que 5. Teste de Fisher é recomendado.

*****Limites exatos de confiança*****

Limite Inferior 95% Limite de confiança = 0,07
 Odds Ratio = 0,29
 Limite Superior 95% Limite de confiança = 1,28

TABELA 9

MÉDIA DE IDADE DOS CASOS DE HANSENÍASE MULTI E PAUCIBACILARES

	Obs	Total	Média	Variância	Desvio Padrão
MULTIBACILARES	10	142	14,200	38,400	6,197
PAUCIBACILARES	55	779	14,164	65,547	8,096
Diferença			0,036		

	Mínimo	Percent.25	Mediana	Percent.75	Máximo	Moda
MULTI	6,000	10,000	13,000	19,000	25,000	10,000
PAUCI	2,000	6,000	14,000	21,000	28,000	3,000

Análise de Variância

Variação	Soma dos quadrados	graus de liberdade	quadrado médio	F	valor-p
Entre	0,011	1	0,011	0,000	0,986
Dentro	3885,127	63	61,669		
Total	3885,1384	64			

TABELA 10

MÁ CLASSIFICAÇÃO NO GRUPO DE VACINADOS E EFICÁCIA VACINAL
(Especificidade de 95% e Sensibilidade de 100%)

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	39	711	750
Ausente	26	193	219
TOTAL	65	904	969

Odds ratio = 0,41

Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR $0,23 < OR < 0,71$

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	12,05	0,000515 <---
Mantel-Haenszel:	12,05	0,000519 <---
Com correção de Yates	11,02	0,000903 <---

*****Limites exatos de confiança*****

Limite Inferior (95% de Confiança) = 0,24

Odds Ratio = 0,41

Limite Superior (95% de Confiança) = 0,72

Eficácia Vacinal = 59% (76% , 28%)

TABELA 11

MÁ CLASSIFICAÇÃO NO GRUPO DE NÃO VACINADOS E EFICÁCIA VACINAL
(Sensibilidade de 95% e Especificidade de 100%)

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	34	665	699
Ausente	31	239	270
TOTAL	65	904	969

Odds ratio = 0,39

Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,23 < OR < 0,68

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	13,63	0,0002271 <---
Mantel-Haenszel:	13,61	0,0002244 <---
Com correção de: Yates	12,59	0,0003874 <---

*****Limites exatos de confiança*****

Limite Inferior (95% de Confiança) = 0,23

Odds Ratio = 0,39

Limite Superior (95% de Confiança) = 0,68

Eficácia Vacinal = 61% (77% , 32%)

TABELA 12

MÁ CLASSIFICAÇÃO NO GRUPO DE NÃO VACINADOS E EFICÁCIA VACINAL
(Sensibilidade de 90% e Especificidade de 100%)

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	34	631	665
Ausente	31	273	304
TOTAL	65	904	969

Odds ratio = 0,47

Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,28 < OR < 0,81

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	8,62	0,0033270 <---
Mantel-Haenszel:	8,61	0,0033433 <---
Com correção de: Yates	7,83	0,0051515 <---

*****Limites exatos de confiança*****

Limite Inferior (95% de Confiança) = 0,28

Odds Ratio = 0,47

Limite Superior (95% de Confiança) = 0,82

Eficácia Vacinal = 53% (72% , 18%)

TABELA 13

SUMÁRIO DA ANÁLISE ESTRATIFICADA
ASSOCIAÇÃO ENTRE VACINAÇÃO BCG E HANSENÍASE

Variável Ajustada	Estratos	OR bruto	Qui-quadrado Sumário M-H*	Valor de p	OR ponderada M-H**	Intervalo Confiança 95% (Cornfield)	Limite Exato de Confiança
Nenhuma	-	0,41	12,20	0,000	-	0,23-0,71	-
Idade	0-9						
	10-19	0,41	11,77	0,000	0,39	0,23-0,67	0,22-0,69
	20-29						
Sexo	Masculino						
	Feminino	0,41	11,44	0,000	0,40	0,24-0,68	0,23-0,70
Forma Clínica Caso Primário	Paucibacilar						
	Multibacilar	0,41	11,35	0,000	0,40	0,23-0,70	0,23-0,71
Tipo de Contato	Introdomiciliar	0,41	0,001	0,43	0,25-0,74	0,25-0,74	0,25-0,75
	Extradomiciliar						
Parentesco	Avós/Netos	0,41	10,71	0,001	0,41	0,23-0,71	0,23-0,72
	Pais/Irmãos						
	Sem Parentesco						

* Qui-quadrado sumário - Qui-quadrado sumário de Mantel-Haenszel
MH

** OR ponderada - Odds Ratio ponderada de Mantel-Haenszel
MH

Lista de Anexos

- 1 - Informações epidemiológicas Brasil, macrorregiões e unidades federadas - 1991
 - 1.1 - Tabela 1: Coeficientes de prevalência e detecção e tendência da hanseníase segundo Brasil, macrorregiões e unidades federadas - 1991
 - 1.2 - Tabela 2: Casos novos de hanseníase segundo grupos de idade Brasil, macrorregiões e unidades federadas - 1991
 - 1.3 - Tabela 3: Percentual de avaliação da incapacidade nos casos novos de hanseníase Brasil, macrorregiões e unidades federadas - 1991
 - 1.4 - Tabela 4: Casos novos de hanseníase avaliados segundo grau de incapacidade, Brasil, macrorregiões e unidades federadas - 1991
- 2 - Detalhamento da análise estratificada
 - 2.1 - Análise estratificada BCG por idade
 - 2.2 - Análise estratificada BCG por sexo
 - 2.3 - Análise estratificada BCG por forma clínica
 - 2.4 - Análise estratificada BCG por parentesco
 - 2.5 - Análise estratificada BCG por tipo de contato
- 3 - Artigos correlatos publicados por ocasião do projeto de investigação
 - 3.1 - SAMPAIO,E.P., MOREIRA,A.L., KAPLAN,G., ALVIM,M.F.S., DUPPRE, N.C., MIRANDA,C.F., SARNO,E.N. *Mycobacterium leprae* — induced interferon-gamma production by household contacts of leprosy patients: association with development of active disease. *The Journal of Infections Diseases*,164 (5),1991.
 - 3.2 - DÜPPRE, N.C., ALVIM, M.F.S., GALLO, M E.N., NERY, J.A.C., SARNO, E.N. Fatores envolvidos na reatividade ao PPD em pacientes com doença de Hansen. *Cadernos de Saúde Pública*, V.G., n.2, p 175-185, 1990.

Anexo 1

TABELA 1

COEFICIENTES DE PREVALÊNCIA E DETECÇÃO E TENDÊNCIA DA HANSENÍASE
SEGUNDO BRASIL, MACRORREGIÕES E UNIDADES FEDERADAS - 1991

UNIDADE FEDERADA	PREVALÊNCIA		DETECÇÃO		TENDÊNCIA (% CRESC. ANUAL)
	Nº	COEF/1000	Nº	COEF/100.000	
BRASIL	250.066	1,71	30.094	20,59	5,00
NORTE	57.492	4,06	7.631	53,94	5,00
RO	3.940	3,49	660	58,39	5,00
AC	1.606	3,85	336	80,49	-1,00
AM	16.520	7,91	1.682	80,53	5,00
RR	639	2,96	93	43,10	9,00
PA	14.258	2,80	2.296	45,15	3,00
AP	722	2,50	136	47,05	2,00
MA	19.807	4,02	2.428	49,33	6,00
NORDESTE	31.819	0,85	5.836	15,58	11,00
PI	6.632	2,57	977	37,85	9,00
CE	6.627	1,04	1.240	19,52	11,00
RN	777	0,32	114	4,72	17,00
PB	1.302	0,41	346	10,81	19,00
PE	7.022	0,98	1.774	24,95	11,00
AL	932	0,37	136	5,41	13,00
SE	1.025	0,69	217	14,54	6,00
BA	7.502	0,64	1.032	8,74	12,00
SUDESTE	100.097	1,61	9.637	15,51	3,00
MG	34.944	2,22	2.328	14,78	3,00
ES	8.469	3,26	862	33,18	4,00
RJ	20.704	1,65	3.171	17,71	6,00
SP	35.980	1,15	3.276	10,50	1,00
SUL	29.325	1,33	1.849	8,37	2,00
PR	22.526	2,68	1.408	16,73	4,00
SC	3.171	0,70	258	5,69	7,00
RS	3.628	0,40	183	2,00	0,20
C. OESTE	31.333	3,03	5.141	49,72	7,00
MT	6.853	3,39	1.367	67,65	
MT e MS					10,00
MS	5.562	3,13	539	30,31	
GO	14.721	3,66	2.271	56,43	
GO e TO					8,00
TO	1.736	1,89	522	56,73	
DF	2.461	1,54	422	27,69	-2,00

FONTES: DERMATOLOGIA SANITÁRIA/CENEPI/FNS/MS

NOTAS: . Dado de prevalência do Rio de Janeiro foi estimado

. Tendência de crescimento anual (%) baseada na série histórica
1973-1991 (AJUSTE EXPONENCIAL)

TABELA 2

CASOS NOVOS DE HANSENÍASE SEGUNDO GRUPOS DE IDADE
BRASIL, MACRORREGIÕES E UNIDADES FEDERADAS - 1991

FAIXA ETÁRIA	0 - 14 ANOS		15 ANOS E MAIS		IGNORADA		TOTAL
	No	%	No	%	No	%	CASOS NOVOS
BRASIL	2.784	9,25	24.741	82,21	2.569	8,54	30.094
NORTE	1.325	17,36	6.303	82,60	3	0,04	7.631
RO	54	8,18	606	91,82	-	-	660
AC	56	16,67	280	83,33	-	-	336
AM	423	25,15	1.259	74,85	-	-	1.682
RR	8	8,60	85	91,40	-	-	93
PA	403	17,55	1.892	82,40	1	0,04	2.296
AP	23	16,91	111	81,62	2	1,47	136
MA	358	14,74	2.070	85,26	-	-	2.428
NORDESTE	652	11,17	4.889	83,77	295	5,05	5.836
PI	80	8,19	716	73,29	181	18,53	977
CE	109	8,79	1.097	88,47	34	2,74	1.240
RN	7	6,14	99	86,84	8	7,02	114
PB	37	10,69	302	87,28	7	2,02	346
PE	287	16,18	1.439	81,12	48	2,71	1.774
AL	15	11,03	121	88,97	-	-	136
SE	25	11,52	180	82,95	12	5,53	217
BA	92	8,91	935	90,60	5	0,48	1.032
SUDESTE	528	5,48	8.237	85,47	872	9,05	9.637
MG	172	7,39	2.146	92,18	10	0,43	2.328
ES	862	100,00	862
RJ	227	7,16	2.944	92,84	-	-	3.171
SP	129	3,94	3.147	96,06	-	-	3.276
SUL	37	2,00	1.810	97,89	2	0,11	1.849
PR	25	1,78	1.383	98,22	-	-	1.408
SC	7	2,71	251	97,29	-	-	258
RS	5	2,73	176	96,17	2	1,09	183
C. OESTE	242	4,71	3.502	68,12	1.397	27,17	5.141
MT	1.367	100,00	1.367
MS	20	3,71	509	94,43	10	1,86	539
GO	153	6,74	2.114	93,09	4	0,18	2.271
TO	45	8,62	461	88,31	16	3,07	522
DF	24	5,43	418	94,57	-	-	442

FONTE: DERMATOLOGIA SANITÁRIA/CENEPI/FNS/MS

TABELA 3

PERCENTUAL DE AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE NOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE
BRASIL, MACRORREGIÕES E UNIDADES FEDERADAS - 1991

UNIDADE FEDERADA	TOTAL DE CASOS NOVOS	TOTAL DE AVALIADOS		NÃO AVALIADOS/ NÃO INFORMADOS	
		No	%	No	%
BRASIL	30.094	20.836	69,24	9.258	30,76
NORTE	7.631	5.605	73,45	2.026	26,55
RO	660	588	89,09	72	10,91
AC	336	336	100,00	-	-
AM	1.682	1.682	100,00	-	-
RR	93	58	62,37	35	37,63
PA	2.296	2.076	90,42	220	9,58
AP	136	131	96,32	5	3,68
MA	2.428	734	30,23	1.694	69,77
NORDESTE	5.836	3.421	58,62	2.415	41,38
PI	977	274	28,05	703	71,95
CE	1.240	1.042	84,03	198	15,97
RN	114	80	70,18	34	29,82
PB	346	287	82,95	59	17,05
PE	1.774	1.437	81,00	337	19,00
AL	136	119	87,50	17	12,50
SE	217	182	83,87	35	16,13
BA	1.032	1.032	100,00
SUDESTE	9.637	7.157	74,27	2.480	25,73
MG	2.328	2.322	99,74	6	0,26
ES	862	862	100,00
RJ	3.171	1.717	54,15	1.454	45,85
SP	3.276	3.118	95,18	158	4,82
SUL	1.849	1.796	97,13	53	2,87
PR	1.408	1.373	97,51	35	2,49
SC	258	252	97,67	6	2,33
RS	183	171	93,44	12	6,56
C. OESTE	5.141	2.857	55,57	2.284	44,43
MT	1.367	1.367	100,00
MS	539	415	76,99	124	23,01
GO	2.271	1.787	78,69	484	21,31
TO	522	325	62,26	197	37,74
DF	442	330	74,66	112	25,34

FONTE: DERMATOLOGIA SANITÁRIA/CENEPI/FNS/MS

TABELA 4

CASOS NOVOS DE HANSENÍASE AVALIADOS SEGUNDO GRAU DE INCAPACIDADE
BRASIL, MACRORREGIÃO E UNIDADES FEDERADAS - 1991

UNIDADE FEDERADA	CASOS NOVOS COM INCAPACIDADE AVALIADA						
	No	GRAU 0		GRAU I		GRAU II E III	
		No	%	No	%	No	%
BRASIL	20.665	15.132	73,23	3.709	17,95	1.824	8,83
NORTE	5.605	4.187	74,70	969	17,29	449	8,01
RO	588	399	67,86	118	20,07	71	12,07
AC	336	242	72,02	69	20,54	25	7,44
AM	1.682	1.452	86,33	165	9,81	65	3,86
RR	58	46	79,31	5	8,62	7	12,07
PA	2.076	1.542	74,28	346	16,67	188	9,06
AP	131	103	78,63	20	15,27	8	6,11
MA	734	403	54,90	246	33,51	85	11,58
NORDESTE	3.421	2.520	73,66	623	18,21	278	8,13
PI	274	156	56,93	77	28,10	41	14,96
CE	1.042	682	65,45	267	25,62	93	8,93
RN	80	31	38,75	31	38,75	18	22,50
PB	287	214	74,56	48	16,72	25	8,71
PE	1.437	1.190	82,81	172	11,97	75	5,22
AL	119	104	87,39	5	4,20	10	8,40
SE	182	143	78,57	23	12,64	16	8,79
BA
SUDESTE	7.157	4.930	68,88	1.441	20,13	786	10,98
MG	2.322	1.636	70,46	461	19,85	225	9,69
ES
RJ	1.717	1.251	72,86	315	18,35	151	8,79
SP	3.118	2.043	65,52	665	21,33	410	13,15
SUL	1.625	1.337	82,28	178	10,95	110	6,77
PR	1.373	1.173	85,43	114	8,30	86	6,26
SC	252	164	65,08	64	25,40	24	9,52
RS	(A)
C. OESTE	2.857	2.158	75,53	498	17,43	201	7,04
MT
MS	415	302	72,77	81	19,52	32	7,71
GO	1.787	1.373	76,83	306	17,12	108	6,04
TO	325	228	70,15	71	21,85	26	8,00
DF	330	255	77,27	40	12,12	35	10,61

FONTE: DERMATOLOGIA SANITÁRIA/CENEPI/FNS/MS

NOTA: (A) Excluiu-se os 171 casos avaliados por não ter sido informado a distribuição segundo grau de incapacidade

Anexo 2

ANEXO 2.1
ANÁLISE ESTRATIFICADA BCG/IDADE

0 A 9 ANOS

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	16	284	300
Ausente	7	32	39
TOTAL	23	316	339

Análise de Tabela Simples
Estrato 1

Odds ratio 0,26
Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,09 < OR < 0,75

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	8,69	0,0032083 <---
Mantel-Haenszel:	8,68	0,0032538 <---
Com correção de: Yates	6,30	0,0090911 <---
Teste Exato de Fisher:		0,009492 0,009492

Valor esperado na célula é menor do que 5
Resultado do teste de Fisher é recomendado

10 A 19 ANOS

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	7	206	213
Ausente	14	81	95
TOTAL	21	287	308

Análise de Tabela Simples

Estrato 2

Odds ratio 0,20
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,70 < OR < 0,54

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	13,56	0,0002313 <---
Mantel-Haenszel:	13,51	0,0002368 <---
Com correção de Yates	11,82	0,0005873 <---

20 A 29 ANOS

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	15	211	226
Ausente	6	90	96
TOTAL	21	301	322

Análise de Tabela Simples

Estrato 3

Odds ratio 1,07
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR $0,37 < OR < 3,19^*$

* Cornfield não acurado. Limites exatos são preferíveis

	Qui-quadrado	Valores de p
Não corrigido:	0,02	0,8975843 <---
Mantel-Haenszel:	0,02	0,8977425 <---
Com correção de Yates	0,01	0,9060776 <---
Teste Exato de Fisher:		0,0163139 <---
		0,163139 <---

Valor esperado na célula é menor do que 5
 Resultado do teste de Fisher é recomendado

***** Análise Estratificada *****
 Sumário das 3 Tabelas

OR bruto para todos os estratos = 0,41
 OR ponderado Mantel-Haenszel = 0,39
 Limites de Confiança 95% (Cornfield)
 $0,23 < 0,39 < 0,67$
 Qui-quadrado Sumário Mantel-Haenszel = 11,77
 Valor de p = 0,00060165 <---

***** Limites exatos de confiança *****

Limite Inferior 95% Limite de confiança = 0,22

OR ponderado de Mantel-Haenszel = 0,39

Limite Superior 95% Limite de confiança = 0,69

* Teste de Woolf para heterogeneidade do OR

Qui-quadrado de Woolf 6,77

Valor de p 0,03387411 <---

O teste sugere interação multiplicativa

ANEXO 2.2
ANÁLISE ESTRATIFICADA BCG/SEXO

CICATRIZ DE BCG	FEMININO		TOTAL
	CASOS	CONTROLES	
Presente	16	359	375
Ausente	12	111	123
TOTAL	28	470	498

Análise de Tabela Simples
Estrato 1

Odds ratio 0,41
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,18 < OR < 0,96

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	7,27	0,00703037 <---
Mantel-Haenszel:	5,25	0,00709100 <---
Com correção de Yates	4,28	0,1273712 <---

CICATRIZ DE BCG	MASCULINO		TOTAL
	CASOS	CONTROLES	
Presente	22	342	364
Ausente	15	92	107
TOTAL	37	434	471

Análise de Tabela Simples
Estrato 2

Odds ratio 0,38
Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,19 < OR < 0,84

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	7,92	0.0048868 <---
Mantel-Haenszel:	7,90	0.0049326 <---
Com correção de: Yates	6,80	0.0091182 <---

***** Análise Estratificada *****
Sumário das 2 Tabelas

OR bruto para todos os estratos = 0,41
OR ponderada Mantel-Haenszel = 0,40
Limites de Confiança 95% (Cornfield)
0,24 < 0,40 < 0,68
Qui-quadrado Sumário Mantel-Haenszel = 11,44
Valor de p = 0,00072009 <---

***** Limites exatos de confiança *****

Limite Inferior 95% Limite de confiança = 0,23
OR ponderado de Mantel-Haenszel = 0,40
Limite Superior 95% Limite de confiança = 0,70

* Teste de Woolf para heterogeneidade do Odds ratio
Qui-quadrado Woolf = 0,01
Valor de p = 0,093426465
O teste não sugere interação multiplicativa

ANEXO 2.3

ANÁLISE ESTRATIFICADA BCG E FORMA CLÍNICA DO CASO PRIMÁRIO

CICATRIZ DE BCG	MULTIBACILAR		TOTAL
	CASOS	CONTROLES	
Presente	35	533	568
Ausente	25	151	176
TOTAL	60	684	744

Análise de Tabela Simples

Estrato 1

Odds ratio 0,40
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,22 < OR < 0,71

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	11,72	0,0006174 <---
Mantel-Haenszel:	11,71	0,0006227 <---
Com correção de: Yates	10,66	0,0010915 <---

PAUCIBACILAR

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	3	168	171
Ausente	2	52	54
TOTAL	5	220	225

Análise de Tabela Simples

Estrato 2

Odds ratio 0,46
Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,06 < OR < 4,15*
 Cornfield não acurado. Limites Exatos preferíveis

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	0,72	0,3968983 <---
Mantel-Haenszel:	0,71	0,3979495 <---
Com correção de:	0,10	0,7507200 <---
Yates		
Teste Exato de Fisher:		0,3459035 0,5958672

Valor esperado na célula é menor do que 5
 Resultado do Teste Exato de Fisher é recomendado

***** Análise Estratificada *****
 Sumário das 2 Tabelas

OR bruto para todos os estratos = 0,41
 OR ponderado Mantel-Haenszel = 0,40
 Limites de Confiança 95% (Cornfield)
 0,23 < 0,40 < 0,70
 Qui-quadrado Sumário Mantel-Haenszel = 11,35
 Valor de p = 0,00075579 <---

ANEXO 2.4

ANÁLISE ESTRATIFICADA BCG E PARENTESCO

AVÓS/NETOS

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	9	231	240
Ausente	6	40	46
TOTAL	15	271	286

Análise de Tabela Simples

Estrato 1

Odds ratio 0,26
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,08* < OR < 0,88*
 * Pode ser inacurado

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	6,71	0,00959497 <---
Mantel-Haenszel:	6,69	0,00972203 <---
Com correção de:	4,97	0,02580747 <---
Yates		
Teste exato de Fisher:		0,0200793 <---
		0,0200793 <---

Valor esperado é menor do que 5; recomenda-se resultados do Teste exato de Fisher.

*** Limites exatos de confiança ***

Limite Inferior 95% Limite de confiança = 0,23

OR ponderado de Mantel-Haenszel = 0,40

Limite Superior 95% Limite de confiança = 0,71

* Teste de Woolf para heterogeneidade do Odds Ratio

Qui-quadrado de Woolf 0,03

Valor de p 0,870639

O teste não sugere interação multiplicativa

SEM PARENTESCO

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	2	77	79
Ausente	2	38	40
TOTAL	4	115	119

Análise de Tabela Simples
Estrato 2

Odds ratio 0,49

Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR $0,05 < OR < 5,22^*$

* Pode ser inacurado

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	0,50	0,48034894
Mantel-Haenszel:	0,49	0,48219916
Com correção de: Yates	0,03	0,86706524
Teste exato de Fisher :		0,4124408 0,6016548

Valor esperado é menor do que 5; recomenda-se resultado do Teste exato de Fisher.

PAIS/IRMÃOS

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	27	374	401
Ausente	18	114	132
TOTAL	45	488	533

Análise de Tabela Simples

Estrato 3

Odds ratio 0,46
Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,23 < OR < 0,91

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido :	6,12	0,01334880 <---
Mantel-Haenszel :	6,11	0,01343583 <---
Com correção de Yates :	5,26	0,02179834 <---

***** Análise Estratificada *****

Sumário das 3 Tabelas

OR Bruto para todos os estratos 0,41
OR ponderado Mantel-Haenszel 0,41
Limites de Confiança 95% (Cornfield) 0,23 < 0,41 < 0,71

Qui-quadrado Sumário Mantel-Haenszel 10,71
Valor de p 0,00106443 <---

* Teste de Woolf para heterogeneidade do Odds Ratio

Qui-quadrado de Woolf 0,82
Valor de p 0,66336138

O teste não sugere interação multiplicativa.

***** Limites exatos de confiança *****

Limite Inferior 95% Limite de Confiança = 0,23
Odds Ratio = 0,41
Limite Superior 95% Limite de Confiança = 0,72

ANEXO 2.5
ANÁLISE ESTRATIFICADA BCG E TIPO DE CONTATO

CICATRIZ DE BCG	EXTRADOMICILIAR		TOTAL
	CASOS	CONTROLES	
Presente	12	313	325
Ausente	7	68	75
TOTAL	19	381	400

Análise de Tabela Simples
Estrato 1

Odds ratio **0,37**
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR **0,13 < OR < 1,09**

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	4,29	0,03842970 <---
Mantel-Haenszel:	4,28	0,03867271 <---
Com correção de: Yates	3,13	0,07687455 <---
Teste exato de Fisher:		0,04457840 0,0632529

Valor esperado na célula é menor do que 5
 Resultado do Teste de Fisher é recomendado

INTRADOMICILIAR

CICATRIZ DE BCG	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Presente	26	388	414
Ausente	20	135	155
TOTAL	46	523	569

Análise de Tabela Simples

Estrato 2

Odds ratio 0,45
 Limites de Confiança 95% (Cornfield) para OR 0,23 < OR < 0,87

	<u>Qui-quadrado</u>	<u>Valores de p</u>
Não corrigido:	6,66	0,0098750 <---
Mantel-Haenszel:	6,65	0,0099400 <---
Com correção de: Yates	5,80	0,0160411 <---

***** Análise Estratificada *****

Sumário das 2 Tabelas

OR bruto para todos os estratos = 0,41
 OR ponderado Mantel-Haenszel = 0,43
 Limites de Confiança 95% (Cornfield)
 0,25 < 0,43 < 0,74
 Qui-quadrado Sumário Mantel-Haenszel = 9,71
 Valor de p = 0,00183741 <---

*** Limites exatos de confiança ***

Limite Inferior 95% Limite de confiança = 0,25

OR ponderado de Mantel-Haenszel = 0,43

Limite Superior 95% Limite de confiança = 0,75

* Teste de Woolf para heterogeneidade do Odds Ratio

Qui-quadrado de Woolf 0,11

Valor de p 0,73985826 <---

O teste não sugere interação multiplicativa.

Anexo 3

Mycobacterium leprae-Induced Interferon- γ Production by Household Contacts of Leprosy Patients: Association with the Development of Active Disease

Elizabeth P. Sampaio, Andre L. Moreira, Gilla Kaplan, M. F. S. Alvim, Nadia C. Duppre, Carlos F. Miranda, and Euzenir N. Sarno

Laboratory of Cellular Physiology and Immunology, Rockefeller University, New York, New York; Leprosy Unit, Oswaldo Cruz Foundation, Manginhos, Rio de Janeiro, Brazil

Identification of individuals at risk for developing leprosy and their early diagnosis are central to effective disease control. Lack of immunologic response to *Mycobacterium leprae* among persons exposed to the infectious agent may be predictive of susceptibility. *M. leprae*-induced interferon- γ (IFN- γ) production by peripheral blood mononuclear cells was used as a measure of immune responsiveness. Household contacts of multibacillary patients likely to be at risk of developing active disease were identified, and a preliminary analysis after 2 years of follow-up is presented. A persistent in vitro negative response to *M. leprae* was present in 34.6% of the contacts, and a decrease in IFN- γ production was noted in 52.5%. Five contacts (6.41%) developed leprosy during follow-up and, as predicted, belonged to the group of individuals who were negative or showed reduced levels of IFN- γ in response to the antigen.

Leprosy (Hansen's disease) is a chronic infectious disease of man with a range of clinical manifestations that depend on the host's immune response to *Mycobacterium leprae* [1]. The in vitro immunologic response of family contacts of leprosy patients to *M. leprae* has been shown to differ significantly from that observed in controls who are not regularly exposed to an infected person [2-4]. A large percentage of individuals, either occupational or household contacts of leprosy patients, have demonstrated immunologic evidence of exposure to the bacteria without signs of clinical disease, and the presence of subclinical infection has been suggested [5]. However, detection of subclinical infection will be of importance only if identification and monitoring of those individuals at risk of developing leprosy can be done effectively.

In our studies, in vitro interferon- γ (IFN- γ) production in response to *M. leprae* antigens has been used as a measure for the ability to mount an effective immune response against the mycobacterium [6]. In an effort to predict which persons among our population of household contacts would develop the disease because they did not develop effective immunity, a longitudinal study was initiated, and a preliminary analysis after 2 years of follow-up is presented.

Materials and Methods

Subjects. There were 233 household contacts of multibacillary (borderline and polar lepromatous) leprosy patients (Mb contacts) and 40 contacts of paucibacillary (borderline tuberculoid) [7] leprosy patients (Pb contacts) who regularly attended the Leprosy Out Patient Unit, Oswaldo Cruz Foundation. Clinical examination for leprosy was done and venous blood was collected. Only individuals without any sign of disease were selected. Ages of contacts were 7-81 years (mean, 28.9 ± 15.4) and the length of contact with the index patients varied from 2 months to 30 years. In addition, 31 healthy control individuals known not to have been exposed to leprosy and 26 occupational contacts (laboratory personnel with at least 6 months working in the leprosy unit) were included. Their mean ages were 21.8 ± 5.8 and 32.3 ± 7.4 years (ranges, 17-30 and 23-50), respectively.

Antigen stimulation. Armadillo-derived *M. leprae* antigen was provided by R. J. W. Rees (National Institute of Medical Research, Mill Hill, UK). Optimal antigen-stimulating concentration (referred as dry weight) was 20 $\mu\text{g/ml}$ in 96-well U-bottom plates (Costar, Cambridge, MA). BCG (bacille Calmette-Guérin, 5 mg) was provided by Ataulfo de Paiva Foundation (Rio de Janeiro) and, after heat-killing, was used at 25 $\mu\text{g/ml}$. When indicated, purified protein derivative of tuberculin (PPD; Statens Seruminstitut, Copenhagen) was used at 10 $\mu\text{g/ml}$. Single batches of each antigen preparation were used throughout the study.

Cell cultures. All individuals involved were evaluated at the beginning of the study and at 1-year intervals. Blood for in vitro immunologic tests was drawn before skin tests were done. Heparinized venous blood was collected, and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated by ficoll-hypaque density centrifugation. No heterologous serum was added. PBMC were incubated in triplicate at 2×10^5 cells/well at 37°C in 200 μl of RPMI medium (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY) supplemented with 20% human autologous plasma, 100 units/ml penicillin, 100 $\mu\text{g/ml}$ streptomycin, 2 mM L-glutamine, 10 mM HEPES, and 5×10^{-5} M 2-mercaptoethanol (complete me-

Received 12 February 1991; revised 11 June 1991.

Presented in part: Miami Bio/Technology Winter Symposia, Miami, January 1990.

Informed consent was obtained from all patients or their parents or guardians, and human experimentation guidelines of the Oswaldo Cruz Foundation Ethical Committee were followed.

Grant support: UNDP/World Bank/TDR-WHO.

Reprints or correspondence: Dr. Elizabeth P. Sampaio, Laboratory of Cellular Physiology and Immunology, Rockefeller University, 1230 York Ave., New York, NY 10021.

The Journal of Infectious Diseases 1991;164:990-3
© 1991 by The University of Chicago. All rights reserved.
0022-1899/91/6405-0029\$01.00

ium). Cells were cultured in the presence or absence of antigen. Supernatants from each triplicate well were recovered on day 5 of culture when sufficient amounts of the lymphokine were detected [8]. Samples were pooled, centrifuged, and kept frozen (-20°C) until use. Under these conditions, IFN- γ was stable even after 1 year of storage. No IFN- γ was detected when cells were cultured without any stimulus.

IFN- γ quantitation. Culture supernatants were assayed for IFN- γ levels using a commercial immunoradiometric assay kit (Centocor; IMRX, Malvern, PA) specific for active human IFN- γ [9]. Supernatants were diluted 1:2 and processed in duplicate. Laboratory standards (positive and negative controls) were included in each assay. Levels of IFN- γ are expressed as units per milliliter in stimulated cultures minus units per milliliter obtained in control cultures. The cutoff point for positive response was 40 units/ml, which is 4 SD above mean values obtained in unstimulated cultures. Cell cultures with high background response or technical problems were repeated or excluded from this study. The limit of detection for the assay was 0.1 units/ml.

The reproducibility of the test for the responsiveness of five normal individuals to *M. leprae*, BCG, or PPD antigens was analyzed on three different occasions on a weekly or biweekly basis. Positive or negative responses were reproducibly demonstrated in all individuals tested (not shown).

Skin test. Lepromin skin-test was done by intradermal injection of 0.1 ml of the standardized crude antigen preparation (lepromin A, $3-4 \times 10^7$ bacilli/ml; National Hansen's Disease Center, Carville, LA). Induration was measured after 21-28 days (late lepromin skin test or Mitsuda test) and diameters ≥ 3 mm were regarded as positive. None of the contacts had been lepromin-tested before. All of the injections and readings were done by the same trained person.

Statistical analysis. Nonparametric tests were used for statistical evaluation of significance. Kruskal-Wallis test, χ^2 test, and the correlation level of Spearman were used when appropriate. SD was used to express variance.

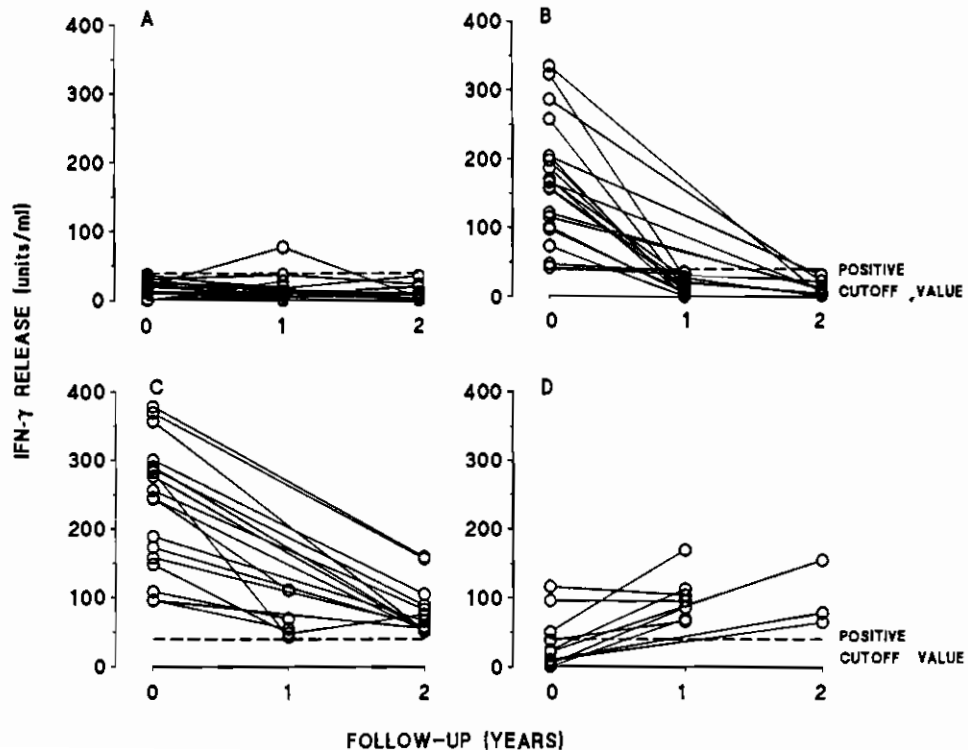
Results

IFN- γ production in response to *M. leprae* and BCG antigens. The in vitro response to *M. leprae* was analyzed in four groups of individuals with different degrees of contact with leprosy patients. Initially, *M. leprae*-induced IFN- γ release was as great if not greater in Mb contacts than in contacts exposed to lower antigenic loads (Pb contacts). One hundred thirty-six (58%) of 233 Mb contacts responded in vitro to the antigen (median, 52.8 units/ml), while 18 (45%) of 40 Pb contacts (median 34.9 units/ml) and 12 (39%) of 31 normal controls (median, 30.3 units/ml) responded. A significantly higher percentage of occupational contacts responded (76.9%, $P < .05$, χ^2 test; median, 78 units/ml).

The extent of response to *M. leprae* antigen among the healthy contacts primarily depended on the length of contact and degree of infectiousness of the index case rather than the degree of consanguinity with the index patient. No significant difference was noted in the in vitro response ($P > .05$, by χ^2 test) between individuals who were blood-related with their index case (52% responders) and those who were not (58%).

When the in vitro response to BCG was assessed, no significant difference was noted among the groups studied ($P >$

Figure 1. Interferon- γ (IFN- γ) production in response to *Mycobacterium leprae* antigen during the 2-year follow-up. Four groups of contacts of multibacillary leprosy patients were identified according to their in vitro responses 1 and 2 years after the first examination. Data are units per milliliter of IFN- γ for each individual tested during the follow-up. **A**, Group A ($n = 27$); **B**, group B ($n = 24$); **C**, group C ($n = 17$); **D**, group D ($n = 10$).



... Kruskal-Wallis test), suggesting that *M. leprae* responsiveness was expressed independently from sensitization to other mycobacterial antigens. BCG vaccination (recorded as presence or absence of BCG scar) or previous contact with tuberculosis infection were also not related to the extent of response to *M. leprae*.

Nature of in vitro response in Mb contacts during the 2-year follow-up. Contacts of multibacillary leprosy patients are additionally considered at high risk of being infected [10]. In our study, 42% of Mb contacts showed negative IFN- γ production in response to *M. leprae* antigen (≤ 40 units/ml). Although very little is known about the quantitative levels of exposure of household contacts to *M. leprae*, it is likely that responsiveness in this group would not be caused only by lack of exposure to the bacillus. We postulated that those responsive individuals were unable to mount an effective humoral immune response to the antigen and, therefore, were higher risk for developing leprosy. Thus, Mb contacts constituted the main population analyzed in the follow-up.

We evaluated 78 household contacts yearly for 2 years. During this period, a different pattern in their in vitro responses to *M. leprae* was detected. Four groups were clearly distinguished (figure 1). In addition to the 27 individuals (4.6%) who were initially negative and remained negative in their response to *M. leprae* (group A), 24 (30.7%) were positive at the beginning of the study and became negative after 2 years (group B), while 17 (21.8%) were initially positive and then expressed lower but still positive levels (group C).

Ten individuals (12.9%) who were either negative (6) or positive (4) showed an increase in IFN- γ levels or maintained the positive response (8 and 2, respectively, group D). No major changes in the response to *M. leprae* was noted in Pb and occupational contacts after 1 and 2 years of the first IFN- γ measurement (not shown).

Skin test responsiveness in the MBC group. IFN- γ production in response to *M. leprae* was compared with the lepromin skin test. The Mitsuda test done on 117 Mb contacts was positive in 87.2%. The large percentage of positivity found also in the noncontact controls (76%) raised the possibility that responsiveness resulted from sensitization by the lepromin itself [11]. Analysis of IFN- γ versus skin test response showed a concordance in 65.8% of the contacts. Otherwise, the fact that one-third of the subjects unresponsive to *M. leprae* in the in vitro assay were positive in the in vivo test may reflect a true dissociation between T cell differentiation and delayed hypersensitivity response.

Development of active disease in Mb contacts during follow-up. Of 78 Mb contacts, 5 (6.41%) developed leprosy during the study (figure 2): 3 in group A (figure 2A), 1 in group B (figure 2B), and 1 in group C (figure 2C). They were diagnosed as indeterminate (4 patients) and borderline tuberculoid forms (1 from group B) according to the Ridley-Jopling classification [7]. All were blood-related with their index patients, had negative bacterial index, and presented (when first diagnosed) well defined anesthetic skin areas (a plaque in the borderline tuberculoid leprosy patient). The Mitsuda

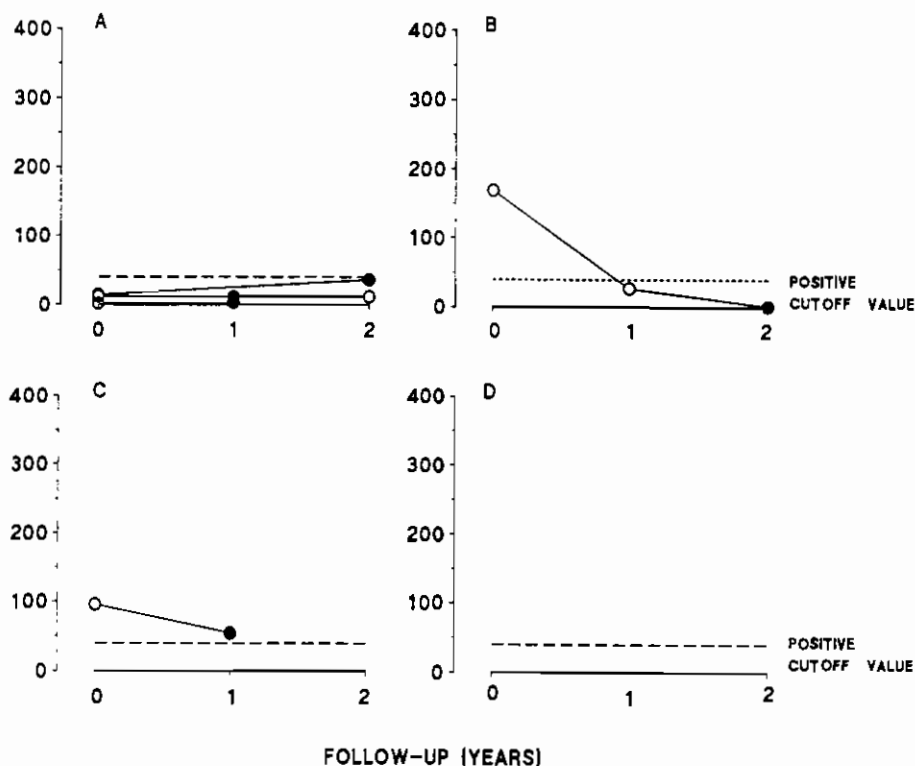


Figure 2. Five contacts (household) of multibacillary leprosy patients developed leprosy during the study: three in group A (A), one in group B (B), and one in group C (C). O, units per milliliter of interferon- γ (IFN- γ) for each individual tested during follow-up. Reduced levels of lymphokine were detected in all five contacts at time of diagnosis (●).

test was negative in only 1 patient (indeterminate form). So far, no leprosy has been detected in any of the other groups of the study.

Discussion

It has been well established that household contacts of leprosy patients have a higher risk of developing the disease than noncontacts, with a relative risk three to six times higher for contacts of multibacillary patients and two to four times higher for contacts of paucibacillary patients than in the general population [10]. IFN- γ production in response to *M. leprae* infection has been correlated with the resistant forms of leprosy, and it has been used as a measure of efficient immune response to the bacillus [12].

In the present longitudinal study, healthy household and occupational contacts of leprosy patients were analyzed for their in vitro response to *M. leprae* as evaluated by the release of IFN- γ in culture supernatants. The high percentage of responders in those groups suggests a high index of sensitization among exposed persons [6, 13]. A reevaluation of the immune responsiveness in Mb contacts was done yearly.

Our preliminary results show an association between the in vitro low reactivity to *M. leprae* antigen of Mb contacts and the development of active disease. Five individuals acquired leprosy, and all newly diagnosed patients (who developed the paucibacillary form) were negative or showed reduced IFN- γ production when tested at the time of diagnosis. As all contacts have been carefully and periodically examined, we could identify individuals who developed the disease in a very early phase.

The persistently negative response to *M. leprae* noted during follow-up in 34.6% of the contacts (figure 1A) appeared to characterize individuals most at risk of getting leprosy (3/5 new patients originated from this group). Thus, at least some of the nonresponders demonstrated lack of immunologic activity similar to that observed in lepromatous leprosy patients. However, the questions of how many and why not all of the nonresponders will get the disease are unanswered. A decrease in IFN- γ production was detected in >52% of subjects (groups B and C). It could be explained by a decrease in the bacillary load of the index patients after initiation of treatment (multidrug therapy). Thus, contacts might have been exposed to reduced amounts of antigen shed into the environment over time. In addition, Godal and Negassi [5] suggest that superexposure to *M. leprae* may have a suppressive effect on the immune response of some household contacts. This could explain the pattern of response of the individuals in group D who were initially negative and became positive during the follow-up (figure 1D).

The in vitro assay enabled us to discriminate individuals at risk of getting leprosy, and an association between absence or low reactivity and development of disease was noted. Al-

though a large number of the contacts will not develop leprosy, probably due to the development of effective cellular immunity [14], we do not exclude the possibility that some of them carrying asymptomatic infection can be, at some stage, sources of infection for susceptible persons [15]. Monitoring of those persons may have epidemiologic implications for leprosy research, allowing early detection of new cases, a significant factor in leprosy control.

Acknowledgments

We thank M. E. N. Gallo and J. A. Nery for support throughout the study, T. S. Guedes for technical assistance, E. Borges and E. B. Soares for the physical examination of the contacts, and A. R. de Moura for the graphics.

References

- Hastings RC, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Franzblau SG. Leprosy. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:330-48.
- Balina LM, Fliess EL, Bachmann A, Cardama JE, Gatti JC. Similar alterations of lymphoblastic dedifferentiation in lepromatous leprosy patients and their healthy lepromin-negative consanguineous offspring. *Int J Lepr* 1973;41:7-13.
- Menzel S, Bjune G, Kronvall G. Lymphocyte transformation test in healthy contacts of patients with leprosy. I. Influence of exposure to leprosy within a household. *Int J Lepr* 1979;47:138-52.
- Myrvang B. Immune responsiveness to *Mycobacterium leprae* of healthy humans: application of the leukocyte migration inhibition test. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974;82:707-14.
- Godal T, Negassi K. Subclinical infection in leprosy. *BMJ* 1973;3:557-9.
- Sarno EN, Espinosa M, Sampaio EP, et al. Immunological responsiveness to *M. leprae* and BCG antigens in 98 leprosy patients and their household contacts. *Braz J Med Biol Res* 1988;21:461-70.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr* 1966;34:255-73.
- D'Andrea AD, Plotkin SA, Douglas SD, Polin RA. Immune-specific gamma interferon production correlates with lymphocyte blastogenesis. *J Clin Microbiol* 1986;23:911-5.
- Chang TW, McKinney S, Liu V, Kung PC, Vileck J, Le J. Use of monoclonal antibodies as sensitive and specific probes for biologically active human γ -interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:5219-22.
- Sundar Rao PSS, Jesudasan K, Mani K, Christian M. Impact of MDT on incidence rates of leprosy among household contacts. Part I. Baseline data. *Int J Lepr* 1989;57:647-51.
- Price MA, Anders EM, Russel DA, Dennis ES. Cell-mediated immunologic status of healthy members of families with a story of leprosy. *Int J Lepr* 1975;43:307-13.
- Kaplan G, Weinstein DE, Steinmam RM, et al. An analysis of in vitro T cell responsiveness in lepromatous leprosy. *J Exp Med* 1985;162:917-29.
- Sampatavanich S, Sampoornachot P, Kongsuebechart K, et al. Immunological studies on subclinical infection among leprosy household contacts in Thailand. *Int J Lepr* 1989;57:752-65.
- Godal T, Loifgren M, Negassi K. Immune response to *M. leprae* of healthy leprosy contacts. *Int J Lepr* 1972;40:243-50.
- Taylor CE, Ellinston EP, Gideon H. Asymptomatic infections in leprosy. *Int J Lepr* 1965;33:716-27.

Fatores Envolvidos na Reatividade do PPD em Pacientes com Doença de Hansen

Nádia Cristina Düppre*
 Maria Fernanda Sardella Alvim*
 Maria Eugenia Noviski Gallo*
 José Augusto da Costa Nery*
 Euzenir Nunes Sarno*

*Pesquisadores do Ambulatório
 Souza Araújo – Setor de Hanseníase – Fiocruz

Foram testados intradermicamente com PPD (RT23 e FAP 5U) 236 pacientes hansenianos (138 multibacilares e 98 paucibacilares) e 291 contatos sadios. Observa-se um percentual menor de reatores ao PPD em pacientes multibacilares (42%), quando comparados a paucibacilares (62,2%) e contatos sadios (63,2%).

Entre os pacientes multibacilares, o índice bacteriológico (IB) mostrou ser fator de interferência na resposta ao PPD, sendo significativamente maior o percentual de respondedores em pacientes com IB negativo, quando comparados aos com IB igual ou acima de 3.

Foi observado um elevado índice de positividade à tuberculina em contatos sadios (61,0%) e pacientes paucibacilares (65,3%) com teste de Mitsuda positivo.

INTRODUÇÃO

Há evidências de que a resistência à infecção pelo microorganismo intracelular *Mycobacterium leprae* requer uma eficaz resposta imune mediada por células. Os aspectos clínicos e a evolução da Hanseníase dependem da extensão desta resposta ao microorganismo que, por sua vez, controla a multiplicação bacilar (14).

No pólo tuberculóide, onde se observa uma evidente imunidade celular, o crescimento bacteriano e a disseminação são controlados. No pólo lepromatoso, onde pouca ou nenhuma imunidade celular está presente, a multiplicação bacilar se estende por toda a derme. Entre as duas formas clínicas, um grupo de pacientes denominado *borderlines* apresenta variado grau de resistência, classificando-se em *borderline tuberculóide* (BT), *borderline borderline* (BB) e *borderline lepro-*

matoso (BL), segundo uma progressiva redução da resposta imune celular ao antígeno (6,12).

Os testes cutâneos de hipersensibilidade retardada ao *M. leprae* e ao PPD têm sido de há muito utilizados como avaliadores da resposta imune aos respectivos antígenos. Stanley e col (17) demonstraram que, entre crianças naturalmente PPD positivas, ocorreram 58% menos casos de hanseníase do que entre os PPD negativos. Por outro lado, Smelt e col (15) documentaram que, vacinando com ECG pacientes lepromatosos PPD negativos, se podia induzir resposta positiva à tuberculina, sem causar qualquer aumento na resposta ao *M. leprae*.

Talwar e col (19), em seu estudo, realizaram testes cutâneos de PPD e *M. leprae* em 10 pacientes lepromatosos e observaram que, embora todos tivessem resultados do teste de Mitsuda negativos, quatro deles foram positivos ao PPD.

Há referências de uma diminuição na resposta cutânea ao PPD em pacientes multibacilares, quando comparados a pacientes paucibacilares e a contatos sadios de pacientes com hanseníase (2,4,5).

Quinto e col (4), em trabalho realizado na Província de Cebu, com pacientes lepromatosos, tuberculoides e controles sadios, encontraram um percentual de positividade ao PPD 5U de 47,4%, 61,2% e 81,3%, respectivamente.

Outros autores relataram que, após o tratamento, a média das respostas ao PPD em pacientes lepromatosos se eleva, embora seja menor que no grupo de contatos sadios, sugerindo que a inibição cutânea a determinantes antigênicos do PPD, que não estão presentes no indivíduo antes do tratamento, seja restabelecida após o tratamento, enquanto que a falta de resposta a determinantes do *M. leprae* permanece (11).

Dados similares são descritos por Cree e col (2) que, ao analisarem a resposta ao PPD em pacientes de hanseníase, observaram que pacientes paucibacilares e multibacilares não-tratados têm um número menor de reações positivas quando comparados ao grupo de pacientes tratados, associando, portanto, o tratamento ao aumento da produção de resposta cutânea a antígenos de micobactérias.

O presente estudo propõe-se a investigar a hipersensibilidade tipo tardia ao PPD (HTT) em pacientes pauci e multibacilares, associando a variabilidade das reações ao teste de Mitsuda, tempo de tratamento e índice bacilar, comparando estas respostas às da população-controle de contatos sadios.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Ambulatório Souza Araújo, Setor de Hanseníase, Fiocruz, no período de Cadernos de Saúde Pública, RJ, 6(2): 175-185, abr/jun, 1990

junho de 1987 a setembro de 1989. Foram testados com PPD 5U FAP (Fundação Atauilho de Paiva) e PPD RT 23, 138 pacientes multibacilares (BL e LL), 98 paucibacilares (I e BT) e 291 contatos sadios, intra e extra domiciliares de pacientes com hanseníase examinados neste serviço.

Os pacientes foram submetidos a esquema de multidrogaterapia, com tempo de tratamento variado, e classificados clínica e histopatologicamente segundo Ridley-Jopling (12). O número de pacientes, em cada grupo, é mostrado na tabela I.

TABELA I

Número de Pacientes de Hanseníase, de Acordo com Tempo de Tratamento e Classificação de Ridley-Jopling

Tempo de Tratamento	Forma Clínica				Total
	LL	BL	BT	HI	
Não-Tratados	17	20	18	23	78
Em tratamento	36	51	19	14	120
Em EOSTO *	11	03	18	06	38
Total	64	74	55	43	236

*Os pacientes em EOSTO (em observação, sem tratamento quimioterápico) são aqueles já tratados, com a medicação específica suspensa, em período de observação clínica.

TESTES CUTÂNEOS

Previamente à introdução na multidrogaterapia, todos os pacientes foram testados com lepromina integral ou lepromina de Tatu. Foi injetado intradermicamente 0,1 ml da solução no terço inferior do antebraço E, e a leitura feita após 21 ou 30 dias da aplicação. Foi considerada negativa a reação ≤ 2 mm e positiva a reação ≥ 3 mm (7).

O PPD 5U FAP (PPD produzido na Fundação Atauilho de Paiva, RJ, Brasil) foi realizado em 94 pacientes e 146 contatos sadios e o PPD RT 23 em 142 pacientes e 145 contatos. A reatividade cutânea, quando se utilizaram ambos os testes, para efeito de comparação, demonstrou ao PPD RT 23 um aumento

PESQUISA

no número de reatores de 10,5%. Os resultados foram computados conjuntamente.

A aplicação foi feita por via intradérmica, com 0,1 ml de PPD no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo. A leitura do teste foi realizada 48 ou 72 horas após a aplicação, e a induração com diâmetro maior ou igual a 5 mm foi considerada positiva.

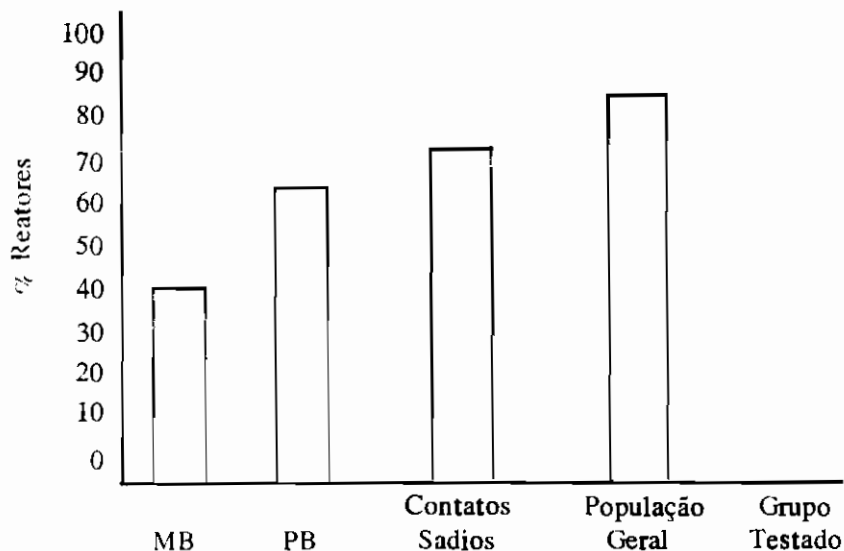
O material utilizado e as técnicas de aplicação e leitura foram aquelas preconizadas pela OMS (1).

RESULTADOS

A resposta ao PPD em 138 pacientes multibacilares, 98 paucibacilares e 291 contatos saudáveis foi comparada a trabalhos anteriores de resposta à tuberculina, quando se detectaram 82% de reatores em 6.673 indivíduos do sexo masculino, maiores de 15 anos, supostamente sem contatos com pacientes de hanseníase (9). O percentual da reatividade obtido no presente trabalho foi de 42,0% em multibacilares, 62,2% em paucibacilares e 63,2% em contatos saudáveis (Fig. 1). Foi estatisticamente significativa o menor número de reatores multibacilares, quando comparados a todos os outros grupos testados $10 < p < 5$.

FIGURA 1

Percentual de Reatores à Tuberculina em Pacientes de Hanseníase por Forma Clínica, em Contatos Saudáveis de Pacientes e População em Geral, Presumivelmente Sem Contatos com Hanseníase



Entre pacientes paucibacilares e contatos saudáveis, não houve diferença significativa no percentual de respondedores, porém, a alta reatividade da população geral foi estatisticamente significativa, quando comparada com estes dois grupos $10 < p < 5$.

A distribuição da reatividade ao PPD segundo a faixa etária é demonstrada na tabela II. Quando comparamos o percentual de reatores à tuberculina em pacientes multi e paucibacilares, observamos que a diferença de positividade não foi significativa na faixa etária de 6 a 14 anos; porém, naqueles pacientes com idade superior a 15 anos, a diferença no percentual de reatores foi estatisticamente significativa ($5 < p < 2$). Também a população geral com idade superior a 15 anos apresentou um percentual de positividade significativamente maior, quando comparada a contatos saudáveis nas mesmas faixas etárias ($p < 0,1$).

TABELA II

Distribuição da Resposta à Tuberculina, Segundo Grupo Etário, em Pacientes com Hanseníase, Contatos Saudáveis e População Geral

População Testada	Faixa Etária PPD	Faixa Etária									
		6	14	15	29	30	49	50	+	Total	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Multibacilares	Nº	02	04	19	25	29	35	08	16	58	80
	%	33,3	66,7	43,0	57,0	45,0	55,0	33,3	66,7	42,0	58,0
Paucibacilares	Nº	01	03	19	11	18	15	23	08	61	37
	%	25	75,0	63,3	36,7	54,5	45,5	74,2	25,8	62,2	37,8
Contatos Saudáveis	Nº	40	16	84	30	56	25	04	36	184	107
	%	71,4	28,6	73,7	26,3	69,0	31,0	10,0	90,0	63,2	36,8
População Geral*	Nº	-	-	2.325	700	2.984	468	05	16	5.314	1.184
	%	-	-	77,0	23,8	86,4	13,6	23,0	76,2	82,0	18,0

*A população geral é composta de indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 15 anos de idade.

Na tabela IV, observamos que os pacientes multibacilares, apesar de apresentarem um menor percentual de fortes reatores (indurações ≥ 10 mm), na condição de não-tratados e em tratamento, a sua média de indução assume valores elevados, sendo significativamente maior ($2 < p < 1$) do que os pacientes paucibacilares nas mesmas condições de tratamento.

TABELA IV

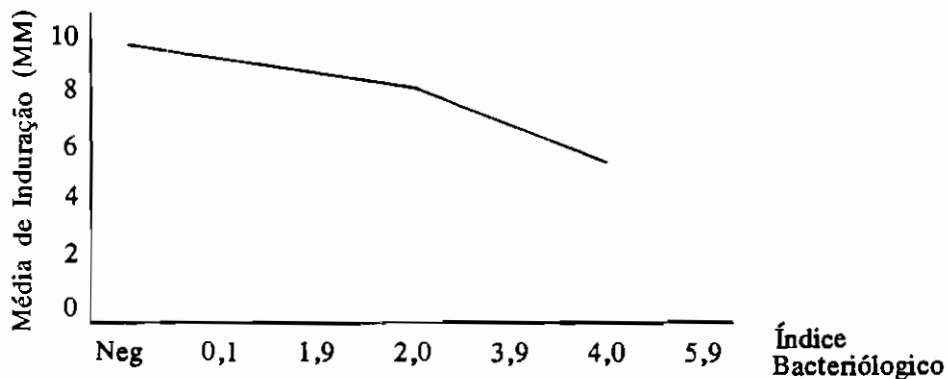
Média de Induração ao PPD em Pacientes de Hanseníase, Segundo Forma Clínica e Tempo de Tratamento

	Multibacilares			Paucibacilares		
	%	\bar{X} (MM)	SD	%	\bar{X} (MM)	SD
Não-Tratados	40,5	19,30	7,47	61,0	14,0	3,15
Em Tratamento	41,4	19,0	10,5	61,0	13,60	3,77
Em EOSTO	42,8	16,60	7,0	67,0	16,01	5,43

Em pacientes multibacilares, associando a resposta da tuberculina ao índice baciloscópico (IB), podemos observar que a positividade ao PPD foi significativamente maior ($5 < p < 2$) naqueles com IB negativos, quando comparados àqueles com IB maior ou igual a 3 (Figura 2).

FIGURA 2

Resultados da Reatividade ao PPD em Pacientes Multibacilares com Relação ao Índice Bacteriológico



DISCUSSÃO

Vários estudos realizados até o momento, avaliando a reatividade à tuberculina em pacientes multibacilares, paucibacilares e contatos saudios, apontam um baixo índice de PPD positivo em pacientes multibacilares, quando comparados a pacientes paucibacilares e a contatos saudios (2, 4, 5, 10).

Em nosso estudo, observamos que os pacientes paucibacilares e os contatos saudios, apesar de serem mais reatores ao PPD do que os pacientes multibacilares, não apresentam, entre si, diferença no percentual de reatores, porém foram menos respondedores do que a população sadia, supostamente sem contatos com hanseníase. Este dado confirma o estudo de Fernandez (3), quando observou que também os contatos de pacientes com hanseníase, apesar de não apresentarem manifestações clínicas da doença, convivem com o doente e, indiscutivelmente, estão em contato com o bacilo de Hansen e, portanto, reagem imunologicamente de modo semelhante aos pacientes e não como pessoas saudias.

Também Guinto e col (4) sugeriram, em seu trabalho, que aquelas pessoas originariamente negativas à tuberculina poderiam ser mais susceptíveis que as outras a adquirirem a forma lepromatosa da doença.

De um modo geral, os pacientes multibacilares responderam menos ao PPD, não havendo diferença entre as formas BL ou LL, o mesmo ocorrendo entre paucibacilares nas formas clínicas BT e I.

Quando se comparou a reatividade ao PPD, associada ao teste de Mitsuda, observou-se um percentual maior de reatores ao PPD em pacientes paucibacilares e em contatos saudios com teste de Mitsuda positivo. Roberts e col (13), em seu estudo, mostraram que os linfócitos T, extraídos e clonados de biópsia de reação de Mitsuda, são, em sua maioria, específicos para o PPD e não para antígenos do *M. leprae*.

Apesar de vários autores (2, 15) associarem aumento da resposta cutânea ao PPD ao tempo de tratamento, em nosso estudo este fenômeno não foi observado, pois não foi significativa a diferença no percentual de reatores, quando se comparou a reatividade cutânea entre aqueles não-tratados e já em tratamento.

O contato com tuberculose foi fator de positividade do PPD, na mesma proporção, em todos os grupos. Observamos que, mesmo os pacientes multibacilares que são imunodeprimidos ao *M. leprae*, quando em contato com pacientes tuberculosos, foram reatores ao PPD, concordando com Strickand (18), quando afirma que os pacientes lepromatosos, que são incapazes de ter uma resposta imune celular contra antígenos específicos ao *M. leprae*, podem ter, apesar disso,

uma resposta normal a outros antígenos dependentes de células T.

Avaliando as respostas ao PPD consideradas como fortes reatores ($\geq 10\text{mm}$), podemos observar que, entre os pacientes multibacilares, apesar de apresentarem, um menor número de respondedores, o diâmetro de suas respostas foi exacerbado, com média de induração significativamente maior do que os pacientes paucibacilares.

Em quatorze pacientes multibacilares com estas reações exacerbadas ao PPD, foi observado um quadro de sintomatologia geral como dor, edema e eritema acentuados no local do teste, febre, infartamento ganglionar e mal-estar geral, quadro este observado por outros autores (16, 20) e que foi caracterizado como "Reação Gigante". Eles admitem que, embora o mecanismo dessas respostas não esteja bem entendido, ele pode estar associado a uma hipersensibilidade à tuberculina, e pode ocorrer durante um período de falta de regulação imune, associada a variações nos níveis de carga antigênica.

Em pacientes paucibacilares e contatos sadios, não foi observada sintomatologia semelhante, embora também houvesse entre eles indurações com valores acima de 20mm.

Sob todos os aspectos analisados, observamos que, em multibacilares, a carga bacilar foi fator de depressão da reatividade cutânea ao PPD, pois aqueles com índice baciloscópico (IB) maior ou igual a três apresentaram um número significativamente menor de respondedores, quando comparados a pacientes com índice baciloscópico negativo.

Kaplan e col (8), em seu estudo, sugeriram que a resposta imune celular em pacientes lepromatosos pode estar suprimida, em parte, pela alta concentração de produtos bacilares ou por outros mecanismos tissulares presentes no organismo do indivíduo.

PPD (Purified Protein Derivative) was injected intradermally in 236 leprosy patients (138 of multibacillary form and 98 paucibacillary), 291 healthy household leprosy contacts. The less reactive population to PPD was composed of multibacillary patients with a positivity rate of 42%, 62,2% for paucibacillary and 63,2% for contacts. Among the multibacillary patients the BI (Bacteriological index) seems to interfere with PPD reactivity. It was found a significant association

PESQUISA

- 13 - ROBERTS, P. P.; DOCKRELL, H. M. and MC ADAM, K. P. W. J. - Evidence that the Mitsuda reaction to *Mycobacterium leprae* can be mediated by lymphocytes responsive to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Exp. Immunol.* 72 (1988), 390-393.
- 14 - SANSONETTI, P.; LAGRANGE, P. H. - The Immunology of Leprosy: Speculations on the Leprosy Spectrum. *Rev. Infect. Dis.* 1 (1981) 422-469.
- 15 - SMELT, H. M.; REES, R. J. M. and LIEW, F. Y. - Failure to induce delayed - type hypersensitivity to *Mycobacterium leprae* in long term treated lepromatous leprosy patients. *Clin. Exp. Immunol.* (1981) 44-507.
- 16 - STANFORD, J. L. - Skin testing with mucobacterial reagents in leprosy. *Tubercle* 65 (1984) 63-74.
- 17 - STANLEY, S. J.; HOWLAND, C.; STONE, M. M. and SUTHERLAND, I. - BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J. Hygiene* (1981) 87-233.
- 18 - STRICKLAND, N. H. - The influence of immunosuppression and immunodeficiency on infection with leprosy and tuberculosis. *Int. J. Lepr.* 53 (1985) 86-100.
- 19 - TALWAR, G. P.; KRISHNAN, A. D.; MEHRA, V. L.; BLUM, E. A. and PEARSON J. M. H. - Evaluation of cell mediated immune responses in untreated cases of leprosy. *Clin. Exp. Immunol* 12 (1972) 195-203.
- 20 - WATERS, M. F. R. and STANFORD, J. L. - Giant reactions to tuberculin in lepromatous leprosy patient. *Int. J. Lepr.* 53 (1985) 546-553.